AZ EKG ÉS TERHELÉSES EKG VIZSGÁLAT SZEREPE A CARDIOVASCULARIS RIZIKÓ FELMÉRÉSÉBEN SPORTOLÓKNÁL ÉS NEM-SPORTOLÓKNÁL

Doktori Tézisek

Dr. Sydó Nóra

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem

Témavezetők: Dr. Merkely Béla DSc, egyetemi tanár
Dr. Becker Dávid PhD, egyetemi docens
Konzultáns: Thomas G. Allison PhD, professzor

Hivatalos bírálók: Dr. Martos Éva PhD, med.habil., c. egyetemi tanár
Dr. Miklós Zsuzsanna PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. Benyó Zoltán DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Pucsok József DSc, egyetemi tanár
Dr. Zsáry András PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2018

BEVEZETÉS

Az elektrocardiographia nélkülözhetetlen mind a sportolók, mind a nem-sportolók kardiológiai szűrésében és kivizsgálásában. Bár napjainkban a képalkotó vizsgálatok dominálnak a kardiológiai gyakorlatban, a különböző EKG technikák – 12 elvezetéses nyugalmi EKG, Holter EKG és terheléses EKG – részletes elemzésével növelhetjük ezen egyszerű és alacsony költségű vizsgálat diagnosztikus potenciálját.

Sportolóknál az EKG eltérések gyakoriak, általában a fizikai terhelésre kialakuló jóindulatú strukturális és elektromos remodellációt tükrözik, melyet „sportszívnek" nevezünk. Mindazonáltal, a fiziológiás eltérések és a patológiás elváltozások közötti differenciáldiagnózis kihívást jelent. Magyarországon az EKG vizsgálat a sportolói szűrés alappillére. Egyszerű, széles körben elérhető, gyorsan kivitelezhető és értékelhető, ezen kívül bizonyos esetekben magas informatív értéke miatt a szűrésben nélkülözhetetlen. A szűrés alappillére mellett kiegészítő vizsgálatok is gyakran szükségessé válnak. Hosszú időtartamú, 24 órás EKG monitorizálással az átmeneti arrhythmia és ischaemiára utaló eltérés rögzítése mellett értékes információkat nyerhetünk az autonóm idegrendszeri szabályozás állapotáról, mely alapján a cardiovascularis (CV) rizikót is megbecsülhetjük. Ép autonóm reguláció esetén a szimpatikus és paraszimpatikus rendszer szimultán és ellentétes irányú változásai a szívritmus ütésről ütésre történő változásában manifesztálódnak. A modern Holter monitor rendszerek alkalmasak az RR intervallum váltakozásainak regisztrálására, azaz képesek szívfrekvencia variabilitás analízisre.

Terheléses vizsgálat során az ST szegmentum vizsgálata fontos diagnosztikai jelentősségű, ezen kívül jelentős prognosztikus értéke van például a funkcionális aerob kapacitás (FAC) és a szívfrekvencia megnyugvás vizsgálatának. Ezen paraméterek prognosztikus prediktív értékét számos CV rizikóval rendelkező betegpopulációban vizsgálták és a mortalitás erős és független előrejelzőjének bizonyultak.

A dohányzásnak számos káros hatása van az egészségre. Csökkenti a funkcionális kapacitást és ronjta a szívfrekvencia megnyugvást, melyek csökkenése fontos és korai jelei a CV rizikónak. Másrészről a dohányzás abbahagyása gyakran vezet elhízáshoz és ehhez kapcsolodó társbetegségekehez, mint a magasvérnyomás és a cukorbetegség. A dohányzási státusz és a prediktív terheléses paraméterek (FAC, szívfrekvencia megnyugvás) közötti összefüggések ismerete fontos a rizikó és a leszokásból származó előnyök becslése szempontjából.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink célja az EKG jelentőségének hangsúlyozása a sportolói szűrésben; a hosszú távú EKG monitorozás addícionális diagnosztikus potenciáljának bemutatása; emellett terheléses vizsgálat során a nem-EKG faktorok (FAC és szívfrekvencia válaszok) prediktív értékének bemutatása és ezen faktorok szerepének meghatározása a dohányzási státusszal kapcsolatos rizikóbecslésben.

- A sportolói EKG szűrés során célul tűztük ki a sportadaptációs EKG eltérések tanulmányozását
- Vizsgáltuk a fiziológiás és patológiás sportolói EKG eltérések gyakoriságát panaszmentes magyar sportolók mintáján
- 24-órás Holter monitorozás során tanulmányoztuk a sportolók autonóm idegrendszeri adaptációját szívfrekvencia variabilitás (HRV) vizsgálattal
- Sportintenzitás és sportágak szerint alcsoportanalízist végeztünk
- Sportolói HRV normál értékeket határoztunk meg
- Terheléses EKG vizsgálatok során vizsgáltuk a terheléses szívfrekvencia válaszok alakulását nem-sportolóknál
- Tanulmányoztuk az életkor, a nem, a terhelhetőség és a CV rizikó faktorok hatásait a terheléses szívfrekvenciaválaszokon
- Nem-sportolók terheléses EKG eredményei alapján vizsgáltuk a dohányzás és a terhelhetőség hatásait a CV rizikófaktorok (magas vérnyomás, cukorbetegség, elhízás) jelenlétére
- Végül felmértük a dohányzási státusz és a terhelhetőség kapcsolatát a totál, CV és nem CV halálozásra

MÓDSZEREK

Vizsgálati csoport: sportolói EKG szűrés

Szűrésünk során egészséges, panaszmentes élsportolókat, master sportolókat és kontroll személyeket vizsgáltunk. Az élsportolók válogatott sportolók voltak, akik többet edzettek heti 10 óránál. A master sportolók 30 év feletti korábbi élsportolók, akik master versenyeken vettek részt, heti 6-9 órát edzettek. Az egészséges kontroll személyek versenyszerűen nem sportoltak, egyetemünkön tanuló medikusok vagy rezidensek voltak, akik nem edzettek többet, mint heti 3-4 óra. A Holter EKG szűrés során a megengedett maximális edzés két óra volt. Kizártunk minden olyan személyt, akinél az anamnézisben igazolt szívbetegség, cukorbetegség, vagy egyéb szisztémás betegség szerepelt.

Vizsgálati csoport: terheléses EKG szűrés

Retrospektív vizsgálatunk során az 1993. szeptember 21. és 2010. december 20. között terheléses EKG vizsgálaton átesett betegek adatait elemeztük a „Mayo Integrated Stress Center" (MISC) adatbázisban.

