

A hosszú QT-szindróma a betegágytól a molekuláris genetikai laboratóriumig. Az első magyar eset genetikai analízisének története röviden

Csanády Miklós dr. és Sepp Róbert dr.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged (igazgató: Forster Tamás dr.)

A szerzők az 1972. évi Orvosi Hetilap hasábjain között első magyar Romano–Ward-szindrómában szenvedő család genetikai analízisét végezték el. Esetük kapcsán bemutatják a különböző molekuláris genetikai módszereket, melyekkel az elmúlt évek során megközelítették, majd pontosították a genetikai locust, illetve a kóros gént. Mind a klinikai kép, mind a molekuláris genetikai vizsgálatok alapján a betegség a hosszú QT-szindróma 2-es típusának felelt meg, melyet a KCNH2 (HERG) gén 7. exonjának 568. kodonját érintő triptofán-cisztein aminosavcseréhez vezető pontmutáció okozott.

Kulcsszavak: hosszú QT-szindróma, molekuláris genetikai vizsgálatok

The long QT syndrome from the bedside to molecular genetic laboratory. The history of the first described Hungarian family. The authors demonstrate the developments of molecular genetic methods on the example of the first described Hungarian family suffering from inherited long QT (Romano-Ward) syndrome. The family belonged to the LQT2 subgroup according to both the clinical picture and the results of different molecular genetic methods from linkage mapping to sequencing. The final result of sequencing showed a missense mutation, affecting codon 568 in exon 7 of the KCNH2 (HERG) gene, leading to a triptophan-cysteine change in the amino acid chain.

Keywords: long QT syndrome, molecular genetics

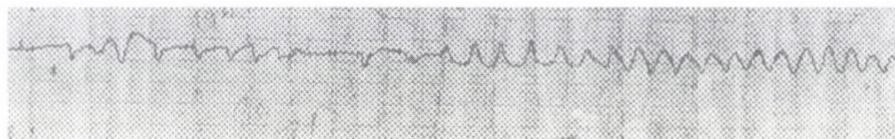
Még 1968-ban észleltük először fiatal nőbetegünket, akit szülést követően többször kellett szívmegeállás miatt újraéleszteni. Mint később kiderült, a szívmegeállásokat mindig kamrafibrillációk okozták, melyeket többnyire „R on T” jelenség és kamrai tachycardia előzött meg. Az első roham Pulsotyl cseppek bevétele után következett, később pedig mindig apró-cseprő izgalmak (pl. ajtó becsapódása, idegen személy váratlan megjelenése a kórteremben) váltották ki a – most már EKG-monitorral ellenőrzött – kamrafibrillációkat (1. ábra). Valamennyi – akkor ajánlott és divatos – antiarhythmias szert kipróbáltuk, és egy kivételével kezelésünk lényegében eredménytelen volt (pl. a Lidocain nemhogy kivédte volna, de provokálta a rohamokat). Később a rosszulletek ritkultak, de időnként – elsősorban praemenstruumban – ismétlődtek, ezért a beteget ismételtelen észleltük és kezeltük klinikánkon.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

