

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXIII

PROSINEC 2004

ČÍSLO 5-6

SPÔSOB VYJADRENIA INTERVALU QT MENÍ ŠTATISTICKÚ VÝZNAMNOSŤ ROZDIELOV

Štefan KUJANÍK, Miroslav MIKULECKÝ, Amália VALACHOVÁ

Ústav fyziológie Lekárskej fakulty UPJŠ Košice, Slovenská republika

I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Fakultnej nemocnice Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Interval QT elektrokardiogramu (elektrická systola) je prejavom heterogenity repolarizácie a jedným z ukazovateľov elektrickej stability srdca. Jeho predĺženie ($QT_c > 440$ ms) pôsobí proarytmicky.

Cieľ práce: U mladých zdravých ľudí sledovať štatistickú významnosť rozdielov intervalu QT pri zmenách pľúcnej ventilácie podľa spôsobu vyjadrenia intervalu QT.

Výsledky: Najmenšia štatistická významnosť rozdielov je vtedy, keď je QT vyjadrený v nekorigovanej (nameranej) forme, vyššia je vtedy, keď je vo forme QT_c a najvyššia pri použití nekorigovaného QT spolu s jeho pulzovou frekvenciou testované Hotellingovou štatistikou.

Záver: Spôsob vyjadrenia intervalu QT môže podstatne ovplyvniť štatistickú významnosť rozdielov QT za rôznych podmienok. Ako najvhodnejší spôsob vyjadrovania QT odporúčame vyjadrenie pomocou nekorigovaného (nameraného) QT a jeho príslušnej pulzovej frekvencie.

Kľúčové slová: Elektrokardiografia; Interval QT; Pľúcna ventilácia; Valsalvov pokus; Regresia .

The Mode of QT Interval Expression Changes Statistical Significance of Differences

Summary

The electrocardiographic QT interval (electric systole) is a demonstration of heterogeneity of ventricular repolarization and one of the indicators of cardiac electrical stability. Its prolongation ($QT_c > 440$ ms) acts proarrhythmically.

Aim: to investigate the statistical significance of QT differences according to the mode of QT expression in young healthy persons.

Results: The smallest statistical significance of differences was at QT in uncorrected (measured) form, higher at corrected QT_c form, the highest at uncorrected QT together with its heart rate processed by Hotelling statistics.

Conclusion: The mode of QT expression can substantially influence the statistical significance of QT differences under various conditions. The most suitable mode of QT expressing is by our opinion the uncorrected (measured) QT interval together with its heart rate.

Key words: Electrocardiography; QT interval; Pulmonary ventilation; Valsalva manoeuvre; Regression.

Úvod

Interval QT elektrokardiogramu (elektrická systola) je prejavom heterogenity repolarizácie (10) aj refraktérnosti a jedným z ukazovateľov elektrickej

stability srdca. Jeho meranie je komplikované, keď sa vyskytuje na EKG aj vlna U (15), jeho predĺženie (korigovaný na pulzovú frekvenciu $QT_c > 440$ ms) pôsobí proarytmicky (21). Obvykle to býva spojené s poklesom prahu komorovej fibrilácie (14), prahu

komorovej fibrilácie (14), prahu opakovaných extrasystol a zvýšením výskytu závažných komorových arytmií. Vykazuje cirkadiánnu periodicitu s maximálnymi hodnotami po prebudení (19), čo koreluje s obdobím zvýšenej autonómnej nerovnováhy, najvyššej elektrickej nestabilnosti srdca a vulnerability pre srdcové arytmie. Práce z posledného obdobia ukazujú, že interval QT je nielen závislý na srdcovej frekvencii, ale jeho vzťah k nej je nie vždy zreteľný (8, 13). Vzťah intervalu QT a srdcového cyklu (RR) je značne individuálny, typický pre každého skúmaného jedinca (4, 5). Cieľom našej práce bolo u mladých zdravých ľudí sledovať štatistickú významnosť rozdielov intervalu QT pri zmenách pľúcnej ventilácie podľa toho, akým spôsobom je interval QT vyjadrený.

