

Aus dem Institut für Kardiologie der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt -

Die frequenzkorrigierte QT-Zeit im Langzeit-EKG bei Kindern

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms – Universität Münster

vorgelegt von Strompen, Christina  
aus Münster

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms – Universität Münster

Dekan: Univ. – Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ. – Prof. Dr. med. J. Vogt

2. Berichterstatter: Univ. – PD Dr. med. M. Rothenburger

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
 Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Kardiologie  
 der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster  
 - Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt –  
 Referent: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt  
 Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Rothenburger

## ZUSAMMENFASSUNG

Strompen, Christina

Die frequenzkorrigierte QT-Zeit im Langzeit-EKG bei Kindern

Im Routine-EKG wird die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) in engen Grenzen konstant gehalten. Mit Hilfe neuer Techniken ist es nun auch möglich, die QT und die QTc im Langzeit-EKG zu bestimmen.

Mit dem Ziel Normwerte, für die QTc im 24-Stunden-EKG zu bestimmen, wurden 282 klinisch gesunde Mädchen und Jungen in einer Studie untersucht. Die abgeleiteten Langzeit-EKGs wurden mittels eines Computerprogramms ausgewertet und falls notwendig manuell korrigiert. Es wurde überprüft, ob tageszeitliche Schwankungen der QTc erkennbar sind und ob geschlechts-spezifische bzw. altersabhängige Unterschiede in der QTc vorliegen.

Gruppe	Alter (Monate)	n	Geschlecht	QTc (ms)	Tag STD	QTc Nacht (ms)	STD
1	6-12	5	m	440,4	7,2	440,9	13,4
		3	w	442,5	20,2	452,5	16,1
2	13-36	6	m	443,6	18,5	442,4	18,6
		8	w	441,5	12,8	440,4	12,5
3	37-60	19	m	430,8	18,1	424,0	22,3
		13	w	433,5	13,2	431,7	14,2
4	61-96	30	m	437,4	15,1	439,3	18,1
		43	w	437,1	15,1	431,7	51,1
5	97-144	57	m	439,9	15,1	445,2	21,0
		34	w	439,7	12,8	442,3	21,5
6	145-192	32	m	440,8	12,7	441,5	17,5
		23	w	442,1	14,5	445,4	20,4
7	193-216	4	m	424,2	17,4	419,0	22,9
		5	w	447,6	22,1	452,4	21,4

QTc gemittelt aus 3 Kanälen, STD = Standardabweichung

Die Untersuchung ergab keine durchgehend signifikanten Unterschiede in der QTc zwischen Jungen und Mädchen oder Tag und Nacht, jedoch zwischen den einzelnen Altersgruppen. Sie zeigt, dass die QTc auch über 24 Stunden in relativ engen Grenzen konstant gehalten wird.

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	QT-VERLÄNGERUNG IM KINDESALTER.....	1
1.2	DAS ELEKTROKARDIOGRAMM.....	1
1.3	DIE QT-DAUER.....	4
1.4	DIE FREQUENZKORRIGIERTE QT-ZEIT.....	4
1.5	VERÄNDERUNGEN DER QT-ZEIT UND DER QTC.....	6
1.5.1	<i>Herzfrequenz, autonome Faktoren und zirkadiane Rhythmik.....</i>	7
1.5.2	<i>Alter und Geschlecht.....</i>	7
1.5.3	<i>Medikamente und Toxine.....</i>	9
1.6	MECHANISMUS DER QT-VERLÄNGERUNG.....	10
1.7	KLINISCHE RELEVANZ.....	10
1.7.1	<i>Idiopathische QT-Verlängerungen.....</i>	12
1.7.2	<i>Erworbene Formen.....</i>	13
1.8	QT UND LANGZEIT-EKG.....	13
1.9	NORMALWERTE.....	14
1.9.1	<i>Ruhe-EKG.....</i>	15
1.9.2	<i>Langzeit-EKG.....</i>	16
1.10	STUDIENZIEL.....	17
<b>2</b>	<b>METHODE.....</b>	<b>18</b>
2.1	STUDIENPOPULATION.....	18
2.2	EINSCHLUSSKRITERIEN.....	18
2.3	KLINISCHE UNTERSUCHUNG.....	18
2.4	DIE ABLEITUNG DES RUHE-EKGs.....	19
2.5	DIE AUSWERTUNG DES RUHE-EKGs.....	19
2.5.1	<i>Messung der QT-Zeit.....</i>	20
2.6	DIE ABLEITUNG DES LANGZEIT-EKGs.....	21
2.7	DIE AUSWERTUNG DES LANGZEIT-EKGs.....	21
2.7.1	<i>Geräte und Algorithmus.....</i>	21
2.7.1.1	<i>QRS-Erkennung.....</i>	22
2.7.1.2	<i>Erkennung des isoelektrischen Punkts.....</i>	22
2.7.1.3	<i>Erkennung der T-Wellen (Apex und Ende).....</i>	22
2.7.2	<i>Auswertung.....</i>	23
2.8	AUSWERTUNG DER ANGABEN AUS DEM PROTOKOLL.....	24
2.9	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	24
2.10	ETHIKVOTUM.....	25
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>26</b>
3.1	ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG.....	26

3.2	ERGEBNISSE IM RUHE- UND IM LANGZEIT-EKG .....	26
3.2.1	<i>Gruppe 1</i> .....	26
3.2.1.1	Jungen .....	27
3.2.1.2	Mädchen .....	30
3.2.2	<i>Gruppe 2</i> .....	32
3.2.2.1	Jungen .....	33
3.2.2.2	Mädchen .....	36
3.2.3	<i>Gruppe 3</i> .....	39
3.2.3.1	Jungen .....	40
3.2.3.2	Mädchen .....	43
3.2.4	<i>Gruppe 4</i> .....	46
3.2.4.1	Jungen .....	47
3.2.4.2	Mädchen .....	50
3.2.5	<i>Gruppe 5</i> .....	53
3.2.5.1	Jungen .....	54
3.2.5.2	Mädchen .....	57
	Tag .....	59
3.2.6	<i>Gruppe 6</i> .....	60
3.2.6.1	Jungen .....	61
3.2.6.2	Mädchen .....	64
3.2.7	<i>Gruppe 7</i> .....	67
3.2.7.1	Jungen .....	68
3.2.7.2	Mädchen .....	71
3.3	ZUSAMMENSCHAU DER ERGEBNISSE .....	74
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>76</b>
4.1	METHODE .....	76
4.2	VERGLEICH MIT DEN DATEN IN DER LITERATUR .....	78
4.3	FAZIT .....	87
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>88</b>

## TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1-1 FÜR DAS KINDES- UND JUGENDALTER BEDEUTSAME URSACHEN EINER VERLÄNGERUNG DER QT-ZEIT IM EKG.....	11
TABELLE 1-2 DIAGNOSTISCHE KRITERIEN FÜR DAS LQTS VON 1993.....	12
TABELLE 1-3 SPEKTRUM DER QTc BEI 32 GESUNDEN KINDERN.....	16
TABELLE 3-1 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER STUDIENPOPULATION.....	26
TABELLE 3-2 RUHE-EKG GRUPPE 1.....	26
TABELLE 3-3 MITTELWERTE QTc, MÄNNLICH, 6-12 MONATE.....	27
TABELLE 3-4 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, MÄNNLICH, 6-12 MONATE.....	29
TABELLE 3-5 MITTELWERTE QTc, WEIBLICH, 6-12 MONATE.....	30
TABELLE 3-6 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, WEIBLICH, 6-12 MONATE.....	32
TABELLE 3-7 RUHE-EKG GRUPPE 2.....	32
TABELLE 3-8 MITTELWERTE QTc, MÄNNLICH, 13-36 MONATE.....	33
TABELLE 3-9 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, MÄNNLICH, 13-36 MONATE.....	35
TABELLE 3-10 MITTELWERTE QTc, WEIBLICH, 13-36 MONATE.....	36
TABELLE 3-11 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, WEIBLICH, 13-36 MONATE.....	38
TABELLE 3-12 RUHE-EKG GRUPPE 3.....	39
TABELLE 3-13 MITTELWERTE QTc, MÄNNLICH, 37-60 MONATE.....	40
TABELLE 3-14 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, MÄNNLICH, 37-60 MONATE.....	42
TABELLE 3-15 MITTELWERTE QTc, WEIBLICH, 37-60 MONATE.....	43
TABELLE 3-16 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, WEIBLICH, 37-60 MONATE.....	45
TABELLE 3-17 RUHE-EKG GRUPPE 4.....	46
TABELLE 3-18 MITTELWERTE QTc, MÄNNLICH, 61-96 MONATE.....	47
TABELLE 3-19 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, MÄNNLICH, 61-96 MONATE.....	49
TABELLE 3-20 MITTELWERTE QTc, WEIBLICH, 61-96 MONATE.....	50
TABELLE 3-21 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, WEIBLICH, 61-96 MONATE.....	52
TABELLE 3-22 RUHE-EKG GRUPPE 5.....	53
TABELLE 3-23 MITTELWERTE QTc, MÄNNLICH, 97-144 MONATE.....	54
TABELLE 3-24 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, MÄNNLICH, 97-144 MONATE.....	56
TABELLE 3-25 MITTELWERTE QTc, WEIBLICH, 97-144 MONATE.....	57
TABELLE 3-26 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, WEIBLICH, 97-144 MONATE.....	59
TABELLE 3-27 RUHE-EKG GRUPPE 6.....	60
TABELLE 3-28 MITTELWERT QTc, MÄNNLICH, 145-192 MONATE.....	61
TABELLE 3-29 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, MÄNNLICH, 145-192 MONATE.....	63
TABELLE 3-30, MITTELWERTE QTc, WEIBLICH, 145-192 MONATE.....	64
TABELLE 3-31 ANZAHL DER 15 s – INTERVALLE, WEIBLICH, 145-192 MONATE.....	66
TABELLE 3-32 RUHE-EKG GRUPPE 7.....	67