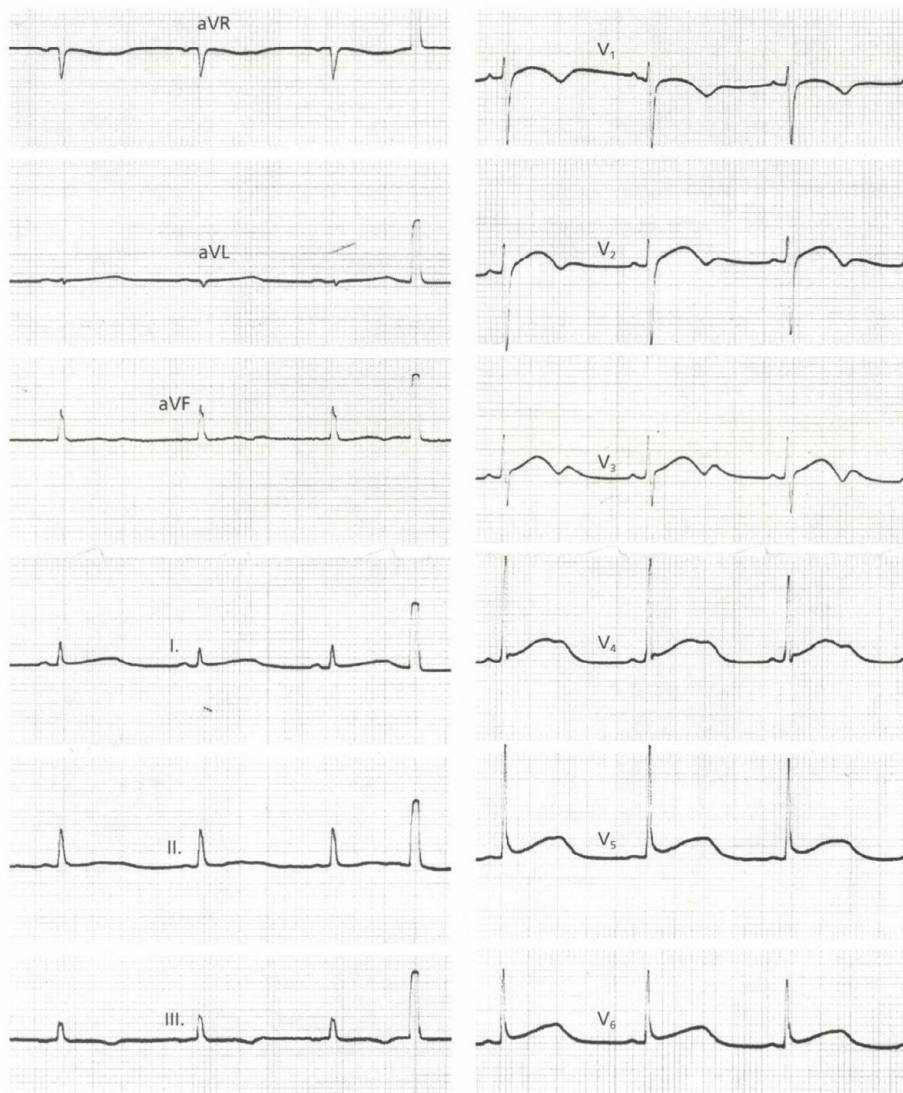
Rövidítések: LQT = hosszú QT-szindróma; IKs = lassan aktiválódó, kifelé irányuló egyenirányító K⁺-csatorna; IKr = gyorsan aktiválódó, kifelé irányuló egyenirányító K⁺-csatorna; LOD = logarithm of odds; HERG = humán ether -a - go-go gén; SSCP = single strand confirmation polymorphism

Az EKG-ján sinusrhythmusban a QT-távolság jelentősen megnyúlt volt, domináló nagy U-hullámokkal, melyek egybeolvadtak a T-hullámokkal és bizarr alakot mutattak (2. ábra). Bár a T-hullámok és az U-hullámok nagysága időnként változott, a QT-távolság lényegében megnyúlt maradt. Az EKG-eltérést gyógyszereszedéssel nem tudtuk magyarázni. Átmenetileg magyarázat lehetett volna egy esetleg lezajlott carditis, de emellett egyéb adat nem szolgált. Lehetőségként felmerülhetett egy Adams–Stokes-szindróma következményeként kialakult agynyomás-fokozódás, ill. agykárosodás is. Ennek ellene szólt, hogy a betegnek rosszulleteit követően maradandó idegrendszeri tünete nem volt. Hallászárvart sem tudtunk kimutatni, amit azért érdemes hangsúlyozni, mert Jervell és Lange–Nielsen 1957-ben leírt egy örökletes, ritka szindrómát gyermekekben, neurisensoros süketnémasággal, megnyúlt QT-távolsággal, recesszív öröklődésmennel járt. Az észlelt családtagok közül többen kamrafibrilláció következtében gyermekkorban meghaltak, elsősorban fizikai megterhelés során (17, 18).

Ennek kapcsán kutatva az irodalmat, jutottunk el a Romano (1963) és Ward (1964) által leírt szindrómához, eseteiket a szerzők kis publicitású olasz és ír lapokban közölték (26, 27, 40), és tulajdonképpen