Materiál a metódy

Sledovali sme 77 mladých subjektívne zdravých študentov-dobrovoľníkov oboch pohlaví vo veku 18–24 rokov. Anamnézu mali bez závažných ochorení, krvný tlak, pulz, EKG, auskultáciu srdca a ciev v medziach normy, nebrali žiadne lieky. Registrovali sme elektrokardiogram v 3 štandardných končatinových a 3 Goldbergových zvodoch počas ventilačných zmien normálnej pľúcnej ventilácie v pokoji (NV), 1-minútovej (HV1), 2-minútovej (HV2), 3-minútovej (HV3), 4-minútovej voluntárnej hyperventilácie (HV4), hypoxicko-hyperkapnickej ventilácii (HXV) a počas Valsalvovho pokusu. Hyperventiláciu (HV) predstavovalo submaximálne hlboké dýchanie s frekvenciou 3-krát vyššou ako v pokoji. Hypoxicko-hyperkapnickú ventiláciu (HXV) sme vyvolávali dýchaním cez zväčšený mŕtvy dýchací priestor s objemom 1,6–2,1 l (podľa telesnej výšky) trvajúcim 6 minút. Valsalvov pokus sme ro-

bili dýchaním do hadičky upraveného manometra (40 mm Hg = 5,33 kPa počas 20 s). Medzi jednotlivými druhmi ventilácie bola prestávka až do návratu pulzovej frekvencie do východiskovej hodnoty.

Interval QT sme merali manuálne z 5–10 za sebou nasledujúcich srdcových cyklov. Štatistickú významnosť rozdielov intervalu QT oproti NV sme porovnávali pri vyjadrení QT tromi spôsobmi (nekorigovaný = nameraný, korigovaný = QTc podľa Bazetta (6) a nekorigovaný spolu so svojou pulzovou frekvenciou (PF) ako dvojica hodnôt).

V štatistickom vyhodnotení sme použili u samostatných veličín QT, QTc, PF bežné štatistické metódy (párový a nepárový t-test), u dvojíc hodnôt (vektor hodnôt QT so svojou PF) Hotellingovu štatistiku (18, 22).

Výsledky

Hodnoty nameraných veličín počas zmien pľúcnej ventilácie (NV, HV1, HV2, HV3, HV4 a HXV) sú uvedené v tabuľkách 1, 2, 3 a podrobnejšie opísané v našej predchádzajúcej práci (11). Z tabuliek vidieť, že počas HV1, HV2, HV3 a HXV stúpala signifikantne PF, nekorigovaný interval QT sa skrátil a QTc sa predĺžil. Porovnanie štatistickej významnosti rozdielov podľa spôsobu vyjadrenia QT je uvedené v tabuľke 1. Vidieť, že štatistická významnosť rozdielov intervalu QT pri ventilačných zmenách oproti NV závisí od toho, akým spôsobom je QT vyjadrený. Najmenšia štatistická významnosť rozdielov je vtedy, keď je QT vyjadrený v nekorigovanej (nemeranej) forme, vyššia je vtedy, keď je vo forme QTc a najvyššia, keď sme použili nekorigovaný QT spolu s jeho PF a testovanie sme robili Hotellingovou štatistikou.