A terheléses szívfrekvencia válaszok vizsgálatához 40 és 89 év közötti betegeket vontunk be, akik terheléses EKG vizsgálaton estek át a Bruce protokoll szerint. A kiindulási betegcsoport meghatározásához használt kizárási kritériumaink: (1) anamnézisben ismert CV betegség: ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, szívsebészeti beavatkozás, strukturális vagy billentyű betegség, major ritmuszavar, defibrillátor vagy pacemaker implantáció, kongenitális szívbetegség, cerebrovascularis betegség perifériás érbetegség; (2) szívfrekvencia csökkentő vagy ritmuskontroll terápia: béta blokkoló, calcium csatorna blokkoló, sotalol, amiodaron; (3) 40 év alatti betegeket, mert a vizsgálat indikáció ebben a korcsoportban speciálisak és az esetszám alacsony volt; (4) a vizsgálatot ST eltérések, ritmuszavar, vagy kóros vérnyomás válasz miatt kellett leállítani; (5) akiknél több vizsgálatot is végeztünk, csak az első teszt eredményeit használtuk fel. A dohányzással kapcsolatos vizsgálatainkhoz a vizsgálati populáció szinte teljesen azonos volt, azzal a különbséggel, hogy az alsó életkori határ 30 év volt és nem zártuk ki a szívfrekvencia vagy ritmus szabályozó terápián lévő betegeket.

A betegek általános alapadatait és a releváns klinikai információkat az adatbázisból nyertük ki, beleértve a magas vérnyomást (korábbi diagnosis vagy vérnyomáscsökkentő terápia), cukorbetegség (korábbi diagnosis alapján), elhízás (BMI > 30 kg/m^2), és dohányzási státusz. A dohányzási

státusz meghatározásához a „Centers for Disease Control (CDC)” definícióit vettük alapul. A nem dohányzók egész életük során nem szívtak el 100 szál cigarettát és jelenleg sem dohányoznak. A jelen dohányzók több, mint 100 szál cigarettát szívtak el és jelenleg is dohányoznak. A volt dohányosok elszívtak több mint 100 szál cigarettát, de jelenleg nem dohányoznak.
Vizsgáltuk a betegek terhelhetőségét és azonosítottuk azokat a betegeket akik terhelhetősége alacsony vagy nem képesek megfelelő terhelési szintet elérni (FAC < 80%). A terhelhetőséget (CRF = cardiorespiratorikus fitness) a funkcionális kapacitás szerint értékeltük, mely az aktuális és a laboratóriumunk által életkor és nem szerint meghatározott elvárt terhelési idő százalékos aránya. A dohányzással kapcsolatos vizsgálatainknál a betegeket először dohányzási státusz alapján 3 csoportra osztottuk, majd minden csoportot terhelhetőség alapján még 3 csoportra: alacsony CRF = FAC < 80%, csökkent CRF = FAC 80 – 99%, normál CRF FAC ≥ 100%.
A magyar EKG szűréssel kapcsolatos etikai engedélye a Magyarországi Központi Etikai Bizottság által lett jóváhagyva (13697-1/2011-EKU[443/PI/11.]), minden beteg beleegyezett a vizsgálatba. Az amerikai terheléses vizsgálatok retrospektív adatbázis elemzésen alapultak, melyet jóváhagyott az „Institutional Review Board of Mayo Clinic, Rochester, Minnesota”. Kizártuk azon betegeket, akik nem járultak hozzá adataik felhasználásához a Minnesotai törvények (§144.335) alapján.

Mérések

Sportolók

Nyugalmi 12-elvezetéses EKG

Standard nyugalmi 12-elvezetéses EKG felvételeket rögzítettünk (BTL – 08MT). A részletes EKG elemzéseket az Európai Kardiológus Társaság 2010-es sportolói EKG ajánlásai alapján végeztük.

Holter EKG

Háromcsatornás Holter monitorozást alkalmaztunk (ScottCare Cardioview DxSuite, USA) módosított V5, V1 és III elvezetések használatával. Az automata HRV analízist a HolterCare ver. 10.2.2 programmal végetük. Az automata analízist követően a felvételeket egy orvos újra értékelte az extrasystolék és műtermékek pontos analízise céljából. Monitorozás alatt a betegek a normál napi rutin végzésére voltak felszólítva, beleértve az edzést, étkezést és alvást.

Holter EKG paraméterek
A HRV rövid és hosszú-távú időfüggő paramétereit vizsgálatuk az extrasystolek és műtermékek kizárását követően. (1) normál sinus ütések közötti RR intervallumok standard deviációja a 24 órás mérés alatt (SDNN),, mely a HRV globális jellemzője, a teljes regisztrátum alatti cirkadián változásokat tükrözi. A szívfrekvencia átfogó variabilitását jellemzi, mely tükrözi mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus aktivitást. (2) az 5 perces időtartam alatti RR intervallumok standard deviációjának 24-órás átlaga (SDNN Index), mely a variabilitást 5 perces ciklusok szerint méri. Magában foglalja a gyors és középtávú HRV komponenseket. (3) az egymást követő RR távolságok négyzetre emelt és átlagolt különbségeinek négyzetgyöke (RMSSD) és (4) az 50 ms- nál nagyobb mértékben eltérő szomszédos RR távolságok százalékos aránya (pNN50) melyek elsődlegesen a paraszimpatikus aktivitás által mediált rövid távú változások jellemzésére szolgálnak.

Nem-sportolók

Terheléses EKG vizsgálati protokoll
A maximális, panasz limitált terheléses EKG vizsgálatokat standard Bruce protokollon az ACC/AHA ajánlások szerint végeztük. A vérnyomás, pulzus értékek, valamint a szubjektív terhelésérzet és esetleges panaszok bevitele az elektronikus rendszerben minden terhelési szint végén történt, maximális terhelésnél, valamint a restitúció első, harmadik és hatodik percében.