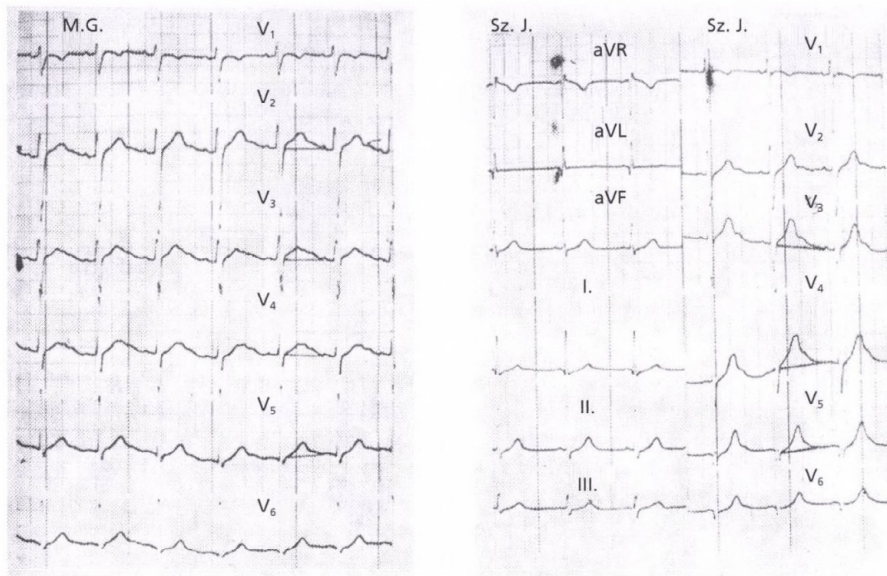
1. ábra: Az általunk észlelt kamrafibrillációk egyike



2. ábra: Betegünk 12 elvezetéses EKG-ja

James 1967-ben, valamint Garza és mtsai 1970-ben megjelent dolgozatai következményeként vált szélesebb körben ismertté a szindróma (14, 16). Ebben a szindrómában a QT-távolság megnyúltságához nem társult sükettség, dominánsan öröklődik és az érintett családtagokban ugyancsak gyakori a kamrafibrilláció okozta hirtelen halál, és mint később kiderült, jóval gyakoribb, mint a Jervell-, Lange-Nielsen-szindróma. Hamarosan megvizsgáltuk betegünk családtagjait és kiderült, hogy édesanyjának, valamint az akkor született lányának megnyúlt volt a

QT-távolsága az EKG-n. Az első felismert magyar család esete 1972-ben jelent meg az Orvosi Hetilapban (6), és mivel az addig észlelt családok és közlések száma bőven 10 alatt volt, valamint a betegség természetével és kezelésével kapcsolatban is kevés tapasztalat állott rendelkezésre, így a Chest-ben is elfogadták közlésre tanulmányunkat (7). A terápiás megfigyeléseink lényege az volt, hogy egyedül a béta-receptorblokkoló szerek voltak hatásosak a rohamok kivédésében az antiarrhythmiaszerek közül. Erre a megfigyelésünkre azóta is hivatkoznak (és mint később



3. ábra: Megnyúlt QT-távolságú süketnéma testvérpár 12 elvezetéses EKG-ja

visszatérünk rá, az esetek döntő többségében ma is a béta-receptor-blokkoló terápia az első és legfontosabb lépés a betegség kezelésében). Később kiderült, hogy nem túl ritka betegségről van szó (1:7000), és az azóta eltelt években számos magyar közlést is említhetünk, természetesen a teljesség igénye nélkül (11, 12, 20, 32, 33, 35, 36, 37, 39). A nemzetközi szakirodalomban ugyancsak számos dolgozatot olvashattunk a hosszú QT-szindróma genetikájáról, diagnosztikájáról és kezeléséről, melyekre érdemes hivatkozni, de meghaladják e „történelmi” jellegű kazuisztika kereteit, annak ellenére, hogy hasznosak lehetnek azok számára, akik a kérdés iránt komolyabb érdeklődést mutatnak (2, 3, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 29, 34).

Ezzel szemben a Jervell-, Lange–Nielsen-szindróma valóban ritka betegségnek bizonyult a későbbiekben is világszerte (28), magunk Magyarországon 315 süketnéma gyermek EKG-vizsgálata során 5 gyermek esetében találtuk megnyúltnak a QT-távolságot, ezek közül kettő testvér volt, szüleik EKG-ja pedig normális, tehát ebben a családban a betegség (fenotípus) – a várakozásnak megfelelően recesszív módon öröklődött (8). Érdekes volt még, hogy bár a QT-távolság jelentősen megnyúlt volt, inkább a T-hullámok voltak szélesebbek és nem az U-hullám dominálta a képet (3. ábra), ez eseteink értelmezése során – akkor – némi bizonytalanságot is okozott.