Tabuľka 1

Porovnanie rôznych spôsobov testovania rozdielov intervalu QT a pulzovej frekvencie pri zmenách pľúcnej ventilácie u mladých zdravých ľudí oproti normálnej ventilácii v pokoji (11)

Vyjadrenie QT	Štatistický test	Štatistická významnosť $p < 0,05$				
		1 min HV	2 min HV	3 min HV	4 min HV	HXV
Nekorigovaný QT	Nepárový T-test	áno	áno	nie	nie	nie
Pulzová frekvencia	Nepárový T-test	áno	áno	nie	nie	nie
Korigovaný QT	Nepárový T-test	áno	áno	áno	nie	áno
QT a PF súčasne	Hotellingova štatistika	áno	áno	áno	áno	áno
Počet osôb	-----	29	7	9	7	47

HV – voluntárna hyperventilácia, HXV – hypoxicko-hyperkapnická ventilácia cez zväčšený mŕtvy dýchací priestor, PF – pulzová frekvencia

Tabuľka 2

Regresné rovnice priamok $QT = a + b \cdot PF$ pri zmenách pľúcnej ventilácie u mladých zdravých ľudí

Ventilácia	Absolútny koeficient			Regresný koeficient (smernica)		
	$\underline{a}$	$P < 0,05$	95 % IS	$\underline{b}$	$P < 0,05$	95 % IS
NV	489,74	—	460,26 519,21	-1,82	—	-2,22 -1,41
HV 1	428,64	áno	400,59 456,69	-0,99	áno	-1,27 -0,71
HV 2	438,27	áno	363,65 512,88	-1,20	áno	-1,89 -0,51
HV 3	508,94	áno	459,88 558,01	-1,97	áno	-2,54 -1,40
HV 4	481,73	áno	429,53 533,93	-1,89	nie	-2,60 -1,17
HXV	466,37	áno	440,21 492,53	-1,43	áno	-1,73 -1,12
VP	453,57	áno	416,40 490,73	-1,04	áno	-1,47 -0,62

IS = interval spoľahlivosti, NV – normálna ventilácia v pokoji, HV – voluntárna hyperventilácia, HXV – hypoxicko-hyperkapnická ventilácia cez zväčšený mŕtvy priestor, VP – Valsalvov pokus. Štatistická významnosť oproti NV.

Tabuľka 3

Regresné rovnice parabol $QT = a_0 + a_1 \cdot PF + a_2 \cdot PF^2$ pri zmenách pľúcnej ventilácie u mladých zdravých ľudí

Ventilácia	n = 77	a_0	a_1	a_2
Normálna v pokoji (kontrola)	47	541,201	-3,617	$1,399 \cdot 10^{-2}$
Hyperventilácia 1 min	29	422,582	-1,539	$4,919 \cdot 10^{-3}$
Hyperventilácia 2 min	7	854,720	-9,964	$4,470 \cdot 10^{-2}$
Hyperventilácia 3 min	9	660,366	-6,104	$2,620 \cdot 10^{-2}$
Hyperventilácia 4 min	7	1231,810	-22,806	$1,431 \cdot 10^{-1}$
Hypoxická ventilácia	47	646,539	-5,841	$2,525 \cdot 10^{-2}$

a_0, a_1, a_2 – parametre regresnej rovnice

Diskusia

Výsledky ukazujú, že najvýhodnejší spôsob vyjadrenia intervalu QT je vždy spolu s jeho PF, čím sa rozdiely stanú citlivejšie na štatistické spracovanie. Je to spôsobené tým, že interval QT je tesne spojený so svojou PF. Pri jeho vyjadrení iba v korigovanej forme ide vlastne o vypočítané hodnoty, ktoré reálne neexistujú. Hotellingova štatistika je najcitlivejšia metóda na akékoľvek zmeny QT alebo PF, ale jej výpočet je pomerne zložitý. V rozsahu normálnych pulzových frekvencií 55–99/min

(24) je možné použiť znázornenie závislosti QT od RR vo forme regresnej priamky, pri veľmi vysokých aj veľmi nízkych hodnotách RR sa lineárny vzťah stráca.