Terheléses EKG paraméterek
A terheléses adatok közül az egyik legfontosabb a terhelhetőség vagy más néven FAC. Ez az aktuális és a laboratóriumunk által életkor és nem szerint meghatározott elvárt terhelési idő százalékos aránya. A 80% alatti FAC-vel rendelkező betegek terhelhetősége alacsony vagy nem képesek kivitelezni a terheléses vizsgálatot és elérni a maximális frekvenciát. A terheléses EKG vizsgálatokat ischaemia szempontból standard kritériumok szerint értékeltük. A nyugalmi frekvenciát álló helyzetben rögzítettük, a szívfrekvencia rezervet a terhelés során elért maximális és a nyugalmi pulzus különbségéből számoltuk. A szívfrekvencia megnyugvás a maximális és az egy perces restitúciós pulzus különbségéből számolt értéket (1.7 mérföld/óra/0% grade) kórosnak tekintettük, amennyiben a csökkenés kevesebb volt, mint 12/min.

Kimenetel

A halálozási adatokhoz a Mayo Klinika betegadatbázisát és a Minnesota állam halálozási adatait használtuk fel és összesítettük 2016 márciusában. A halálozást CV eredetűnek tekintettük, ha az első három megadott halálok között szerepelt CV betegség. A CV halálozást az „International Classification of Diseases (ICD) 9 és ICD 10” kódok szerint osztályoztuk.

Statisztikai analízis

Sportolók

Az alapadatok és EKG eltérések összehasonlítását kétmintás t-próbával és Fisher egzakt teszttel végeztük. A csoportok közötti különbségek vizsgálatához egyszempontos varianciaanalízist alkalmaztunk. A korra korrigált páronkénti összehasonlításokat Tukey–Kramer post hoc teszttel végeztük. A normál eloszlás görbék meghatározásához gyökös transzformációt alkalmaztunk, a szélsőértékeket 5%-nál határoztuk meg.

Nem-sportolók

A statisztikai analízist két lépésben végeztük. Elsőként egy kiindulási CV betegségektől mentes betegcsoporton meghatároztuk a terheléses szívfrekvenciát befolyásoló tényezőket, majd ezen faktorok kizárásával létrehoztunk egy CV betegségektől és rizikófaktoroktól mentes betegscsoportot, ahol nemek szerint vizsgáltuk az életkor hatását a terheléses szívfrekvencia válaszokon. A betegek alapadait és terheléses paramétereit nemek szerint kétmintás t-próbával és khi négyzet teszttel határoztuk meg. Multivariáns analízisben a „general linear model”-t használva vizsgáltuk a különböző faktorok szívfrekvenciát befolyásoló hatását életkorra és nemre korrigálva. Vizsgált faktoraink a diabetes, hypertonia, hyperlipidaemia, elhízás és alacsony terhelhetőség (FAC < 50%).

A betegek általános jellemzőit, a kimenetelt és a terheléses EKG vizsgálati eredményeiket vizsgáltuk dohányzási státusz szerint is. A dohányzó csoportok közötti különbségek vizsgálatához variancial analízist és logisztikus regressziót alkalmaztunk. A dohányzással kapcsolatos társbetegségek – diabetes, hypertonia, elhízás, - vizsgálatához a logisztikus regressziós modellt életkorra és nemre korrigáltuk. A halálozáshoz használt Cox regressziós modellt életkorra, nemre és társbetegségekre korrigáltuk.. Végül vizsgáltuk a mortalitást dohányzási státusz és terhelhetőség szerint, a referencia csoportot a normál terhelhetőségű nem dohányzók képezték.

EREDMÉNYEK

A SPORTOLÓI EKG SZŰRÉS EREDMÉNYEI

Vizsgált csoport

Standard EKG szűrésünk során 227 panaszmentes sportolót vizsgáltunk (férfi: 180, átlagéletkor: 27,2 ± 8,7 év). Élsportolók (n = 155) köztük a magyar Olimpiai csapat számos tagja – főként kajak-kenusok, vízilabdások, evezősök - , master sportolók (n = 16), nem-élsportolók (n = 56) és 89 kontroll személy (férfi: 57, átlagéletkor: 28,1 ± 6,8 év) EKG vizsgálatát végeztük el. Nem találtunk különbséget a sportolók és kontrollok átlagéletkorában; a kontrolloknál magasabb volt a nők aránya.

Sportterheléssel összefüggő, fiziológiás EKG eltérések

Eredményeink alapján szinte minden sportolónál megfigyelhető valamilyen fiziológiás EKG eltérés. A sinus bradycardia, a korai repolarizáció és a bal kamra hypertrophia feszültség kritériumai szignifikánsan gyakrabban fordultak elő sportolóknál a kontrollokhoz képest. (**1/A. Táblázat**).

Sportterheléstől független, potenciálisan patológiás EKG eltérések

A T-hullám eltérések, az ST- eltérések és a kóros bal kamra hypertrophia szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a sportolókban a kontrollokhoz képest. (**1/B. Táblázat**) A sportolók 15%-ánál rögzítettünk olyan T-hullám inverziót, mely a patológiás eltérések közé sorolandó. Legtöbb esetben összetartozó inferior vagy V1-V3 elvezetésekben jelenkezett. Kóros bal kamra hypertrophiát – legtöbb esetben T-hullám inverzióhoz társultan – a sportolók 5%-ánál regisztráltunk, míg kontrolloknál nem fordult elő. A patológiás EKG eltéréssel rendelkező sportolók utánkövetése kiemelten fontos. Az általunk vizsgálat összes patológiás eltéréssel rendelkező sportoló részletes kardiológiai kivizsgáláson esett át; sem szívultrahang, sem szívMR vizsgálat nem igazolta strukturális szívbetegség jelenlétét, egy sportó sem került eltiltásra a versenyzéstől.