A Magyar Kardiológusok Társaságának egyik ülése (1973-ban) Sopronban került megrendezésre. Lehet, hogy kevesen emlékeznek rá, ott az egyik szekcióban élénk vita alakult ki a veleszületett hosszú QT-szindróma diagnosztikájáról és kezeléséről. Azonos szekcióban került sor Jervell-, Lange–Nielsen-szindróma szűrésével kapcsolatos tapasztalatokról szóló beszámolóinkra, valamint *Világi mtsai* (37) által bemutatott újabb Romano–Ward-szindrómás család ismertetésére. A szegedi és a budapesti munkacsoportok tapasztalatai jelentősen eltértek több tekintet-

ben. A mi, elsőként közölt hosszú QT-szindrómás betegünk esetében a rohamok praemenstruumban vagy terhelésre, vagy izgalomra jelentkeztek tachycardiát követően és a béta-receptor-blokkoló-kezelés volt hatásos (6, 7). A Budapesten kezelt beteg esetében nyugalomban, bradycardizálódás kapcsán alakult ki a roham és Isuprellel lehetett azokat megszüntetni, sőt pacemakert is kellett ültetniük. A szegedi beteg esetében az összeolvadt T- és hatalmas, domináló U-hullám okozta a QT-megnyúlást (2. ábra), míg a budapesti esetben nagy széles T-hullámot észleltek és tudták mérni a QT-távolságot is. Ekkor javasolta Solti Ferenc professzor, hogy beszéljünk QTU és QT megnyúltsággal járó variánsokról, melyek talán külön szubentitások is lehetnek. Ekkor erre nem mertünk vállalkozni, holott utólag – mai genetikai ismereteink birtokában – jogos volt a felvétel. Ma már tudjuk, hogy legalább hat (vagy hét?) gén eltérése képes létrehozni a hosszú QT-szindrómát (1. táblázat), de a klinikai képet és a kezelést is elsősorban az határozza meg, hogy a káliumion-csatornák (pl. LQT1, LQT2) kórosan csökkentek, vagy a nátriumcsatorna (LQT3) kórosan fokozott működéséről van-e szó (1, 10, 30). Míg az LQT1-ben a fizikai megterhelés, a szintén egy K⁺-csatorna-zavar okozta LQT2-ben pedig a fizikai megterhelés mellett az izgalom kapcsán létrejövő torsades de pointes kamrai tachycardián keresztül vezet kamrafibrillációhoz, és ezekben az esetekben a béta-receptor-blokkolók rendkívül hatásosak. LQT3-ban viszont a roham ún. „pauzadependens”, ami azt jelenti, hogy bradycardiás állapot váltja ki és szóban forgó életveszélyes ritmuszvarokat és mexitiltól valamint pacemaker beültetésétől várható jó eredmény (4, 5, 11). Mivel a veleszületett hosszú QT-szindrómás esetek mintegy 90–95%-ért a káliumion-csatornák (IKs, IKr) kóros kódoltsága felelős, és csak mintegy 5%-ban a nátriumcsatorna (SCN5A) működési za-

1. táblázat: A hosszú QT-szindrómát okozó génelterések és azok előfordulási aránya

| LQTS-locus | Lokalizáció | Érintett gén | Érintett ioncsatorna | Aránya |
|------------|-------------|------------------|----------------------|--------|
| LQT1 | 11p15,5 | KCNQ1 (KvLQT1) | Kálium (IKs) | ≈ 50% |
| LQT2 | 7q35–36 | KCNH2 (HERG) | Kálium (IKr) | ≈ 45% |
| LQT3 | 3p21–24 | SCN5A | Kálium (INa) | ≈ 5% |
| LQT4 | 4q25–27 | Ankyrin B (ANKB) | | ? |
| LQT5 | 21q22 | KCNE1 (minK) | Kálium (IKs) | ? |
| LQT6 | 21q22 | KCNE2 (MiRP1) | Kálium (IKr) | ? |
| LQT7 | 13q22 | KCNJ2 | Kálium (Kir2.1) | ? |
| JLNS1 | 11p15,5 | KCNQ1 (KvLQT1) | Kálium (IKs) | ? |
| JLNS2 | 21q22 | KCNE2 (minK) | Kálium (IKs) | ? |

vara, ezért az alapterápia mindenképpen a béta-receptor-blokkoló-kezelés maradt, de a két csatornazavar eltérő klinikuma magyarázatul szolgál a soproni vitánkra is, mindkét csoport nézetét igazolva.

A betegség bizonyítási módszerei: eszközös és laboratóriumi vizsgálatok

A második érdekes és fontos tapasztalat, hogy ma genetikai tudásunk alapján már valóban igen nagy biztonsággal felismerhetjük az EKG-ból, hogy melyik formáról van szó: LQT1-ben a széles alakú T-hullám, LQT2-ben pedig a bizarr alakú nagy U-hullám – a T-hullámmal összeolvadva – nyújtja meg a QT-távolságot, az LQT3-ra (nátriumcsatorna zavar) az jellemző, hogy az ST-szegment nyúlik meg és a T-hullám a megnyúlt ST-szegment végén viszonylag normális (4. ábra) (22, 30).