TABELLE 3-33 MITTELWERTE QTC, MÄNNLICH, 193-216 MONATE .....	68
TABELLE 3-34 ANZAHL DER 15 S – INTERVALLE, MÄNNLICH, 193-216 MONATE .....	70
TABELLE 3-35 MITTELWERTE QTC, WEIBLICH, 193-216 MONATE.....	71
TABELLE 3-36 ANZAHL DER 15 S – INTERVALLE, WEIBLICH, 193-216 MONATE .....	73
TABELLE 3-37 QTC-VERGLEICH .....	74
TABELLE 3-38 HF-VERGLEICH .....	75
TABELLE 4-1 QTC IM LANGZEIT-EKG NACH ROMANO ET AL. (36) .....	86

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1-1 EKG-ABLEITUNGEN NACH EINTHOVEN, GOLDBERGER UND WILSON,.....	2
ABBILDUNG 1-2 BEZEICHNUNG DER ZACKEN, WELLEN UND ABSCHNITTE DES NORMALEN EKG .....	3
ABBILDUNG 1-3 TORSADES DE POINTES .....	10
ABBILDUNG 2-1 ABLEITUNGSPUNKTE FÜR DAS LANGZEIT-EKG .....	21
ABBILDUNG 3-1 - ABBILDUNG 3-4.....	27
ABBILDUNG 3-5 - ABBILDUNG 3-8.....	30
ABBILDUNG 3-9 - ABBILDUNG 3-12.....	33
ABBILDUNG 3-13 - ABBILDUNG 3-16.....	36
ABBILDUNG 3-17 - ABBILDUNG 3-20.....	40
ABBILDUNG 3-21 - ABBILDUNG 3-24.....	43
ABBILDUNG 3-25 - ABBILDUNG 3-28.....	47
ABBILDUNG 3-29 - ABBILDUNG 3-32.....	50
ABBILDUNG 3-33 - ABBILDUNG 3-36.....	54
ABBILDUNG 3-37 - ABBILDUNG 3-40.....	57
ABBILDUNG 3-41 - ABBILDUNG 3-44.....	61
ABBILDUNG 3-45 - ABBILDUNG 3-48.....	64
ABBILDUNG 3-49 - ABBILDUNG 3-52.....	68
ABBILDUNG 3-53 - ABBILDUNG 3-56.....	71

# 1 Einleitung

## 1.1 QT-Verlängerung im Kindesalter

Mit der Erstbeschreibung des Long-QT-Syndromes durch Jervell und Lange-Nielsen im Jahr 1956 (21) wurde das klinische Interesse an der QT-Verlängerung geweckt. Diese Erkrankung kann bereits im Kindesalter zum plötzlichen Herztod infolge maligner Tachyarrhythmien führen. Die üblichen Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel das Ruhe-EKG oder auch Belastungs-EKGs mittels Fahrradergometrie, sind insbesondere bei sehr kleinen Kindern nur schwer durchführbar. Als alternative Methode könnte bei Kindern das Langzeit-EKG an Bedeutung gewinnen. Die zur Beurteilung dieser EKGs notwendigen QTc-Normalwerte sind in großen Studien bislang lediglich für Erwachsene, nicht aber für Kinder erstellt worden.

Ziel dieser Studie ist es, diese Normalwerte zu erstellen. Sie könnten es in Zukunft ermöglichen, kranke Kinder frühzeitig zu erkennen. In „Grenzfällen“ könnten sie möglicherweise als Entscheidungshilfe dienen.

## 1.2 Das Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm gibt Aufschlüsse über die elektrischen Ereignisse im Herzen. Es wird definiert als die Aufzeichnung der zeitlichen und örtlichen Potentialdifferenzen, die im Arbeitsmyokard entstehen (17). Diese beruhen auf transmembranösen Ionenströmen, die als Aktionspotential für die Erregung der Herzmuskelzelle verantwortlich sind.

Die Ionenströme machen die Herzmuskelzelle zu einer Spannungsquelle, die einem elektrischen Dipol entspricht. Der Ladungsaustausch findet in Richtung eines Dipolvektors statt. Bei der Erregung des Arbeitsmyokards wird ein zunehmender Anteil der äußeren Zellwand von der positiven Ruheladung zu einer negativen Ladung umgepolt. Der Vektor verläuft per definitionem vom erregten zum unerregten Anteil der Zelle, also von Minus nach Plus. Die einzelnen Vektoren summieren sich zu einem Integralvektor, auch Hauptvektor genannt, welcher mittels Elektroden an der Körperoberfläche abgegriffen werden kann. Seine Richtung entspricht der elektrischen Herzachse (17; 22).

Die verschiedenen Ableitungen von der Thoraxoberfläche und den Extremitäten bieten die Möglichkeit, die elektrischen Vorgänge am Herzen aus unterschiedlichen räumlichen Perspektiven zu beurteilen. Die EKG-Kurve stellt dabei das Ergebnis der Projektion des Hauptvektors auf die jeweilige Ableitungsachse dar. Läuft die Erregung auf eine Elektrode zu, wird ein positiver Ausschlag registriert, läuft sie von einer Elektrode weg, entsteht ein negativer Ausschlag im EKG. Stehen Erregungswelle und Ableitungsachse senkrecht zueinander, wird kein Ausschlag registriert.

Man unterscheidet zum einen zwischen unipolaren und bipolaren Ableitungen, sowie je nach Lage der Elektroden zwischen Extremitäten- und Brustwandableitungen. Bei den unipolaren Ableitungen wird von einer differierten Elektrode gegen eine indifferente oder Sammelelektrode abgeleitet, wie es bei den Extremitätenableitungen nach Goldberger (1942) und den Brustwandableitungen nach Wilson (1930, 1932, 1934) der Fall ist. Die klassische Extremitätenableitung nach Einthoven (1913) entsteht durch Elektrodenverbindungen von jeweils zwei Extremitäten und wird daher als bipolare Ableitungen bezeichnet.

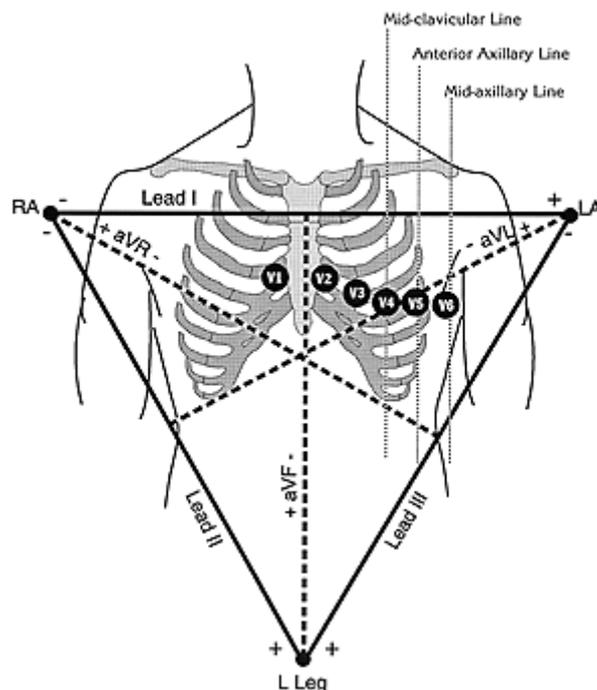


Abbildung 1-1 EKG-Ableitungen nach Einthoven, Goldberger und Wilson

Die Zacken und Kurven des EKG werden nach Einthoven mit den Buchstaben P, Q, R, S, T und U bezeichnet (17).