Na odstránenie (presnejšie výrazné obmedzenie) frekvenčnej závislosti intervalu QT na PF sa používa výpočet takzvaného korigovaného intervalu QT (QTc). Jestvuje na to veľký počet rovníc navrhnutých rôznymi autormi počínajúc najstaršími (1, 3, 6, 9, 23). Všetky rovnice možno rozdeliť v obecnej forme na 9 matematických vzťahov (16):

- 1 – $QT_c = QT/RR^{\alpha}$
- 2 – $QT_c = QT + \beta \cdot (1-RR)$
- 3 – $QT_c = QT + \beta/1000 \times (HR-60)$
- 4 – $QT_c = QT + \varphi \cdot HR$
- 5 – $QT_c = QT/\log_{10}(RR + \varepsilon)$
- 6 – $QT_c = QT - \delta\delta + \delta/RR$
- 7 – $QT_c = QT - \delta/(1 + \xi \cdot HR) + \beta$
- 8 – $QT_c = QT + \beta - \xi \cdot (e^{\chi})^{HR}$
- 9 – $QT_c = QT + \beta - \xi \xi \cdot (e^{\chi \chi})^{RR}$

Z hocikakého dôvodu analyzujeme interval QT, stále musíme mať na pamäti, že jestvuje množstvo faktorov, ktoré ho ovplyvňujú. QT pravdepodobne nie je funkciou RR (nie sú na sebe úplne závislé) a vzorce pre výpočet QT aj QT_c sú dosť problematické. Vyššia závislosť (vyšší korelačný koeficient) QT na RR sa zistila iba pri spontánnej PF.

Relatívnu nezávislosť QT a RR popísali viacerí autori (2, 8, 13). Každá rovnica platí iba za určitých podmienok a v určitom rozsahu RR. Zmena spôsobu vyjadrenia QT alebo regresná rovnica menia štatistickú významnosť rozdielov (7).

Posledné výskumy ukazujú, že vzťah medzi trvaním intervalu QT a dĺžkou srdcového cyklu (RR) nie je konštantný (12), ako sa donedávna predpokladalo. Vzťah intervalov QT a RR je aj u zdravých ľudí značne individuálny a špecifický pre každého človeka (17) a vykazuje intraindividuálnu aj interindividuálnu variabilitu. Porovnanie výsledkov 31 z doteraz publikovaných vzorcov na výpočet QT_c (16) ukázalo, že použitie určitého vzorca vypočítaného pre ich konkrétny súbor inými autormi na zistenie zmien QT pod vplyvom liekov v inom súbore, vedie k falošne pozitívnym alebo falošne negatívnym záverom. Porovnanie použitia jednotlivých vzorcov ukázalo (19), že najvhodnejší doteraz navrhnutý vzorec pre jednotlivcov aj pre skupiny ľudí je Bazettov (6), pretože neobsahuje regresné parametre. Preto by sa v korektné robených prácach mal najprv stanoviť vzťah QT-RR u každého človeka zvlášť a až potom počítať korigovaný interval QT (4).

Trvanie intervalu QT sa za určitých podmienok, ako je napríklad Valsalvov manéver, mení veľmi málo, aj keď zmeny PF sú značné. Pripomína to do určitej miery od seba nezávislú reguláciu intervalu QT a trvania srdcového cyklu. Spôsob vyjadrenia intervalu QT môže podstatne ovplyvniť štatistický význam rozdielov QT za rôznych podmienok. Ako najvhodnejší spôsob vyjadrovania QT odporúčame vyjadrenie pomocou meraného QT a príslušnej pulzovej frekvencie.