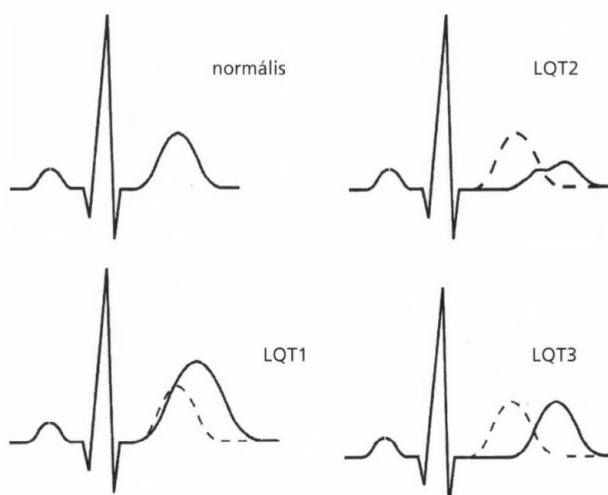
Mіндеzen ismeretek alapján – visszatérve eredeti családunkra – utólag már az EKG és a klinikai adatok alapján is nagyon valószínűnek látszott, hogy LQT2-szindrómáról lehetett szó. Ezt a gyanút első

lépésben a család „linkage mapping” molekuláris genetikai vizsgálatával erősítettük meg, melyre első sorban az adott lehetőséget, hogy az időközben akkor született kislány – aki örökölte a QT-megnyúlást – ma már anya és mindkét fiának ugyancsak megnyúlt a QT-távolsága (a családfát az 5. ábrán tüntettük fel). Itt kell megemlítenünk, hogy mindkét születés béta-receptor-blokkoló védelmében történt, és nem volt semmilyen ritmuszavar vagy komplikáció egyik születés kapcsán sem.

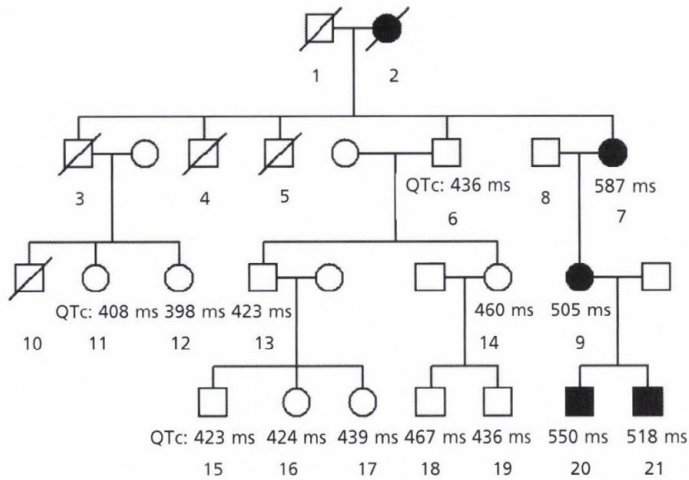
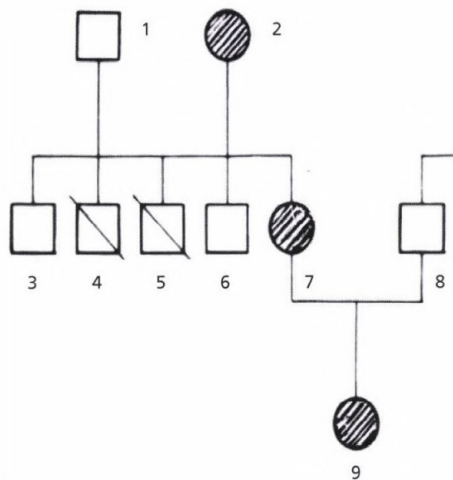
A „linkage mapping” (38) vizsgálat alapján (1998-ban) még valószínűbbé vált, hogy LQT2 alcsoportról van szó (9). A LOD-score-t a 2. táblázat tartalmazza.

A linkage-analízis azon a klasszikus biológiai folyamaton alapul, hogy az apai és anyai kromoszómák meiosis során rekombináción mennek keresztül, azaz genetikai állományuk keveredik. Két egymástól távol levő (pl. két különböző kromoszómán elhelyezkedő) genetikai locus egymástól teljesen függetlenül öröklődik, az egyik örökítése nem befolyásolja a másikat, azaz szabadon rekombinálódnak. Amennyiben a két gén egy kromoszómán helyezkedik el, a rekombináció mértékét a közöttük lévő genetikai távolság fogja meghatározni, s amennyiben elég közel vannak egymáshoz, közöttük rekombináció nem következik be, együtt öröklődnek.