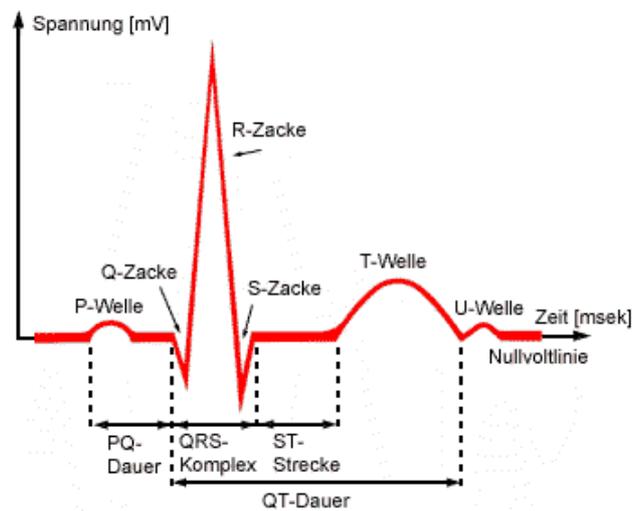


Abbildung 1-2 Bezeichnung der Zacken, Wellen und Abschnitte des normalen EKG

Man unterscheidet bei der Beurteilung des EKG einen Vorhofteil von einem Kammerteil. Zum Vorhofteil gehört die P-Welle, die Ausdruck der Erregungsausbreitung in den Vorhöfen ist. Die PQ-Strecke, vom Ende der P-Welle bis zur Q-Zacke verläuft in der Regel isoelektrisch und repräsentiert die vollständige Erregung der Vorhöfe, wobei keine Potentialdifferenzen mehr zu registrieren sind. Die PQ-Dauer, dh. der Abstand zwischen dem Beginn der Vorhoferregung (P-Welle) und der Kammererregung (Q-Zacke), entspricht der atrioventrikulären Überleitungszeit.

Der Kammerteil beginnt mit dem QRS-Komplex. Er dokumentiert die Erregungsausbreitung in den Ventrikeln. An die S-Zacke schließt sich die ST-Strecke an, die der vollständigen Erregung des Ventrikelmyokards entspricht. Die darauf folgende T-Welle ist Ausdruck der Erregungsrückbildung in den Herzkammern. Eine U-Welle, deren Entstehung noch nicht hinreichend geklärt ist, kann fehlen.

Auf die QT-Dauer wird im folgenden Abschnitt gesondert eingegangen.

Dauer und Amplitude der einzelnen Elemente des EKGs sind von multiplen Faktoren abhängig. So spielen z.B. Herzfrequenz, vegetative Regulation, Lebensalter und die verschiedensten Krankheitsbilder eine Rolle.

### 1.3 Die QT-Dauer

Die QT-Zeit bildet den Kammerteil des EKG. Sie umfasst die Erregungsbildung und die Erregungsrückbildung und ist damit Ausdruck der gesamten elektrischen Systole. Es besteht eine komplexe Beziehung zwischen der Dauer der zellulären transmembranösen Aktionspotentiale und der im Oberflächen-EKG abgeleiteten QT-Zeit. Diese repräsentiert die Summe aller ventrikulären Aktionspotentiale in einer gegebenen Ableitung. In Abhängigkeit von der Richtung der Erregungsrückbildung kann der Summationsvektor null ergeben (30).

### 1.4 Die frequenzkorrigierte QT-Zeit

Die QT-Dauer ist stark von der Herzfrequenz abhängig. Unter physiologischen Bedingungen verkürzt sich die QT-Zeit bei steigender Frequenz. Daher sind die Absolutwerte der QT-Zeit nicht vergleichbar. Um diese Inkonstanz zu korrigieren und eine allgemein vergleichbare QT-Zeit zu ermitteln, wurden verschiedene Korrekturformeln entwickelt. Im klinischen Alltag hat sich die Frequenzkorrektur nach Bazett durchgesetzt:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Diese empirisch gefundene Formel wurde an nur 39 Probanden erprobt (3). Ihre Genauigkeit wird mittlerweile in Frage gestellt, da sie bei hohen Herzfrequenzen über-, bei niedrigen unterkorrigiert (27; 32; 4). Der Hauptvorteil, so formulierten Hnatkova und Malik 1999, liege wohl in ihrer Einfachheit (20).

In der Literatur finden weitere Formeln zur Korrektur der QT-Zeit Anwendung, so unter anderem die Folgenden:

Nach Fridericia:

$$QTf = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine empirisch ermittelte Formel (n=50), die sich auf die Systolendauer im EKG bei gesunden ruhenden Menschen bezieht (11).

Lineare Formel ( Framingham Formel):

$$QTc = QT + a * (1 - RR)$$

$a^* = 0,154$  (Regressionskoeffizient)

Referenzintervall 1 sec

Die Auswertung von Ruhe-EKGs von 5018 Teilnehmern der Framingham Heart Study ergab oben stehende Formel (38). Die Formel ergab im Vergleich zu Bazetts Formel eine genauere Frequenzkorrektur. Eine Aussage, ob die Formel auch für extremere Herzfrequenzen, wie z.B. unter Belastung oder bei kleinen Kindern, anwendbar ist, lässt diese Studie nicht zu.

Molnar et al. analysierten an Langzeit-EKGs in ihrer 1996 publizierten Arbeit die Wertigkeit von fünf in der Literatur zur Korrektur der QT-Zeit verwendeten Formeln: 1. Bazett-Formel, 2. modifizierte Bazett-Formel (s.u.), 3. Framingham-Formel, 4. modifizierte Formel nach Fridericia (s.u.) und 5. die exponentielle Formel nach Sarma (s.u.).

Modifizierte Formel nach Bazett:

$$QTc = QT + a * (1 - \sqrt{RR})$$

Exponentielle Formel ( Sarma Formel):

$$QTc = QT - b * [\exp(-k * 1000) - \exp(-k * RR)]$$

(a, b, k = Regressionsparameter)

Modifizierte Formel nach Fridericia:

$$QTc = QT + a * (1 - \sqrt[3]{RR})$$

Molnar konnte zeigen, dass allein durch individuelle Anwendung der Regressionsformeln durch diese ein genaueres Ergebnis zu Stande kam als durch die einfache Bazett-Formel. Wurden hingegen die Regressionskoeffizienten auf der Basis der Gruppendaten ermittelt, verfiel die Genauigkeit der Korrektur erheblich, so dass sich *kein Vorteil* gegenüber der Bazett-Formel ergab (27).

In einer weiteren Studie an 54 gesunden Kindern untersuchten Benatar und Decraene verschiedene unter Ruhebedingungen aufgestellte Korrekturformeln auf ihre Anwendbarkeit bei Belastungs-EKGs. Auch sie stellten die bereits oben erwähnte Überkorrektur durch die Bazett-Formel bei maximaler Belastung fest. Die Framingham-Formel und die Fridericia-Formel zeigten eine signifikante Unterkorrektur (4).

In der Literatur wird eine Vielzahl weiterer Formeln erwähnt (1; 4), die aber alle keinen Vorteil gegenüber der Formel nach Bazett bieten.

Die QT-Dauer ist nicht nur von der Herzfrequenz, sondern von einer Vielzahl anderer Variablen wie Geschlecht, zirkadianer Rhythmik oder metabolischen Faktoren abhängig. Es ist deshalb fragwürdig, ob das Ruhe-EKG in den verschiedensten klinischen Situationen die Berechnung verwertbarer Ergebnisse ermöglicht (27).

Im Hinblick auf die zahlreichen Einschränkungen der QT-Korrektur und die Unzulänglichkeiten der hierzu benutzten Korrekturformeln wäre die Messung von QT-Intervallen unter gleichen, experimentellen Bedingungen bei definierten Herzfrequenzen ohne Anwendung einer Korrekturformel eine sinnvolle Alternative (13).

## **1.5 Veränderungen der QT-Zeit und der QTc**

Man geht davon aus, dass die QT-Dauer von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Dazu gehören Herzfrequenz, Tageszeit und autonome

Faktoren, Alter, Geschlecht, Medikamente und Toxine, verschiedene Krankheiten, sowie Elektrolytimbalancen (17).

### **1.5.1 Herzfrequenz, autonome Faktoren und zirkadiane Rhythmik**

Wie bereits unter Punkt 1.4 erwähnt ist die Dauer der QT-Zeit stark von der Herzfrequenz abhängig. Beim gesunden Menschen verkürzt sich die QT-Zeit bei höherer Frequenz, wobei diese Verkürzung nicht proportional zur Frequenzsteigerung verläuft. In verschiedenen Studien konnten bei Erwachsenen tageszeitliche Schwankungen in der Herzfrequenz und folglich auch in der QT, aber auch der QTc gemessen werden (29; 28; 23). Morganroth et al. (29) fanden eine große intraindividuelle Variabilität in der QTc von  $76 \pm 19$  ms von Tag zu Nacht. Molnar et al. (28) konnten in einer Analyse von 21 Langzeit-EKGs feststellen, dass die Herzfrequenz, gemessen als RR-Intervall, im Schlaf langsamer ist als beim wachen Probanden. In den frühen Morgenstunden zeigte sich ein starker Abfall des RR-Intervalls. Die gemittelte QT-Dauer spiegelte die zirkadianen Veränderungen im RR-Intervall wieder. Sie war dementsprechend im Wachzustand kürzer als im Schlaf. Die QTc zeigte eine ähnliche, jedoch weniger stark ausgeprägte zirkadiane Rhythmik. Bemerkenswert war der kurze, aber sehr ausgeprägte Anstieg der QTc zu ihrem höchsten Wert in der ersten Stunde nach dem Aufstehen. Dieses Phänomen erklärte sich damit, dass sich das RR-Intervall in einer relativ kürzeren Zeit verkürzt als das QT-Intervall (27).