1.Táblázat. Fiziológiás és patológiás EKG eltérések gyakorisága

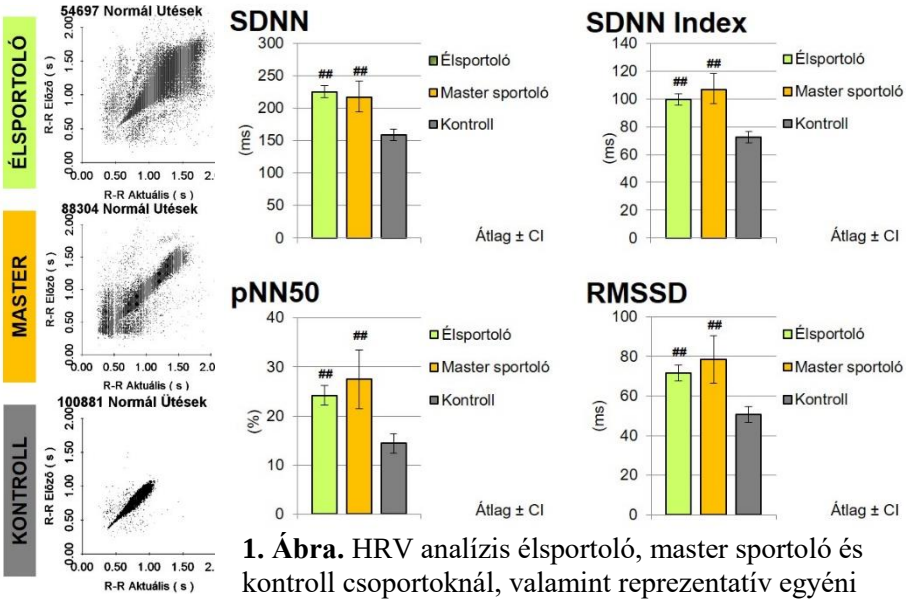
EKG eltérés	Sportoló		Kontroll	
	N	%	N	%
A. Fiziológiás EKG eltérések				
Sinus bradycardia	116	51,1**	12	13,5
Korai repolarizáció	146	64,3**	32	35,9
BK hypertrophia feszültség kritériumok[×]	52	22,9**	7	7,8
Inkomplett JTSZB	70	30,8	28	31,5
Lassult AV vezetés	25	11,0	6	6,7
Junctionalis ritmus	2	0,9	1	1,1
B. Patológiás EKG eltérések				
T- hullám eltérés	34	15,0*	5	5,6
ST- eltérés	15	6,6*	1	1,1
Kóros BK hypertrophia	12	5,3*	-	-
JK hypertrophia	6	2,6	1	1,1
Pitvari hypertrophia	6	2,6	1	1,1
Bal anterior hemiblokk	5	2,2	1	1,1
Bal posterior hemiblokk	3	1,3	-	-
Delta hullám	2	0,8	-	-
BTSZB	1	0,4	-	-
JTSZB	1	0,4	-	-

([×] izolált feszültség kritériumok) ** $p < 0,005$ vs kontroll, * $p < 0,05$ vs kontroll

HOLTER EKG EREDMÉNYEK

Sportintenzitás szerinti alcsoport analízis

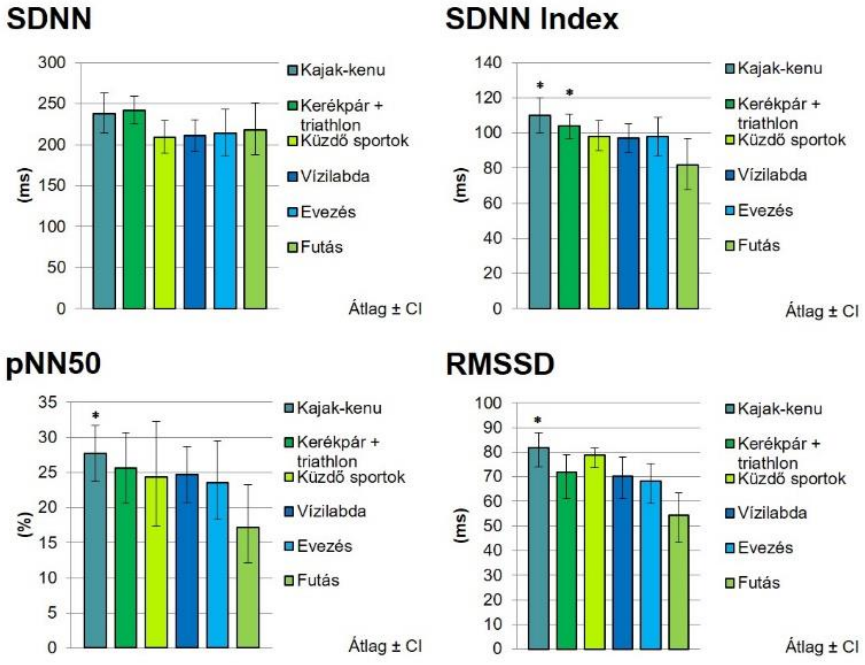
Holter EKG szűrésen 138 sportoló – 121 élsportoló és 17 master – (férfi: 110, átlagéletkor 28,4 ± 8,3 év, regisztrált idő 21,3 ± 3,0 h) és 100 egészséges kontroll személy esett át. Regisztrált időtartamban nem volt különbség a vizsgált csoportok között. A master sportolók idősebbek voltak; a férfiak aránya magasabb volt a sportoló csoportokban. Az összes vizsgálat HRV paraméter magasabbnak bizonyult élsportolóknál a kontrollokhoz képest [SDNN (CI) 225,3 (216,2–234,5) versus 158,6 (150,2–167,1) ms (e.s.:1,43); SDNN Index (CI) 99,6 (95,6–103,7) versus 72,4 (68,7–76,2) ms (e.s.:1,32); pNN50 (CI) 24,2 (22,2–26,3) versus 14,4 (12,7–16,3) % (e.s.: 0,96); RMSSD (CI) 71,8 (67,6–76,2) versus 50,8 (46,9–54,8) ms (e.s.:0,96); p < 0,001] (**1. ábra**). A master sportolók minden HRV paramétere magasabb volt a kontrollokénál. Nem találtunk különbséget azonban az él-és master sportolók HRV értékei között. A nemnek nem volt hatása a vizsgált HRV paramétereken.



1. Ábra. HRV analízis élsportoló, master sportoló és kontroll csoportoknál, valamint reprezentatív egyéni RR variabilitás diagrammok
p < 0,001 versus kontroll