Literatúra

1. ADAMS, W. The normal duration of the electrocardio-graphic ventricular complex. *J. Clin. Invest.*, 1936, vol. 15, p. 330–335.
2. AHNVE, S. – VALLIN, H. Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation*, 1982, vol. 65, no. 3, p. 435–439.
3. ASHMAN, R. The normal duration of the Q-T interval. *Am. Heart J.*, 1942, vol. 28, p. 522–534.
4. BATCHVAROV, V. – MALIK, M. Individual patterns of QT/RR relationship. *Card. Electrophysiol. Rev.*, 2002, vol. 6, no. 3, p. 282–288.
5. BATCHVAROV, V. – SMETANA, P. – HNATKOVA, K., et al. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. *Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol.*, 2002, vol. 282, no. 6, p. H2356–H2363.
6. BAZETT, H. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*, 1920, vol. 7, p. 353–370.
7. BENATAR, A. – DECRAENE, T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart*, 2001, vol. 86, no. 2, p. 199–202.
8. DAVIDOWSKI, T. – WOLF, S. The QT interval during reflex cardiovascular adaptation. *Circulation*, 1984, vol. 69, no. 1, p. 22–25.
9. FREDERICIA, L. S. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Arch. Med. Scand.*, 1920, Jg. 53, S. 469–485.
10. HAN, J. – GOEL, B. S. Electrophysiologic precursors of ventricular tachyarrhythmias. *Arch. Intern. Med.*, 1972, vol. 129, no. 2, p. 749–755.
11. KUJANÍK, Š. – BALDOVSKÝ, L. – IVANČO, I. – BAČA, M. – CZÓKOLY, V. Interval QT pri zmenách respirácie u zdravých ľudí. *Bratisl. lek. Listy*, 1985, roč. 84, č. 6, s. 701 až 710.
12. KUJANÍK, Š. – VALACHOVÁ, A. – KUBÁČEK, Š. – MIKULECKÝ, M. Dependence of QT interval on the heart rate during alterations of pulmonary ventilation in young healthy subjects. *Physiol. Res.*, 1993, vol. 42, no. 6, p. 383–389.
13. KUJANÍK, Š. QT/QT2 pri zmenách pľúcnej ventilácie u zdravých ľudí. *Noninvas. Cardiol.*, 1994, roč. 3, č. 3, s. 148 až 152.
14. LEHMAN, M. H. – CASE, R. B. Reduced human ventricular fibrillation threshold associated with contrast-induced Q-T prolongation. *J. Electrocardiol.*, 1983, vol. 16, no. 1, p. 105–110.
15. LEPESCHKIN, E. – SURAWICZ, B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*, 1952, vol. 6, p. 378–388.
16. MALIK, M. The imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug induced QT interval changes. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2002, vol. 25, no. 2, p. 209–216.
17. MALIK, M. – FARFOM, P. – BATCHVAROV, V., et al. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart*, 2002, vol. 87, no. 3, p. 220–228.
18. MIKULECKÝ, M. *Základy biometrie pre experimentálnu a klinickú medicínu*. Bratislava, Univerzita Komenského, 1985. 208 s.
19. MOLNÁR, J. – WEISS, J. – ZHANG, F. – ROSENTHAL, J. E. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *Am. J. Cardiol.*, 1996, vol. 78, no. 3, p. 920–926.

20. MOLNÁR, J. – ZHANG, F. – WEISS, J. – EHLERT, FA. – ROSENTHAL, JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, vol. 27, no. 1, p. 76–83.
21. MOSS, AJ. – SCHWARTZ, PJ. Sudden death and the idio-pathic long Q-T syndrome. *Am. J. Med.*, 1979, vol. 66, no. 1, p. 6–7.
22. RAO, CR. *Lineární metody statistické indukce a jejich aplikace*. (Překlad z angl.) Praha, Academia, 1978. 666 s.
23. SCHLAMOWITZ, I. An analysis of time of relationships within the cardiac cycle in electrocardiograms of normal men. I. The duration of the Q-T interval and its relationship to the cycle length (R-R interval). *Am. Heart J.*, 1946, vol. 31, p. 329–342.
24. ŠIMEK, J. *Fyziologické hodnoty u člověka*. Praha, Avicenum, 1981.

Korespondence: Doc. MUDr. Štefan Kujaník, CSc.
Ústav fyziologie Lékařské fakulty UPJŠ
Trieda SNP 1
040 66 Košice
Slovenská republika
e-mail: kujanik@central.medic.upjs.sk

Do redakce došlo 2. 5. 2003