Die beobachteten Veränderungen lassen sich auf den wechselnden Einfluss des Sympathikus bzw. des Parasympathikus zurückführen (14; 28). Das autonome Nervensystem beeinflusst die QT sowohl indirekt über die Modulation der Herzfrequenz, als auch direkt über die Dauer des Aktionspotentials und die Überleitungszeit.

### **1.5.2 Alter und Geschlecht**

Moss (30) zeigte in einer Untersuchung von Standard-EKGs ( $n = 581$ ) die Unterschiede im Hinblick auf das Alter und das Geschlecht auf. Er fand für Kinder im Alter von 1 - 15 Jahre ( $n = 158$ ) keine Geschlechtsunterschiede für

das RR-Intervall ( $0,76 \pm 0,11$  s), die QT-Dauer ( $0,37 \pm 0,03$  s) und die QTc nach Bazett ( $0,42 \pm 0,02$  s).

Bei Erwachsenen (15 Jahre - 81 Jahre) bemerkte er jedoch signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern. Frauen haben ein kürzeres RR-Intervall ( $0,88 \pm 0,13$  s) und damit eine höhere mittlere Herzfrequenz als Männer ( $0,96 \pm 0,15$  s). Die mittlere QT-Dauer verhält sich äquivalent. Für Frauen konnte er eine QT-Dauer von  $0,39 \pm 0,03$  s messen, für Männer  $0,40 \pm 0,03$  s. Daraus ergibt sich für Frauen mit  $0,42 \pm 0,02$  s eine längere frequenzkorrigierte QTc als für Männer ( $0,41 \pm 0,01$  s). Diese Beobachtung machte bereits Bazett im Jahr 1920 (3). Auch jüngere Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse (25; 28; 32). Des Weiteren besteht für Frauen eine signifikant größere intraindividuelle Schwankungsbreite der QTc als für Männer (28).

Die Analyse von 9715 EKGs, die am vierten Lebenstag abgeleitet wurden zeigte, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der QTc, die bei Erwachsenen beobachtet werden, bei der Geburt noch nicht vorhanden sind (46). Innerhalb der ersten sechs Lebensmonate verändert sich die QTc jedoch bereits altersabhängig von im Mittel  $397 \pm 18$  ms für ein normales Neugeborenes am vierten Lebenstag über einen maximalen Wert von  $409 \pm 15$  ms im zweiten Lebensmonat auf einen Wert von  $400 \pm 14$  ms im sechsten Monat (39). Rijnbeek et al. (36) stellten in einer Analyse von Standard-EKGs von 1912 gesunden Kindern im Alter von null bis 16 Jahren fest, dass bereits in einem Alter von acht Jahren die obere Normgrenze für die Herzfrequenz von Mädchen über der von Jungen liegt. Auch die Dauer des QRS-Komplexes, unterscheidet sich bei Jungen und Mädchen. Sie ist bei Jungen im Mittel länger als bei Mädchen.

Grundsätzlich bemerkte er eine Verlängerung der Dauer von P, PR und QRS mit zunehmendem Alter. Für die QTc im Ruhe-EKG konnte jedoch in den untersuchten Altersklassen noch kein wesentlicher geschlechtsspezifischer Unterschied eruiert werden. In der Gruppe der Zwölf bis Sechzehn-jährigen fand er jedoch Hinweise auf eine längere QTc bei Mädchen, wie sie bereits z.B. von Pearl oder Eberle et al. in anderen Studien belegt wurde (35; 32; 9).

Rautaharju et al. führen den Geschlechtsunterschied in der Repolarisation nach der Pubertät am ehesten auf eine relative Verkürzung der QTc bei Jungen als auf eine Verlängerung der QTc bei Mädchen zurück. Diese Studie ergab einen Abfall der QTc bei männlichen Jugendlichen nach der Pubertät um 20 ms, während die Werte bei gleichaltrigen Mädchen unverändert blieben (35).

Auch die Körpergröße scheint einen Einfluss auf die QTc zu haben. Da das Wachstum aber eng mit dem Alter eines Kindes korreliert, ist es schwierig diese Einflussgrößen getrennt von einander zu bewerten (9).

Das Körpergewicht scheint bei Kindern keinen Einfluss auf die QT-Dauer zu haben, wohingegen bei Erwachsenen ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und der Verlängerung der QTc bestehen soll (10; 12). Eine Verlängerung der QTc im Rahmen eines kurzfristigen Gewichtsverlusts gilt bei Erwachsenen als erwiesen, wird bei Kindern aber noch kontrovers diskutiert (10; 34; 12).

Nicht nur der messbare Unterschied in der QT-Dauer bei Männern und Frauen gibt Hinweis darauf, dass das Geschlecht Einfluss auf die Repolarisation hat. Es zeigen sich auch Unterschiede in der Frequenzabhängigkeit des QT-Intervalls. Eine abnehmende Herzfrequenz hat bei Frauen eine stärkere Verlängerung der relativen QT-Zeit zur Folge als bei Männern (45; 33). Repolarisationsverlängernde Medikamente induzieren bei Frauen häufiger Torsade de pointes als bei Männern (18; 33). Darüberhinaus ist weibliches Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für Synkopen und plötzlichen Herztod bei Patienten mit Long-QT-Syndrom. Auffällig ist die zudem die erhöhte Anfälligkeit von Frauen für Arrhythmien (33).

Als mögliche Erklärung für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede ist der Einfluss gonadaler Hormone auf die Repolarisation in den Mittelpunkt des Interesses gerückt (33).

### **1.5.3 Medikamente und Toxine**

Die QT-Dauer wird durch verschiedenste Stoffklassen verlängert. Besonderes Augenmerk lag bislang auf den Antiarrhythmika der Klassen III nach Vaughan-Williams. Neben den antiarrhythmischen Substanzen wird von einer steigenden

Zahl nicht-antiarrhythmischer Medikamente berichtet, die ebenfalls zu einer QT-Verlängerung und/oder bei Prädisposition zum Auftreten von Torsade de pointes Arrhythmien führen können (18). Von besonderer Bedeutung im Hinblick auf die Behandlung von Kindern sind hier die Antibiotika, wie z.B. Makrolide, da sie in der Pädiatrie vergleichsweise häufig eingesetzt werden.

## 1.6 Mechanismus der QT-Verlängerung

Kommt es während Phase zwei des Aktionspotentials zu einem vermehrten Einstrom positiver Ionen, bzw. in Phase drei zu einem verringerten Ausstrom von positiven Ionen, verlängert sich das Aktionspotential der Herzmuskelzelle. Da nicht alle Typen von Myozyten gleichermaßen häufig betroffen sind, entsteht eine Dispersion bezüglich der Refraktärität über die Ventrikelwand. Dies führt zu einem transmuralen Spannungsgradienten, der sich in der Entwicklung eines vulnerablen Zeitfensters äußert. Während diesem ist die Gefahr für Extrasystolen, induziert durch frühe Nachdepolarisationen erhöht. Repetitiv auftretend können diese als Grundlage für das Auftreten von Torsade de pointes angesehen werden (Reentrymechanismus).

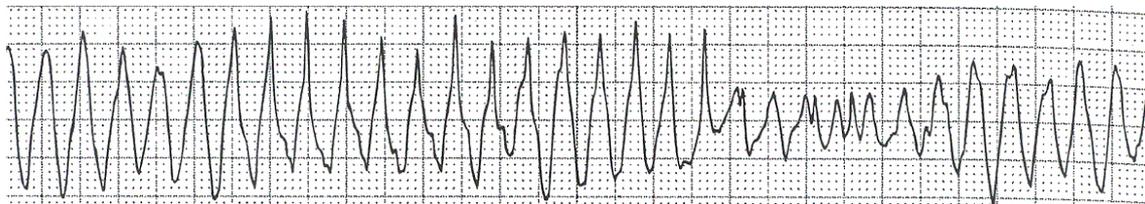


Abbildung 1-3 Torsades de Pointes

## 1.7 Klinische Relevanz

Der Messung der QT-Dauer kommt aufgrund der zahlreichen Erkrankungen und Medikationen, die selbige verändern können eine große Bedeutung zu. Sie kann einerseits Hinweise auf verschiedenste Krankheitsbilder liefern, andererseits auch einen Risikofaktor darstellen. Für die Verlängerung der QT-Zeit sind verschiedene kardiale sowie extrakardiale Ursachen bekannt. Entscheidend ist dabei die Differenzierung zwischen erworbenen, also

sekundären Faktoren und angeborenen, sog. idiopathischen Faktoren, da sie ausschlaggebend für das weitere Procedere sind.