Sportágak szerinti alcsoport analízis

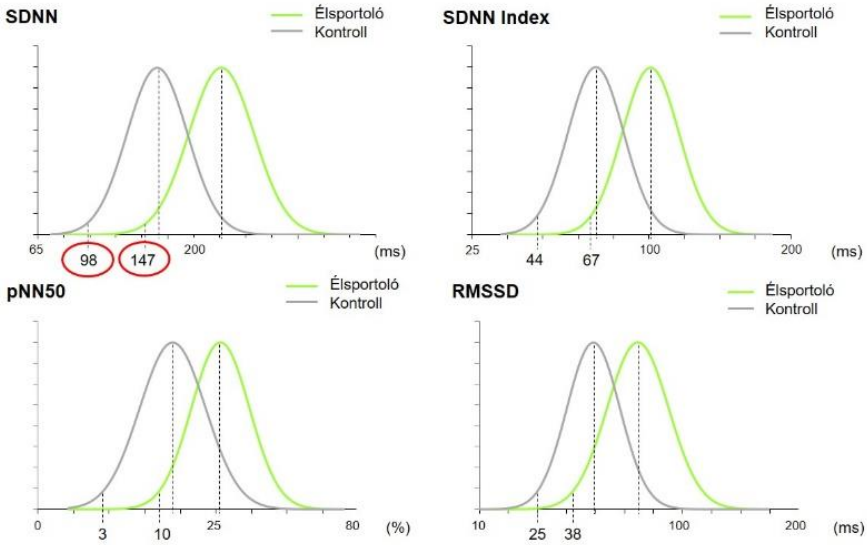
A megfelelő esetszámban vizsgált sportágaknál (kerékpár + triathlon (n=20), kajak-kenu (n=42), vízilabda (n=26), evezés (n=27), futás (n=13) és küzdő sportok (kick-box és thai box, n=10) sportágankénti alcsoport analízist végeztünk. A futók idősebbek voltak a többi sportolónál, többségük ultramaraton futó volt. A nők aránya a vízilabdázóknál magasabb volt. Az összes vizsgált, korra korrigált HRV paraméter a kajak-kenusoknál és a kerékpár + triathlonosoknál volt a legmagasabb és a futóknál a legalacsonyabb. (**2. Ábra**). A kajak-kenusok magasabb SDNN Index: 110,0 (103,1–117,2) versus 81,6 (71,0–92,9) ms (e.s.:1,33), pNN50: 27,7 (24,2–31,4) versus 17,2 (12,5–22,7) ms (e.s.:1,00), és RMSSD értékei: 81,9 (74,1–88,1) versus 54,4 (42,3–63,7) ms (e.s.:1,15) értékekkel rendelkeztek mint a futók. A kerékpár + triathlonosok szintén magasabb SDNN index értékkel rendelkeztek, mint a futók: 103,8 (94,2–114,0) versus 81,6 (71,0–92,9) ms (e.s.:1,05).



2. Ábra. Sportágak szerinti alcsoport analízis * p < 0,05 versus futók

HRV alsó szélsőértékek vizsgálata

Kontrolloknál az 5%-os alsó szélsőértékek megegyeztek az irodalmi normál értékekkel (SDNN: 97,6 ms, SDNN Index 44,1 ms, pNN50 2,6 %, RMSSD 24,6 ms). Ezzel ellentétben az élsportolók normál eloszlás görbéi minden paraméter esetében jobbra tolódtak magasabb alsó normál értékkel. (SDNN 147,4 ms, SDNN Index 66,6 ms, pNN50 9,7 %, RMSSD 37,9 ms (**3. ábra**).



3. Ábra. Normál eloszlás görbék és alsó szélsőértékek élsportolóknál és kontrolloknál

TERHELÉSES EKG EREDMÉNYEK

Vizsgált csoport

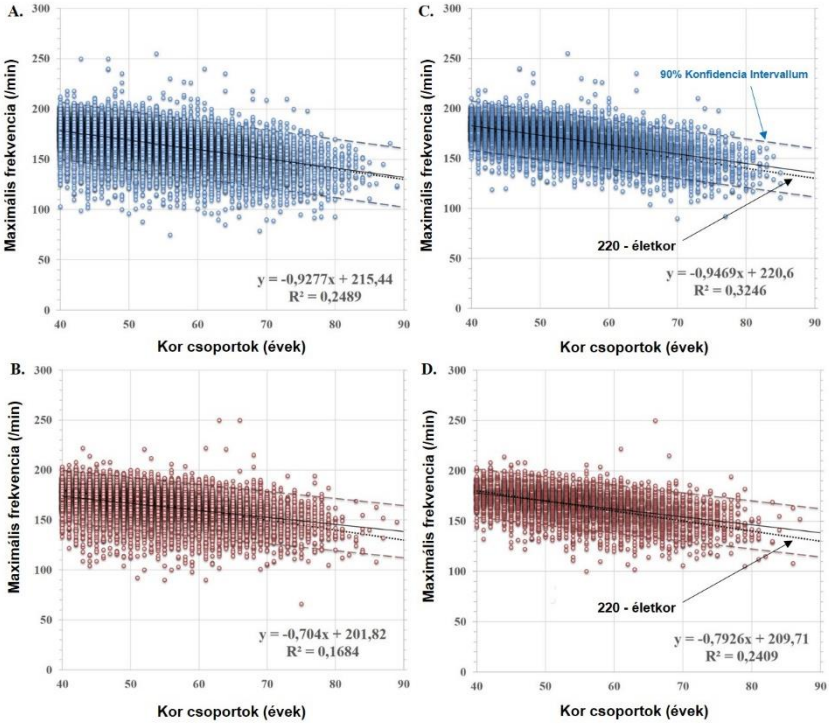
A vizsgálati csoportunk az 1993. szeptember 1. és 2010. december 20. között Mayo Klinika (Rochester, MN) terheléses laboratóriumiába terheléses EKG vizsgálatra érkező betegekből állt. Összesen 105220 terheléses EKG vizsgálatot végeztek 79769 betegen. Közülük 37010 beteg felelt meg az elsődleges beválasztási kritériumainknak.

Maximális szívfrekvencia életkor szerinti alakulása nőknél és férfiaknál a kiindulási betegcsoportban

A maximális pulzus nem és életkor szerinti tanulmányozása érdekében külön ábrázoltuk a nők és férfiak elért maximális pulzus értékeit az életkoruk függvényében, a kiindulási betegcsoportnál (N = 37010) (**4. ábra, A és B**). Lineáris regresszióval képzett maximális pulzus becslésére szolgáló egyeneseket és 90%-os konfidencia intervallumaik egyeneseit a 6. ábrán folytonos és szaggatott vonallal ábrázoltuk, míg a 220 - életkornak megfelelő tradícionális formula egyenesét pontozott vonallal szemléltettük. Férfiaknál a pontokból adódó regressziós egyenes közelebb helyezkedik el a 200 - életkor egyeneséhez, mint nőknél.