A linkage-analízis polimorf genetikai markerek álléjének vizsgálatán alapul, azt vizsgálva, hogy az adott marker együtt öröklődik-e az adott betegséggel, vagy sem. Ezek a markerek szétszórva, az egész humán genomot lefedve helyezkednek el a kromoszómákon, molekuláris „helyzetjelzőként” szolgálva. A fentiek alapján érthető, hogy ha a marker együtt öröklődést mutat a betegséggel (azaz minden beteg családtag ugyanazt az allélt hordozza, s az egészséges családtagokban nem található meg ugyanaz az allél), akkor feltételezhető az, hogy a marker és a betegséget felelős gén ugyanazon a kromoszómán, s egymáshoz nagyon közel helyezkedik el. Mivel az öröklődés, és így a markerallélok öröklődése is matematikai (valószínűségi) szabályokat követ, az együtt öröklődés mértéke matematikailag jellemezhető. Az a paraméter, amivel az együtt öröklődés (linkage) mértékét jellemezni lehet, az ún. LOD-score (LOD: logarithm of odds), mely az együtt öröklődés valószínűségnek tízes alapú logaritmus. Ha pl. az együtt öröklődés valószínűsége 100:1, akkor a LOD-score +2 ($100:1 = 10^2:1$). Amennyiben az együtt öröklődés valószínűsége negatív (azaz a nem együtt öröklődés a valószínűbb), akkor negatív LOD-score-értéket kapunk. Az általánosan elfogadott elvek szerint +3,00 feletti LOD-score-értéket (azaz 1000:1 valószínűséget) tekintünk az együtt öröklődés bizonyítékának, -2,00 alatti értéket az együtt öröklődés biztos kizárásának (24).



4. ábra: A három leggyakoribb hosszú QT-szindróma-alcsoport (LQT1, LQT2 LQT3) EKG-eltérései a szabályos EKG-hoz viszonyítva



5. ábra: Az 1972-ben közölt és a mai családja

2. táblázat: A linkage analízis során számított LOD-score

| Locus | Marker | LOD-score |
|-------|---------|-----------|
| LQT1 | TH | -2,038 |
| LQT2 | D7S642 | +0,486 |
| | D7S688 | +0,020 |
| | D7S636 | -0,221 |
| LQT3 | D3S1100 | -1,834 |

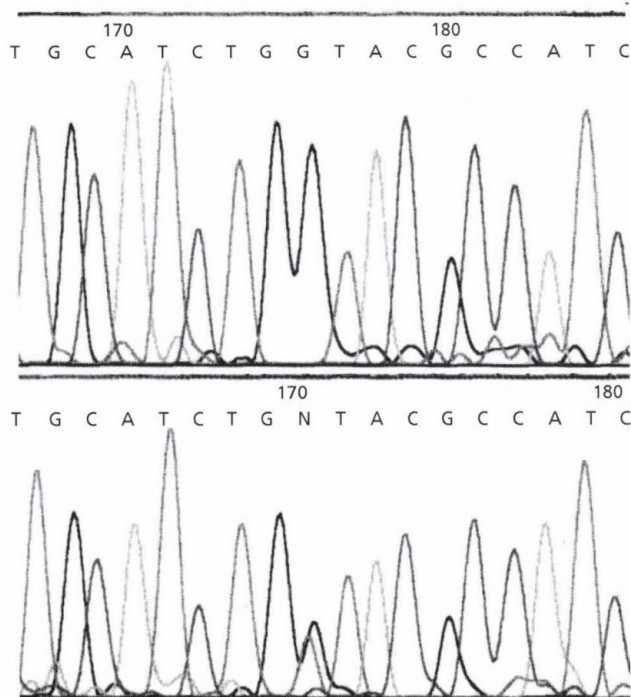
LOD = logarithm of odds

Esetünkben a három legfőbb LQTS locust vizsgáltuk diagnosztikus linkage analízissel. Az LQT1 locus egyértelműen kizárható volt $-2,038$ LOD-score-értékkel, és az LQT3 locus érintettsége is nagyon valószínűtlen volt, $-1,834$ LOD-score-értékkel. Az LQT2 locus markerei, bár nem voltak bizonyító erejűek (LOD-score-értékek: $+0,486$, $+0,020$, $-0,221$), de nem is zárták ki egy LQT2 locushoz való kapcsoltságot (9).