**Tabelle 1-1 Für das Kindes- und Jugendalter bedeutsame Ursachen einer Verlängerung der QT-Zeit im EKG**

<b>Erworbene (sekundäre) Verlängerung der QT-Zeit</b>	<b>Elektrolytverschiebungen</b> -Hypokaliämie -Hypokalzämie -Hypomagnesiämie
	<b>Arzneimittel und Toxine</b> -Antiarrhythmika Ia, z.B. Chinidin etc. -Antiarrhythmika Ic, z.B. Flecainid etc. -Antiarrhythmika III, z.B. Sotalol etc. -Psychotropika, z.B. Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva -Diuretika, z.B. Furosemid etc. -Antihistaminika, z.B. Terfenadin etc. -einzelne Antibiotika, z.B. Erythromycin -organophosphathaltige Insektizide
	<b>Verschiedene Krankheitszustände</b> -erhöhter Hirndruck -Hypothyreose -Myokarditis (z.B. Coxsackie B3) -bedeutsame Bradykardien, z.B. AV-Block 3. Grades
<b>Angeborene (idiopathische) Verlängerung der QT-Zeit</b>	<b>Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom</b> (autosomal rezessiv, neurogene Schwerhörigkeit)
	<b>Romano-Ward-Syndrom</b> (autosomal dominant, gutes Gehör)
	<b>Sporadische Form der QT-Verlängerung</b> (genetische Spontanmutation?)

Zit. aus H. Guthel: EKG im Kindes- und Jugendalter/ 5. Auflage, Thieme, 1998 (17)

Die Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit, QTc, lässt Rückschlüsse auf Störungen der ventrikulären Repolarisation zu. Die Beeinträchtigung der Erregungsrückbildung im Ventrikelmyokard ist mit einem erhöhten Risiko für maligne ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod assoziiert (6; 19; 18). Die Rolle der QT-Zeit im kausalen Zusammenhang mit dem Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) wird zurzeit noch diskutiert (6; 42; 41).

### 1.7.1 Idiopathische QT-Verlängerungen

QT-Verlängerungssyndrome wurden erstmals ausführlich beschrieben von Jervell und Lange-Nielsen 1956 (21), sowie unabhängig von einander von Romano 1963 und Ward 1964.

Die idiopathischen QT-Verlängerungen, auch Long-QT-Syndrome oder kurz LQTS genannt, zeichnen sich typischerweise durch eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG, sowie das Auftreten kardiogener Synkopen, verursacht durch lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien aus. Die heute übliche Einteilung basiert auf den Ergebnissen molekulargenetischer Untersuchungen. Zur Vereinfachung der Diagnosestellung und der Abschätzung der Prognose wurde von Schwartz et al. ein diagnostischer Score entwickelt:

**Tabelle 1-2 Diagnostische Kriterien für das LQTS von 1993**

		Punkte
EKG-Auffälligkeiten * <sup>1</sup>		
A.	QTc* <sup>2</sup>	
	≥480 ms <sup>1/2</sup>	3
	460 – 470 ms <sup>1/2</sup>	2
	450 ms <sup>1/2</sup> (bei Jungen)	1
B.	Torsade de pointes* <sup>3</sup>	2
C.	T-Wellen-Alternans	1
D.	Gekerbte T-Wellen in drei Ableitungen	1
E.	Niedrige Herzfrequenz für das Alter* <sup>4</sup>	0,5
Klinische Anamnese		
A.	Synkope* <sup>3</sup>	
	Mit Streß	2
	Ohne Streß	1
B.	Kongenitale Taubheit	0,5
Familienanamnese* <sup>5</sup>		
A.	Sicher an LQTS erkrankte Familienmitglieder* <sup>6</sup>	1
B.	Ungeklärter plötzlicher Herztod bei unter 30 Jährigen direkten Familienmitgliedern	0,5

- \*1 : Bei Fehlen von Medikamenten oder Erkrankungen, die diese EKG-Charakteristika bekanntermaßen beeinflussen.
  - \*2 : QTc nach Bazett :  $QTc = QT/\sqrt{RR}$
  - \*3 : gegenseitig ausschließend
  - \*4 : Ruhfrequenz unter der zweiten Perzentile (nach Davignon et al.).
  - \*5 : ein Familienmitglied darf nicht unter A. und B. gewertet werden.
  - \*6 : sicheres LQTS ist definiert als ein LQTS score  $\geq 4$ .
- Auswertung:  $\leq 1$  Punkt: geringe Wahrscheinlichkeit für LQTS  
 $2-3$  Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit für LQTS  
 $\geq 4$  Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit für LQTS
- Zit. aus Schwartz et al. Circulation 1993 Aug; 88(2):782-4 (40)

### 1.7.2 Erworbene Formen

Die häufigste Ursache für ein erworbenes QT-Verlängerungssyndrom ist die Einnahme von Medikamenten, gefolgt von Elektrolytveränderungen (siehe Tab. 1 unter 1.7.).

## 1.8 QT und Langzeit-EKG

Die QT-Messung im Langzeit-EKG erlaubt eine Aussage über mögliche zirkadiane oder situationsbezogene Schwankungen der QT-Dauer. Laut Gutheil bietet die Mittelung mehrerer Zehntausend QT-Zeiten dem Untersucher die Möglichkeit, das genaue Ausmaß der QT-Verlängerung festzustellen (17). Bislang war eine genaue automatische Analyse aufgrund messtechnischer Schwierigkeiten jedoch nicht möglich. Besonders die automatisierte Erkennung der Q-Zacken und des Endes der T-Welle stellte ein Problem dar. So wurden bei simultaner Bestimmung desselben Schlages im Langzeit-EKG (automatisch) und im Ruhe-EKG (manuell) Differenzen von mehreren Millisekunden gemessen (6). Unter anderem aus dem Grund sollte ein Vergleich von Standard-EKG-Studien mit Langzeit-EKG-Studien unterbleiben (14).

Um dieser Problematik zu begegnen, wurden mathematisch einfacher erkennbare Marker im digitalisierten Langzeit-EKG bestimmt. So wurde zum Beispiel das sog. RT- Intervall, welches von der Spitze der R-Zacke zum höchsten Punkt der T-Welle reicht, eingeführt. Da eine zuverlässige Korrelation zwischen RTm und QTm besteht (26) kann so mit Hilfe der entsprechenden technischen Ausstattung auf die Repolarisationsdauer geschlossen werden. Die

Genauigkeit dieser Methode wird jedoch durch die sehr variable T-Wellen-Morphologie eingeschränkt.

Veränderungen der Depolarisation, welche im EKG als QRS-Komplex imponiert, können ebenfalls zu fehlerhaften automatischen Analysen führen (17). Um exakt zwischen Erregungsausbreitungs- und Erregungsrückbildungsstörungen zu differenzieren, kann das JT-Intervall (JT<sub>m</sub>) bestimmt werden. Dieses Intervall schließt den QRS-Komplex und damit eine mögliche Depolarisationsstörung als Fehlerquelle aus und erhöht somit die Sensitivität der automatischen Auswertung für eine veränderte Depolarisation. Gemessen wird hier die Zeit vom Ende S-Zacke bis zum Ende der T-Welle.

Heute besteht mit Hilfe moderner Software die Möglichkeit, eine genaue automatisierte QT-Analyse zu erstellen. Dies ist für das LZ-EKG besonders wichtig, da LQTS-Patienten zu verschiedenen Tageszeiten eine normale QT<sub>c</sub> aufweisen können. So fanden Garson et al. (16) in ihrer internationalen Studie bei 17 von 287 untersuchten erwachsenen Patienten mit LQTS keine QT-Verlängerung im Standard EKG. Zwei dieser Patienten waren bei leerer Familienanamnese und ohne Krankheitssymptome durch eine verlängerte QT<sub>c</sub> im Langzeit-EKG aufgefallen. Andererseits besteht die Gefahr, falsch positive Ergebnisse in Form verlängerter QT<sub>c</sub> Zeiten zu messen. Morganroth et al. maßen in einer Studie bei 60% der gesunden erwachsenen Patienten im LZ-EKG verlängerte frequenzkorrigierte QT-Zeiten, was darauf hinweist, dass die gewählte Obergrenze der normalen QT<sub>c</sub> von weniger als 440 ms fragwürdig ist (29), bzw. dass der Vergleich von Werten die im Ruhe-EKG erstellt wurden mit solchen aus Langzeit-EKGs unzulässig ist.

## **1.9 Normalwerte**

Die Zeitwerte in Ruhe-EKGs von Säuglingen und Kindern sind normalerweise kürzer als die von Erwachsenen. Mit zunehmendem Alter gleichen sich die Werte jedoch mehr und mehr an. Ab dem Alter von 15 Jahren gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Normwerte wie für Erwachsene (17).

Bei der Beurteilung eines EKGs muss immer berücksichtigt werden, dass eine Abweichung von den Normwerten einen möglichen pathologischen Befund

beinhalten kann, aber nicht muss. Eindeutiger wird die Sachlage, wenn das EKG mehrere als krankhaft einzustufende Befunde enthält.