Maximális szívfrekvenciát befolyásoló faktorok

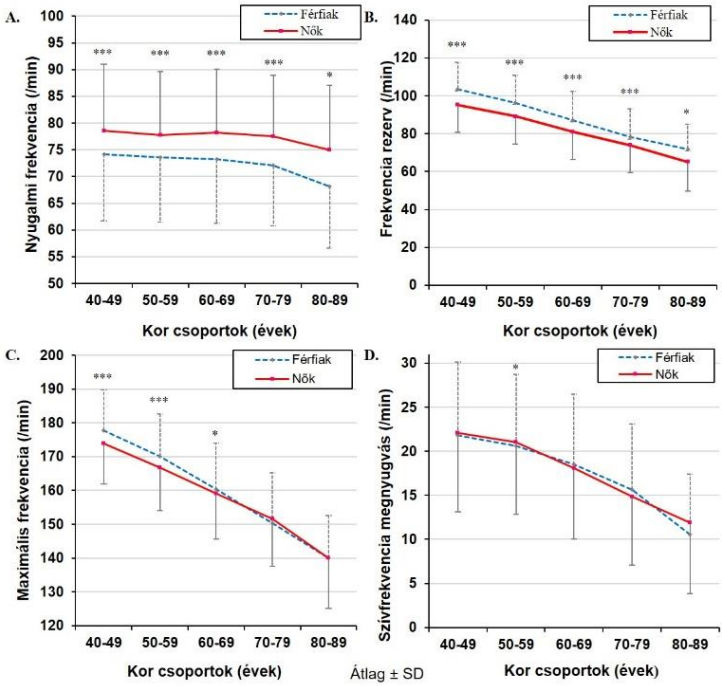
A kiindulási csoporton végzett multivariáns analízis szerint a CV rizikófaktorok közül az alacsony terhelhetőség (beta koefficiens = - 11/min), a dohányzás (-6/min), a cukorbetegség (-3/min), és az elhízás (-2/min) szignifikánsan csökkenti a terhelés során elért maximális frekvenciát. A maximális pulzus életkor és nem szerinti pontos, befolyásoló hatásoktól mentes tanulmányozása érdekében kizártuk az ezen rizikófaktorokkal rendelkező betegeket (N = 19013). A **4. ábra C és D** diagrammján látható hogy a betegek kizárását követően az életkor és nem szerint ábrázolt maximális pulzus értékek közelebb helyezkednek el a 220 - életkor képletnek megfelelő pontozott vonalhoz (R^2 javult). Férfiaknál az egyenest jellemző képlet gyakorlatilag megegyezik a hagyományos, 220 - életkor formulával (max HR = 221 – 0,95 x életkor), nőknél azonban eltér (max HR = 210 – 0,79 x életkor). A férfiak és nők regressziós egyeneseinek lefutása és meredeksége szignifikánsan különbözik egymástól ($p < 0,0001$).



4. Ábra. Maximális frekvencia életkor szerinti scatter plot diagrammjai a kiindulási betegcsoportnál férfiaknál (A) és nőknél (B), valamint a maximális frekvenciát befolyásoló rizikófaktorokkal rendelkező betegek kizárását követően férfiaknál (C) és nőknél (D). A lineáris regresszió eredményeként meghatározott egyeneseket folytonos vonnallal ábrázoltuk, a 90%-os konfidencia intervallumaikat szaggatott vonallal, míg a hagyományos 220-életkor képlet egyenesét pontozott vonallal.

Terheléses EKG paraméterek életkor szerint nőknél és férfiaknál a CV betegség és rizikófaktor mentes betegcsoportnál

A CV rizikófaktoroktól mentes betegcsoportot 5 korcsoportra bontottuk. Ezt követően vizsgáltuk az öregedés hatását a terheléses frekvencia válaszokon nőknél és férfiaknál. Mindkét nemben minden paraméter esetében fordított összefüggés figyelhető meg az életkor növekedésével (**5. ábra**). A nők nyugalmi frekvenciája magasabb volt a férfiakénál minden korcsoportban. A maximális pulzus szignifikánsan alacsonyabb volt nőknél a fiatalabb életkorokban, 40-69 éves korig, de ezt követően a görbék kereszteződnek és idősebb nőknél a maximális frekvencia minimálisan meghaladja a férfiakét. A maximális és a nyugalmi pulzus különbségéből adódó frekvencia rezerv nőknél minden korcsoportban alacsonyabb volt. A maximális és az egy perces restitúciós pulzus különbségéből adódó szívfrekvencia megnyugvás hasonló volt nőknél és férfiaknál.

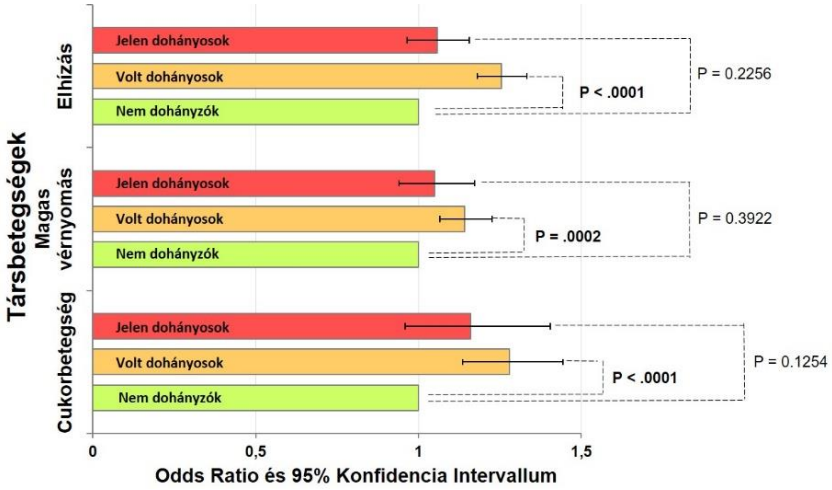


5. Ábra. Nyugalmi frekvencia (A), frekvencia rezerv (B), maximális frekvencia (C), és frekvencia megnyugvás (D) életkor szerint nőknél és férfiaknál. ***p < 0,05, * p < 0,05.