Mivel az LQT2 locus génje, a HERG (KCNH2) gén tűnt a legvalószínűbb kórosi génnek, ezen gén mutációanalízisét végeztük el (2003-ban). A mutációanalízis single strand conformation polymorphism (SSCP) metodikával történt.

Az analízis azon alapszik, hogy a kettős szálú DNS minta hő hatására denaturálódik, azaz két egyes szálú DNS-re válik szét. Gyors lehűlés során a DNS-szál önmagában „visszahurkolódik”, egy speciális másodlagos szerkezetet vesz fel, mely elsődleges szerkezetétől, azaz bázissorrendjétől függ. Amennyiben az elsődleges bázissorrendben eltérés (pl. mutáció) van, a másodlagos szerkezet is eltérő lesz. Ez az eltérő másodlagos szerkezet speciális elektroforetikus futtatás kapcsán kimutatható (31).

A család SSCP-vizsgálata a HERG gén 7-es exonjában mutatott eltérő konformert, melynek bázissorrendjét szekvenálással meghatároztuk. A szekvenálás egy T/G transzverziót mutatott a gén 568-as kodonjában, mely miatt a normálisan triptofánt kódoló TGG kód ciszteint kódoló TGT-re változott (6. ábra).



6. ábra: A szekvenálás során a KCNH2 gén 7. exonjában kimutatott triptofán cisztein mutáció bizonyítása

Dolgozatunkban szerettük volna bemutatni azt a hatalmas fejlődést, ami a veleszületett hosszú QT-szindróma genetikai okának kiderítése, a klinikum genetikai értelmezése, és a pontos, célzott terápia megközelítésében végbement az utóbbi mintegy fél évszázadban, az első klinikai megfigyelésektől a mutáció kimutatásáig, ill. bizonyításáig. Nagy öröm a klinikus-kutató számára, hogy egy családon belül személyesen végigkövethette ezt az izgalmas tudományos előrehaladást, és talán valamelyest aktívan is közreműködhetett benne.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk Carlo Napolitanonak, Silvia G. Priorinak és Peter J. Schwartznak a molekuláris genetikai vizsgálatokban nyújtott segítségükért és tanácsaikért.

A munka az OTKA T-038266 és az ETT 521/2003 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. Antzelevitch, C., Shimuzu, W.: Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2002, 17, 43-51. – 2. Channels, I.: Molecular divining rods hit their clinical mark. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 29, 1599-1600. – 3. Chiang, C. E., Roden, D. M.: The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 35, 1-12. – 4. Csanády M.: Veszületett hosszú QT-szindróma. In *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia*. Szerk.: Fazekas T., Papp Gy., Tenczer J. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1999, 375-386. old. – 5. Csanády M.: A hosszú QT syndroma a klinikumtól a genetikáig és vice versa. *Orv. Tud. Értesítő*, 2002, 75, 139-144. – 6. Csanády M., Kiss Z.: Az elektrokardiogram QT-távolságának örökletes megnyúltsága, veszületett süketség nélkül (Romano-Ward-syndroma). *Orv. Hetil.*, 1972, 113, 2840-2843. – 7. Csanády, M., Kiss, Z.: Heritable QT prolongation without congenital deafness (Romano-ward syndrome). *Chest*, 1973, 64, 359-362. – 8. Csanády M., S. Nagy E., Tóth J.: A Jervell, Lange-Nielsen syndroma irányában végzett szűrővizsgálataink eredményéről. *Gyermekgyógyászat*, 1974, 25, 413-415. – 9. Dongó A., Sepp R., Jebelovszki É. és mtsai: Az első magyar hosszú QT szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia. In *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia*. Szerk.: Fazekas T. Papp Gy., Tenczer J. Akadémiai Kiadó, 1999, 387-417. old. – 12. Forster T., Imre G., Marosi Gy. és mtsai: Krónikus urticaria kezelése kapcsán kialakult sikeresen megszüntetett „torsades de pointes” tachycardia. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 1984, 60, 273-277. – 13. Gamstorp, I., Nielsen, F., Westling, H.: Congenital cardiac arrhythmia. *Lancet*, 1964, 2, 965. – 14. Garza, L. A., Vick, R. L., Nora, J. J.: Heritable Q-T prolongation without deafness. *Circulation*, 1970, 41, 39-48. – 15. Haverkamp, W., Breithard, G., Camm, A. J. és mtsai: The potential for QT prolongation and proarrhythmia by nonantiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 1216-1231. – 16. James, T. N.: Congenital deafness and cardiac arrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, 1967, 19, 627-643. – 17. Jervell, A., Lange-Nielsen, F.: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am. Heart J.*, 1966, 54, 59. – 18. Jervell, A., Thingstad, R., Endsjø, T.: The surdo-cardiac syndrome. *Am. Heart J.*, 1966, 72, 582. – 19. Keating, M. T.: The long QT syndrome. A review of recent molecular genetic and physiologic discoveries (Review Mo-