### **1.9.1 Ruhe-EKG**

Die 1980 von Davignon et al. veröffentlichten Normalwerte (7) gelten nach wie vor als Standard. Untersucht wurden 2141 gesunde Kinder im Alter von 0 bis 16 Jahren, die in 12 Gruppen eingeteilt wurden. Dabei wurde, um den größeren Veränderungen im EKG in dieser Zeit Rechnung zu tragen, das erste Lebensjahr in 7 Gruppen eingeteilt. In jeder Gruppe befanden sich mindestens 100 Kinder. Die Analyse der Daten erfolgte mittels Computer. Werte die auffällig waren, wurden manuell verifiziert und falls nötig korrigiert. Als normal wurden die Werte bezeichnet, die zwischen der zweiten und der 98sten Perzentile in der entsprechenden Altersklasse lagen. Die obere Grenze für die QTc nach Bazett liegt nach Davignon et al. bei 0,48 s (98%).

Pearl (32) untersuchte 1996 EKGs von 781 gesunden Kindern im Alter von 10 - 18 Jahren. Damit war die Studienpopulation in der untersuchten Altersklasse größer als bei Davignon et al. Im Unterschied zu Davignon et al. separierte er die Gruppen nicht nur nach Alter, sondern auch nach Geschlecht. In der Altersklasse von 10 - 13 Jahren, maß er für Jungen und Mädchen gleiche Werte, ab einem Alter von 14 Jahren maß er für Mädchen eine längere QTc als für gleichaltrige Jungen. Er bestätigte das Ergebnis von Davignon et al., dass das QT-Intervall mit dem Alter länger wird und demonstrierte eine Verkürzung des korrigierten QT-Intervalls mit steigendem Alter.

Rijnbeek et al. werteten EKGs von 1912 gesunden Kindern im Alter von 0 - 16 Jahren aus (36). Die Einteilung in Altersgruppen von Davignon et al. wurde übernommen und zusätzlich in Jungen und Mädchen untergliedert. Werte zwischen der 2. und der 98. Perzentile wurden als normal angesehen. Die Studie ergab mit 450 ms einen oberen Normwert für die QTc der höher liegt, als die bislang gültige Grenze von 440 ms. Schwartz et al. veröffentlichten 1982 (39) eine Studie die die Veränderungen des QT-Intervalls in den ersten sechs Lebensmonaten untersuchte. Seine Ergebnisse korrespondieren in etwa mit denen von Davignon et al., sowie mit denen von Rijnbeek et al..

### 1.9.2 Langzeit-EKG

Häufigste Indikation für die Ableitung eines Langzeit-EKGs ist die Abklärung oder Kontrolle von Herzrhythmusstörungen. In der Literatur finden sich daher vor allem Angaben über die minimale bzw. die maximale Herzfrequenz, über Art und Häufigkeit von Rhythmusstörungen und Extrasystolen im Langzeit-EKG von herzgesunden Kindern, die als Maßstab für die Erkennung pathologischer Befunde dienen sollen. Die Angabe unterscheiden sich zum Teil erheblich (37). Die Analyse der QT-Dauer galt bislang als unzuverlässig. Dank verbesserter Geräte, Speichermedien und Software ist die Auswertung von Langzeit-EKGs heutzutage wesentlich exakter möglich als noch vor einigen Jahren. Insgesamt ist die Datenlage im Hinblick auf Langzeit-EKGs jedoch gerade im Bereich der Kinderkardiologie eher dünn.

Romano et al. (37) veröffentlichten 1988 die Ergebnisse einer Studie an 32 gesunden Kindern im Alter von sechs bis elf Jahren. Untersucht wurden AV-Überleitungszeit (PR-Intervall), Herzfrequenz und QT-Intervall, inklusive QTc nach Bazett mit dem Ziel Normalwerte zu definieren.

Es ergaben sich folgende Werte:

Minimale QT:  $261 \pm 10$  ms bei HF > 120

Maximale QT:  $389 \pm 9$  ms bei HF  $\leq$  60

**Tabelle 1-3 Spektrum der QTc bei 32 gesunden Kindern**

Herzfrequenz (Schläge/min)	QTc ms (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)
$\leq$ 60	$388 \pm 8$
61 - 80	$388 \pm 21$
81 - 100	$404 \pm 24$
101 - 120	$409 \pm 19$
> 120	$403 \pm 14$

Zit. aus M. Romano et al.: Holter study of heart rate, PR, and QT intervals in children (37)

## **1.10 Studienziel**

Die bislang veröffentlichten Daten zu den Unterschieden im Ruhe-EKG von Jungen und Mädchen legen die Vermutung nahe, dass sich auch im Langzeit-EKG geschlechtsspezifische Unterschiede nachweisen lassen könnten. Die Datenlage ist diesbezüglich allerdings zu dünn, um statistisch sinnvolle Aussagen treffen zu können. Ziel dieser Studie ist es, anhand einer größeren Fallzahl etwaige Unterschiede in der Herzfrequenz, der QT-Dauer und der QTc aufzuzeigen und entsprechende Normwerte zu definieren.

## **2 Methode**

### **2.1 Studienpopulation**

In der Zeit vom 14.10.2000 bis zum 22.03.2002 wurden in der Universitäts-Kinderklinik in Münster 282 gesunde Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 18 Jahren untersucht. Die Probanden wurden aus Schulen und Kindergärten im Raum Münster rekrutiert. Die Einteilung der Studienpopulation in verschiedene Altersgruppen wurde von Davignon et al. (7) übernommen. Es wurde eine zusätzliche Altersklasse für Jugendliche im Alter von 16 - 18 Jahren eingerichtet. Tabelle 3 - 1 im Ergebnisteil zeigt die Geschlechtsverteilung jeder Altersgruppe.

Von jedem Probanden wurde das Gewicht bestimmt (siehe Ergebnisteil). Die erhobenen Daten korrespondieren mit den für Deutschland für die entsprechenden Altersklassen vorliegenden Normwerten. Die Körpergröße sowie der Body Mass Index waren - soweit bestimmt - ebenfalls normwertig.

### **2.2 Einschlusskriterien**

Kinder, die in der klinischen Untersuchung keine Auffälligkeiten boten, keine Medikamente einnahmen, sowie ein unauffälliges Ruhe-EKG hatten, wurden zur Studie zugelassen, sofern sich die Erziehungsberechtigten schriftlich damit einverstanden erklärt hatten.

### **2.3 Klinische Untersuchung**

Die Kinder, deren Eltern sich bereit erklärten, sie an der Studie teilnehmen zu lassen, wurden klinisch untersucht. Dabei wurde zuerst eine Anamnese durchgeführt, um eventuell vorhandene chronische oder schwerwiegende frühere Erkrankungen, sowie eine Medikation zu eruieren. Die körperliche Untersuchung bestand aus der Untersuchung von Respirationstrakt, Herz und Abdomen, sowie der Aufnahme von Pulsstatus, Größe und Gewicht. Wurde ein nicht sicher als akzidentell einzustufendes Herzgeräusch auskultiert, wurde zum

Ausschluss eines Klappenfehlers ein Echokardiogramm durchgeführt. War dieses unauffällig, wurde das Kind zu der Studie zugelassen.

Kriterien, die zum Ausschluss von der Studie führten sind:

1.) Medikamente: Jede Medikation mit Ausnahme der Natriumfluoridprophylaxe führte zum Ausschluss von der Studie.

2.) Chronische Erkrankungen: Neurologische Erkrankungen, z.B. Krampfleiden, Stoffwechselerkrankungen, z.B. Diabetes mellitus, kardiologische Erkrankungen

3.) Zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegende akute Erkrankungen: z.B. virale Infekte des Respirationstrakts oder des Gastrointestinaltrakts etc.

4.) Eindeutig pathologische QT-Zeiten ( $> 480$  ms) oder Herzrhythmusstörungen

## **2.4 Die Ableitung des Ruhe-EKGs**

Bei jedem Proband wurde ein Ruhe-EKG abgeleitet. Dazu wurde das Gerät Megacort der Firma Siemens verwendet. Es wurde ein Papiervorschub von 50 mm/s gewählt, die Amplitude betrug 10 mm/mV.

Abgeleitet wurde ein Standard-EKG mit den bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven, den unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger, sowie den Brustwandableitungen nach Wilson (siehe Abb. 1-1, Einleitung).

## **2.5 Die Auswertung des Ruhe-EKGs**

Die Auswertung der Ruhe-EKGs erfolgte manuell. Dabei wurden Frequenz, Rhythmus und Lagetyp bestimmt, sowie die P-Welle, die PQ-Strecke, der QRS-Komplex und die QT-Zeit gemessen. Gemessen wurde dabei der Konvention gemäß in Ableitung II nach Einthoven (14). War dies nicht möglich, wurde Ableitung III nach Einthoven genutzt. Darüber hinaus wurde jedes EKG auf Blockbilder, Erregungsrückbildungsstörungen, Arrhythmien und Hypertrophie-

zeichen hin untersucht. Jedes EKG wurde von zwei Personen unabhängig von einander ausgewertet.