Terheléses vizsgálat és halálozási rizikó

Társbetegségek és dohányzási státusz

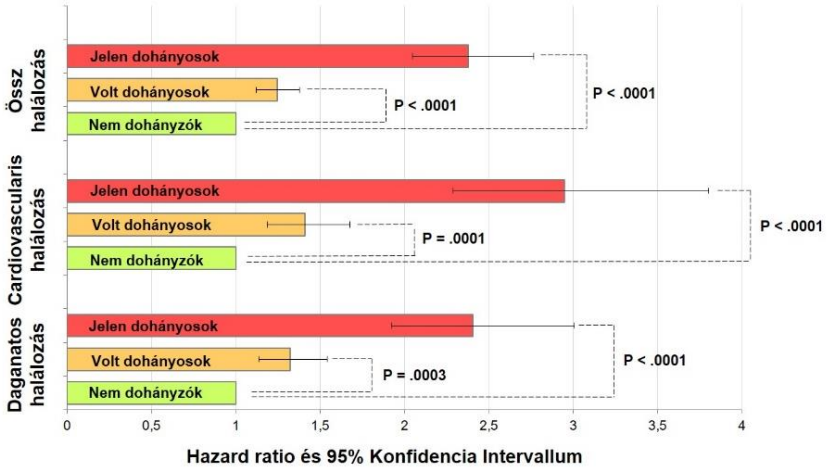
Vizsgálataink során életkorra és nemre korrigált logisztikus regresszióval meghatároztuk a tárbetegségek előfordulását dohányzási státusz szerint. A **6. ábrán** látható, hogy a cukorbetegség, magas vérnyomás és elhízás a volt dohányosok körében szignifikánsan gyakrabban fordult elő a nem dohányzókhoz képest. A jelen dohányosoknál azonban ezen rizikó faktorok nem mutattak nagyobb gyakoriságot.



6. Ábra. A társbetegségek korra és nemre korrigált odds ratioi és 95%-os konfidencia intervallumai. A referencia csoport a nem dohányzók volt.

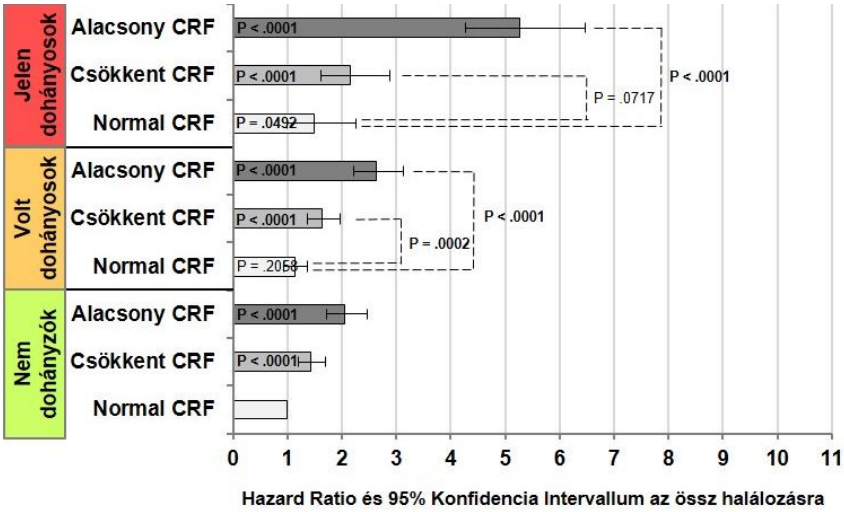
Kimenetel

Az átlagosan 12,4 ± 5,0 év utánkövetési idő alatt 1749 (9,0%) haláleset történt. A daganatos halálozás magasabb volt a CV halálozásnál, mely összefüggésben állhat a CV betegségek kizárásával és a Minnesotában alacsony CV halálozással. A nem dohányzók (referencia csoport) halálozása 6,2% volt. A **7. ábrán** látható a Cox regressziós analízis eredménye össz, CV és daganatos halálozás szerint korra, nemre és társbetegségekre korrigálva.



7. Ábra. Össz, -cardiovascularis és dagantos halálozás hazard ratioi és 95%-os konfidencia intervallumai korra, nemre és társbetegségekre korrigálva dohányzási státusz szerint.

A referencia csoportot mindhárom esetben a nem dohányzók képezték. Az össz,- CV és daganatos halálozás enyhén emelkedettnek bizonyult a volt dohányosoknál, azonban jelentősen emelkedett volt a jelen dohányosoknál a nem dohányzókéhoz képest. Látható, hogy a konfidencia intervallumokban nincs átfedés a csoportok között. A jelen dohányosok CV halálozása a legmagasabb, közel háromszoros (hazard ratio: 2,95; 95% CI: 2,3 – 3,8) CV rizikóval rendelkeznek a nem dohányzókhoz képest.
Ezt követően vizsgáltuk a terhelhetőség hatását a halálozásra az egyes dohányzó csoportokban. A halálozás mindhárom csoport esetén fordítottan arányos volt a terhelhetőséggel (**8. ábra**). A normál terhelhetőségű nem dohányzókhoz (normal CRF = FAC ≥ 100%, referencia csoport) képest a normal terhelhetőségű volt dohányosokat leszámítva minden csoport halálozása magasabb volt. Legmagasabb halálozása az alacsony terhelhetőségű jelen dohányosoknak volt (hazard ratio: 5,3, 95% CI: [4,3 – 6,5]). A volt dohányzó csoporton belül a normál terhelhetőségű betegek halálozása alacsonyabb volt a csökkent és alacsony terhelhetőségűekhez képest. Cardiovascularis és daganatos halálozás tekintetében hasonló tendencia figyelhető meg, de a terhelhetőség szerepe még kifejezettebben nyilvánul meg.



8. Ábra. Össz halálozás hazard ratioi és 95%-os konfidencia intervallumaik dohányzási státusz és terhelhetőség (CRF) szerint életkorra, nemre és társbetegségekre korrigálva. Az oszlopokban szereplő P értékek a referencia csoportohoz való viszonyítást jelzik. A dohányzó csoportokon belüli összehasonlításokat szaggatott vonalakkal szemléltettük. CRF = cardiorespiratory fitness

Kiegészítő analíziseket is végeztünk, melyeknél a referencia csoport a teljes nem dohányzó csoport volt. Eredményeink szerint a normál terhelhetőségű (CRF ≥ 100%) dohányosok mortalitása nem emelkedett a nem dohányzókhoz képest (hazard ratio = 0,98; 99% CI: 0,67 – 1,50). Ráadásul a normál terhelhetőségű volt dohányosok halálozása alacsonyabb a nem dohányzók teljes csoportjához képest (HR = 0,80; 99% CI: 0,64 – 0,95).

KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálataink során a CV rizikó becslés széles spektrumát lefedő klinikai kérdéseket tanulmányoztuk. Az intenzív edzés és versenyzés miatt CV rizikónak kitett, fiatal élsportolóktól és master sportolóktól kezdve egészen a jelenleg is dohányzó, jelentősen csökkent terhelhetőségű, és mind CV mind összhalálozás szempontjából magas rizikójú betegeket vizsgáltunk. Tanulmányoztuk az EKG alapú diagnosztikai eljárások (nyugalmi 12-elvezetéses EKG, Holter monitorozás) szerepét, egyfelől sportolók szűrésében és állapotfelmérésében, másrészt nagy számú nem-sportolói populáció esetén a terheléses EKG-val meghatározható terhelhetőség összefüggéseit a dohányzás, társbetegségek és halálozás tekintetében. Bár napjainkban a kardiológiai gyakorlatban a képalkotó vizsgálatok dominálnak, vizsgálatainkkal bemutatjuk, hogy ezen egyszerű EKG alapú vizsgálatok részletes elemzése számos kiaknázatlan lehetőséget rejt magában, mellyel növelhetjük a vizsgálatok diagnosztikus potenciálját.

Eredményeink alapján a sportolók EKG felvételén gyakran láthatjuk a fiziológiás strukturális és elektromos adaptáció EKG jeleit, de bizonyos esetekben potenciálisan patológiás eltéréseket is felfedezhetünk. Bár vizsgálataink során egy esetben sem igazolódott strukturális szívbetegség a patológiás EKG eltérés hátterében, a sportolói EKG felvételek részletes elemzésével és az eltérések pontos ismeretével kiszűrhetők a magasabb kockázatú sportolók, hiszen az EKG eltérések megjelenése megelőzheti a strukturális szívbetegségek jelentkezését, ezért a patológiás EKG eltéréssel rendelkező sportolók utánkövetése kiemelten fontos. Vizsgálatunkban bemutatjuk az EKG eltérések gyakoriságát a magyar sportolók reprezentatív mintáján.

A sportadaptáció hosszú-távú EKG monitorozás során is vizsgálható. A rutin 24-órás Holter-vizsgálat alkalmazásával fontos információkat nyerhetünk az autonóm idegrendszer állapotáról. Sportolókban a HRV idő paraméterei magasabbnak bizonyultak a kontrollokhoz képest, mely azt jelzi, hogy az autonóm adaptáció a sportadaptáció részét képezi. Megfigyeltük a HRV paraméterek sportágankénti változását, mely az autonóm idegrendszernek a sportág specifikus adaptációban betöltött szerepére utal. Eredményeink alapján a sportolók autonóm adaptációja hosszú távú, mivel a magasabb HRV értékek master sportolók esetében is megfigyelhetők. Az általunk meghatározott alsó szélső értékek segítségével felismerhetők és kiszűrhetők a csökkent autonóm adaptációval rendelkező magasabb kockázatú sportolók.

A terheléses vizsgálatok során rögzített EKG a rizikóbecslés egyik fontos elemét képezi. Terheléses EKG vizsgálatainkban a prognosztikus paraméterekre koncentrálva vizsgálatuk a befolyásoló faktorok szerepét. A terheléses szívfrekvencia válaszok nem és életkor függők, férfiakhoz képest a nők nyugalmi frekvenciája magasabb, frekvencia rezervje és maximális frekvenciája alacsonyabb. Ezen különbségeket vizsgálva felmerült, hogy az életkornak megfelelő maximális frekvencia számítására használt képlet nők esetében módosításra szorul. A befolyásoló faktorok kizárását követően az életkornak megfelelő maximális frekvencia számítása férfiaknál közel megegyezik a hagyományos képlettel, nőknél azonban kevésbé csökken az életkorral.

A terheléses frekvencia válaszok patológiás állapotokban eltérőek lehetnek. Kutatásunk során a dohányzás hatásaira koncentráltunk. Bár a volt dohányosoknál a társbetegségek (elhízás, diabetes, magasvérnyomás) gyakoribbak, mortalitásuk csak kevésbé emelkedett a nem dohányzókéhoz képest. Annak ellenére, hogy a jelen dohányosok körében a társbetegségek előfordulása nem volt gyakoribb, magasabb mortalitás rizikóval rendelkeztek. Eredményeink alapján a dohányzás elhagyása a több társbetegség ellenére is előnyös. A sport csökkentheti a dohányzás okozta emelkedett rizikót. Mindezek alapján a terheléses EKG vizsgálat egy fontos diagnosztikus módszer és a magas rizikójú betegek kiszűrésében kiemelten fontos prognosztikai jelentőséggel bír.

Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **Sydó N**, Abdelmoneim SS, Mulvagh SL, Merkely B, Gulati M, Allison TG. (2014) Relationship between exercise heart rate and age in men versus women. Mayo Clin Proc, 89(12):1664-72.
   IF: 6.262

2. **Sydó N***, Kiss O*, Vargha P, Édes E, Merkely G, Sydó T, Merkely B. (2015) Prevalence of physiological and pathological electro-cardiographic fndings in Hungarian athletes. Acta Physiol Hung, 102(2):228-37.
   IF: 0.734 * *Megosztott első szerző*

3. **Sydó N***, Kiss O*, Vargha P, Vágó H, Czimbalmos Cs, Édes E, Zima E, Apponyi Gy, Merkely G, Sydó T, Becker D, Allison TG, Merkely B. (2016) Detailed heart rate variability analysis in athletes. Clin Auton Res. 26(4):245-52.
   IF: 1.257 * *Megosztott első szerző*

4. **Sydó N***, Merkely B*, Gonzalez Carta K, Becker D, Hussain N, Murphy JG, Sydó T, Lopez-Jimenez F, Allison TG. (2018) Effect of cardiorespiratory fitness on comorbidities and mortality in never, past and current smokers. Accepted in Am J Cardiol.
   IF: 3.171 * *Megosztott első szerző*

Egyéb közlemények

1. Hussain N, Gersh BJ, Gonzalez Carta K, **Sydó N**, Lopez-Jimenez F, Kopecky SL, Thomas RJ, Asirvatham SJ, Allison TG. (2018) Impact of cardiorespiratory fitness on frequency of atrial fibrillation, stroke, and all-cause mortality. Am J Cardiol, 121(1):41-9.
   IF: 3.398

2. **Sydó N***, Sydó T*, Merkely B, Carta KG, Murphy JG, Lopez-Jimenez F, Allison TG. (2016) Impaired heart rate response to exercise in diabetes and its long-term significance. Mayo Clin Proc, S0025-6196(15)00892-7.
   IF: 6.262 * *Megosztott első szerző*