lecular Medicine). *Medicine*, 1966, 75, 1-5. – 20. Merkely B., Tomcsányi J., Tenczer J. és mtsai: Monofázisos akciós potenciál regisztrálás klinikai jelentősége hosszú QT-szindrómában. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 283-286. – 21. Moise, N. S., Meyers-Wallen, V., Flahive, W. J. és mtsai: Inherited ventricular arrhythmias and sudden death in german shephard dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 24, 233-243. – 22. Moss, A. J., Zareba, W., Benhorin, J. és mtsai: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. 1995, 92, 2929-2934. – 23. Piippo K., Laitinen, P., Swan H. és mtsai: Homozygosity for HERG potassium channel mutation causes a severe form of long QT syndrome: identification of an apparent founder mutation in the finns. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 35, 1919-1925. – 24. Priori, S., Barhanin, J., Haurer, R. N. W. és mtsai: Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias. *Eur. Heart J.*, 1999, 21, 174-195. – 25. Ratskin, R. A., Hunt, D., Russel, R. O. Jr. és mtsai: QT interval prolongation, paroxysmal ventricular arrhythmias and convulsive syncope. *Ann. Intern. Med.*, 1971, 75, 919-924. – 26. Romano, C.: Congenital cardiac arrhythmia. *Lancet*, 1965, 26, 658. – 27. Romano, C., Gemme, G., Pongiglione, R.: Aritmie cardiache rare dell'eta' pediatrica. *Clin. Pediatr.*, 1963, 45, 656. – 28. Sanchez Cascos, A., Sanchez-Harguindey, L., De Raboago, P.: Cardio-auditory syndromes. Cardiac and genetic study of 511 deaf-mute children. *Br. Heart J.*, 1969, 31, 26. – 29. Schwartz, P. J., Locati, E. H., Moss A. J. és mtsai: Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation*, 1991, 84, 503-511. – 30. Sepp R., Csanády M.: A hosszú QT-szindróma molekuláris genetikája klinikai vonatkozások. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 2633-2638. – 31. Sepp R., Csanády M., Napolitano, C. és mtsai: Az első hosszú QT szindrómát okozó génmutáció azonosítása magyar betegekben. *Card. Hung.*, 2004, 34, C75. – 32. Solti F., Balogh Á., Czakó E.: Ganglion stellatum blokádj hatása a szív elektromos systole (QT) idejére. *Card. Hung.*, 1975, 4, 201-206. – 33. Solti, F., Szatmary, L., Vecsey, T. és mtsai: Congenital complete heart block associated with QT prolongation. *Eur. Heart J.*, 1992, 13, 1080-1083. – 34. Splawski, I., Timothy, K. W., Vincent, G. M. és mtsai: Molecular basis of the long QT syndrome associated with deaf-mutisness. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 29, 1562-1567. – 35. Szilágyi L., Gara I., Déry T. és mtsai: Lassú progressziójú hosszú QT szindróma. *Magyar Belorv. Arch.*, 1983, 36, 225-229. – 36. Tomcsányi J., Merkely B., Solti F. és mtsai: Intermittáló Romano-Ward syndroma. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 577-580. – 37. Világi Gy., Polgár F., Gesztesi T. és mtsai: Az örökletes QT megnyúláshoz társuló arhythmiai. MKT 1973. évi Tudományos Ülése, Sopron. – 38. Vosberg, H. P.: Identification of gene defects by linkage analysis: use in inherited cardiomyopathies. *Eur. Heart J.*, 1994, 15, 20-23. – 39. Wagner Gy., Tarján J., Solti F. és mtsai: Romano-Ward-szindróma (örökletes QT-meghosszabbodás veszületett süketség nélkül). *Cardiol. Hung.*, 1979, 8, 123-130. – 40. Ward, O. C.: A new familial cardiac syndrome in children. *J. Irish. Med. Assn.*, 1964, 54, 103.

(Csanády Miklós dr., Szeged, Korányi fasor 6. 6720)
e-mail: csanady@in2nd.szote.u-szeged.hu

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint
egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
tértésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.