### **2.5.1 Messung der QT-Zeit**

Die Messung der QT-Zeit erfolgt nach internationaler Festlegung (5; 14; 17) von Beginn der Depolarisation des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle. Falls gekerbte T-Wellen oder U-Wellen auftraten, wurden folgende Regeln basierend auf veröffentlichten Empfehlungen angewendet (15):

- 1.) Wenn eine separate T- und U-Welle erkennbar ist und die Amplitude der U-Welle, 50% oder weniger der T-Welle hat, dann endet das QT-Intervall mit dem Ende der T-Welle.
- 2.) Wenn eine einzelne Welle erkennbar ist, die in keiner Ableitung gekerbt ist, wird die komplette Welle in das QT-Intervall einbezogen.
- 3.) Wenn eine einzelne gekerbte Welle, deren terminaler Anteil eine Amplitude von 50% oder weniger des Peaks hat, erkennbar ist, sollte die initiale Abwärtsbewegung extrapoliert und als QT-Intervall genutzt werden.
- 4.) Wenn eine einzelne Welle, die gekerbt ist und deren terminaler Anteil eine Amplitude von 50% oder mehr des Peaks hat, erkennbar ist, so wird die komplette Welle als T-Welle einbezogen.
- 5.) Wenn eine P-Welle vorzeitig einfällt, wird die T-Welle von der initialen Abwärtsbewegung zur Isoelektrischen extrapoliert.

Die Konvention sieht vor, die Messung in Ableitung II nach Einthoven vorzunehmen, da das Auftreten von U-Wellen hier erfahrungsgemäß weniger häufig ist. Darüber hinaus fanden Garson et al. (16) in einer Studie über das Long-QT-Syndrom bei Kindern in 82% der Fälle, das längste QT-Intervall in Ableitung II, so dass eine Messung zur LQTS-Diagnostik in dieser Ableitung sinnvoll scheint. Um die Genauigkeit der Messung zu erhöhen, wurde die Frequenz aus dem dreifachen RR-Abstand ermittelt und in eben diesen aufeinander folgenden Herzzyklen die drei QT-Zeiten gemessen. Diese drei Werte wurden addiert und gemittelt. Die Frequenzkorrektur erfolgte mittels der Bazett-Formel.

## 2.6 Die Ableitung des Langzeit-EKGs

Das Langzeit-EKG wurde bei allen Kindern unter alltäglichen Bedingungen ambulant abgeleitet. Die Kinder wurden ermutigt, ihren gewohnten Aktivitäten nachzugehen. Für die Messung des Langzeit-EKGs wurden digitale Drei-Kanal-Geräte (SEER MC) der Firma GE Medical Systems, Milwaukee, USA verwendet. Die digitale Aufzeichnung vermied die bei Kassetten üblicherweise auftretenden Gleichlauf-schwankungen. Die sampling rate betrug entsprechend den Richtlinien der American Heart Association 128 Hz. Die bipolaren Elektroden wurden wie auf Abbildung 2-1 dargestellt befestigt.

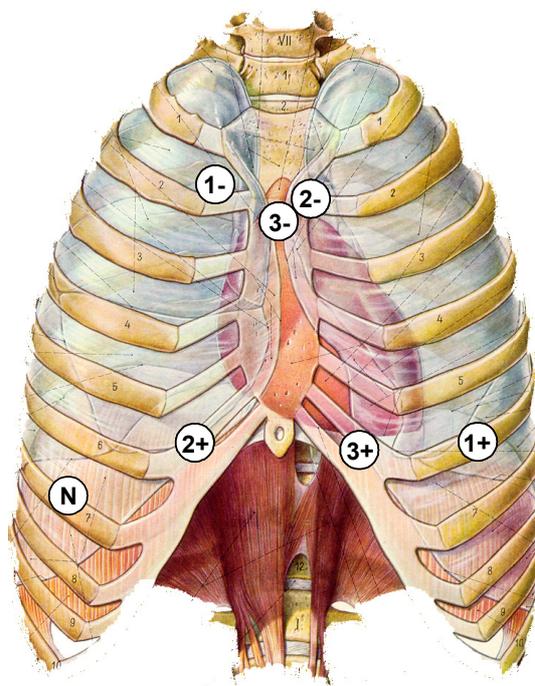


Abbildung 2-1 Ableitungspunkte für das Langzeit-EKG (N = Neutralelektrode)

## 2.7 Die Auswertung des Langzeit-EKGs

### 2.7.1 Geräte und Algorithmus

Das in der Studie angewendete Computerprogramm (MARS PC, V.6.0, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) bietet zwei Zugangswege zur Analyse an:  
a.) Beat-to-beat-Analyse: Es werden die QT-Intervalle jedes einzelnen Schlags gemessen. Da für die Auswertung neben einer technisierten Artefakterkennung

keine Möglichkeit des manuellen Editierens besteht, wurde diese Methode nicht gewählt.

b.) Analyse von Durchschnittswerten: In diesem Modus werden die QT-Intervalle über 15 Sekunden Intervalle gemittelt. Das Programm erlaubt die Kontrolle und gegebenenfalls manuelle Modifikation der automatisch erstellten Werte jedes gemessenen Zyklus.

#### **2.7.1.1 QRS-Erkennung**

Die mathematische Definition von Maximum, Minimum und Nullpunkt der EKG-Kurve wird durch die Analyse der 1. mathematischen Ableitung ermöglicht.

Die Erkennung des Beginns des QRS-Komplexes basiert auf einer „Rückwärtsbetrachtung“ der entsprechenden Ableitung beginnend am Peak des QRS-Komplexes. Das Vorhandensein einer Q-Zacke vor einem QRS-Komplex wird immer dann angenommen, wenn die Zeit zwischen dem QRS-Peak und der ersten „Nullkreuzung“ der abgeleiteten Sequenz weniger als 80 ms beträgt.

#### **2.7.1.2 Erkennung des isoelektrischen Punkts**

Der isoelektrische Punkt, welcher 40 ms vor dem QRS Peak liegt, wird als der Punkt identifiziert, an dem die zweite mathematische Ableitung gleich dem Produkt aus erster Ableitung und ursprünglicher Funktion ist. Die Zuverlässigkeit dieser Methode wurde von Badilini 1994 gezeigt (2).

#### **2.7.1.3 Erkennung der T-Wellen (Apex und Ende)**

Das T-Fenster wird auf Basis der Herzfrequenz bestimmt. Beginnend vom R-Apex wird der Fensteranfang bzw. das Ende bei 15 und 60 % des vorhergehenden RR-Intervalls festgelegt. Zahl und Lage aller Nullstellen, lokalen Maxima und lokalen Minima der ersten Ableitung werden beachtet. Im einfachsten Falle, einer einphasigen T-Welle, gibt es nur eine Nullstelle der ersten mathematischen Ableitung. Diese entspricht dem Apex der T-Welle. Bei komplizierteren Morphologien, z.B. zweiphasigen oder gekerbte T-Wellen, oder bei Auftreten von U-Wellen, nimmt die Zahl der Nullkreuzungen zu. In einem solchen Fall berechnet der Algorithmus aus dem Abstand zwischen jeweils 2

Nullstellen und der relativen Amplituden der Maxima und Minima die Nullstelle, die dem T-Wellen-Apex entspricht. Die Bestimmung des T-Wellen-Apex wird schließlich verbessert, indem eine Parabel in einem Intervall, dessen Mitte die ermittelte Nullstelle bildet, platziert wird. Der Apex dieser Parabel kann dann zur Messung verwendet werden.

Das T-Wellen Ende kann außerhalb des beschriebenen Fensters liegen. Die Suche nach dem Ende der T-Welle beginnt beim letzten signifikanten Minimum oder Maximum der ersten Ableitung, entsprechend der fallenden bzw. steigenden T-Welle. Das T-Ende ist definiert als der Punkt, an dem die erste Ableitung unter eine Grenzschwelle von 15 % des letzten Maximums oder Minimums dieser Ableitung fällt.

Der Algorithmus nimmt nicht von vornherein eine bestimmte Polarität der T-Welle an, sondern schätzt auf Grundlage der relativen Lage der Nullstellen, sowie der Minima und Maxima der ersten Ableitung einen steigenden bzw. fallenden Verlauf der Funktion ab. Diese Methode funktioniert bei monophasischen T-Wellen sehr gut, aber weniger präzise für zweiphasige und gekerbte Wellen oder T-Wellen niedriger Amplitude.

### **2.7.2 Auswertung**

Zunächst wurden die Ableitungen aller drei Kanäle visuell überprüft. Die Artefakte, die am Anfang und am Ende der Aufzeichnung häufig auftraten, wurden gelöscht. Dann wurde die automatische Einteilung der einzelnen Schläge in normale Schläge, Artefakte, ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen auf ihre Richtigkeit überprüft und etwaige Fehler manuell korrigiert. Im nächsten Schritt wurden der minimale und der maximale RR-Abstand während der kompletten Aufzeichnungszeit festgelegt und somit Artefakte von der Analyse ausgeschlossen. Anschließend wurde die QT-Analyse gestartet. Dabei wurden die QT-Werte über 15 s gemittelt. Das Ergebnis der Analyse wurde sicherheitshalber manuell editiert. Zuletzt wurden die Ergebnisse der Auswertung in einem automatisch erstellten Report gespeichert.

## **2.8 Auswertung der Angaben aus dem Protokoll**

Die Probanden wurden dazu angehalten, ein Tagesprotokoll auszufüllen. Darin sollten sie festhalten, wann sie morgens aufgestanden und abends zu Bett gegangen sind. Frühstück, Mittagessen und Abendbrot, sowie der Zeitraum in dem sie sich körperlich angestrengt hatten sollten vermerkt werden. Diese Daten wurden später teilweise in die Auswertung aufgenommen.

Die Zeit von neun Uhr bis 19 Uhr wurde als Tag definiert. Dies ist die Zeit, in der laut Protokollen alle Kinder wach waren. Als Nacht wurde die Zeit von 0 Uhr bis fünf Uhr bezeichnet, da in diesen Stunden den Protokollen nach alle Kinder schliefen.

## **2.9 Statistische Auswertung**

Für Herzfrequenz und QTc in den drei verschiedenen Kanälen wurden jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Jeder Parameter wurde über 24 Stunden, für tags (9 - 19 Uhr) und für nachts (0 - 5 Uhr) berechnet und in jeder Gruppe für Jungen und Mädchen getrennt aufgeführt. Die Darstellung erfolgte in Tabellen und grafisch in Form von 95%-Konfidenzintervallen. Aus den von beiden Untersuchern im Ruhe-EKG gemessenen Herzfrequenzen und QT-Zeiten wurden Mittelwerte gebildet. Die daraus berechneten frequenzkorrigierten QT-Zeiten wurden mit dem Mittelwert der QTc aus den drei Kanälen des Langzeit-EKGs verglichen. Dabei wurden sowohl die Gruppeneinteilung, als auch die Unterteilung in Jungen und Mädchen berücksichtigt. Unterschiede in Herzfrequenz und QTc zwischen Jungen und Mädchen wurden mit dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben überprüft, Unterschiede zwischen Tag und Nacht, sowie zwischen Ruhe- und Langzeit-EKG mit dem t-Test für verbundene Stichproben. Bei einem p-Wert < 0,05 wurde ein Unterschied als signifikant bezeichnet. Um die Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen zu untersuchen, wurde der multiple Rangtest nach Duncan angewendet. Alle Berechnungen wurden mit Hilfe von SPSS V 11.5 für Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

## **2.10 Ethikvotum**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Westfälischen-Wilhelms-Universität und der Ärztekammer Westfalen-Lippe am 17.05.2000 genehmigt. Jeder Teilnehmer, bzw. dessen Eltern wurden über Grund und Ziel der Studie, sowie über den Ablauf der Untersuchung informiert. Die Zulassung zur Teilnahme setzte eine schriftliche Einverständniserklärung des Teilnehmers oder dessen Erziehungsberechtigten voraus.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Alters- und Geschlechtsverteilung in den einzelnen Gruppen ist Tabelle 3-1 zu entnehmen.

Tabelle 3-1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienpopulation

Gruppe	Alter (Monate)	Männlich	Weiblich	Total
1	6-12	5	3	8
2	13-36	6	8	14
3	37-60	19	13	32
4	61-96	30	43	73
5	97-144	57	34	91
6	145-192	32	23	55
7	193-216	4	5	9

#### 3.2 Ergebnisse im Ruhe- und im Langzeit-EKG

##### 3.2.1 Gruppe 1

Die Gruppe 1 setzte sich aus 5 Jungen und 3 Mädchen im Alter von 6 - 12 Monaten zusammen. Das Gewicht der Jungen lag zwischen 7,1 und 10,4 kg, der Mittelwert betrug 8,15 kg (STD 1,56). Die Mädchen wogen zwischen 7 und 8,7 kg, der Mittelwert lag bei 7,9 kg (STD 0,85). Die Mittelwerte liegen im altersentsprechenden Normbereich. Bei der Ableitung des Ruhe-EKGs hatten alle Kinder einen Sinusrhythmus. Es ergaben sich folgende Werte:

Tabelle 3-2 Ruhe-EKG Gruppe 1

	HF		QT		QTc	
	m	w	m	w	m	w
<b>Mittelwert</b>	125	146	0,27	0,26	0,39	0,4
<b>Minimum</b>	110	116	0,26	0,2	0,37	0,36
<b>Maximum</b>	138	192	0,29	0,32	0,42	0,44
<b>Standardabweichung</b>	13	40,45	0,01	0,06	0,02	0,04

HF: Schläge/min, QT und QTc: s

Die Werte liegen im altersentsprechenden Normbereich.

### 3.2.1.1 Jungen

95% Konfidenzintervall für MW

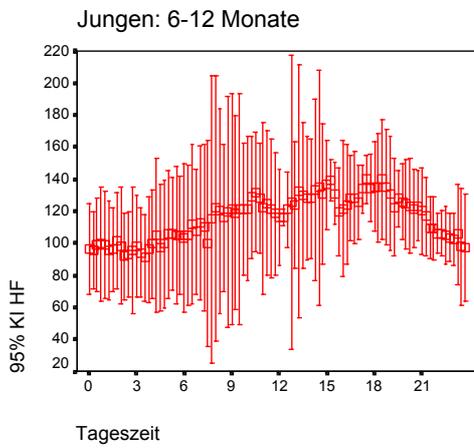


Abbildung 3-1

95% Konfidenzintervall für MW

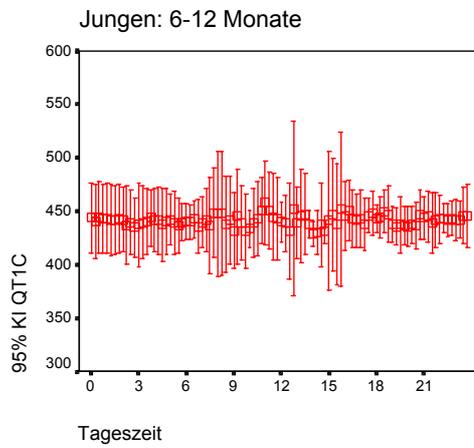


Abbildung 3-2

95% Konfidenzintervall für MW

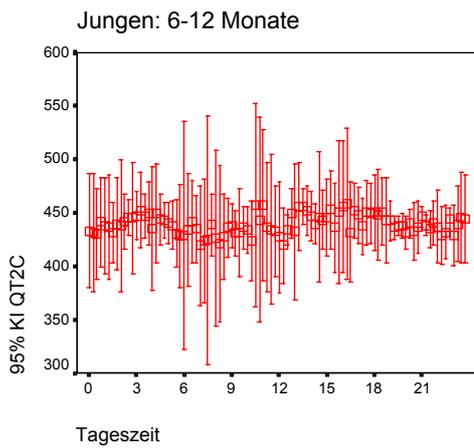


Abbildung 3-3

95% Konfidenzintervall für MW

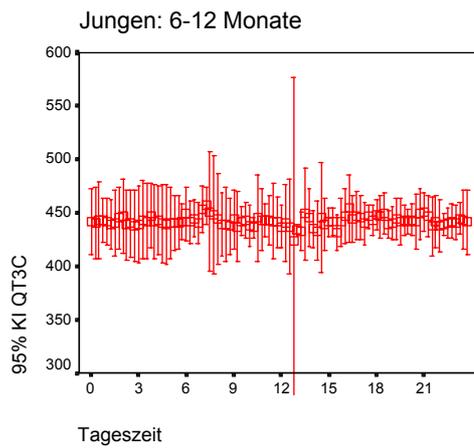


Abbildung 3-4

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-3 Mittelwerte QTc, Männlich, 6-12 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	116,62	17,82	128,17	15,98	97,14	19,83
<b>qt1c</b>	439,40	13,84	439,84	12,67	440,72	19,74
<b>qt2c</b>	438,09	12,38	439,59	14,58	440,07	15,53
<b>qt3c</b>	441,27	10,62	441,85	8,86	441,94	18,74

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-1 zeigt die Änderungen der Herzfrequenz im Tagesverlauf. Es lässt sich ein Ansteigen der Herzfrequenz in den Morgenstunden erkennen. Dieser Anstieg beginnt um etwa 5 Uhr, ausgehend von einer Frequenz von ca. 97 Schlägen pro Minute. Maxima mit einer Herzfrequenz von ca. 140 werden am frühen Mittag, gegen 15 Uhr und gegen 18 Uhr erreicht. Danach fällt die Herzfrequenz und erreicht gegen 23 Uhr wieder die Ausgangswerte. Die Fallzahl in dieser Gruppe ist gering und erklärt die große Spannweite der Konfidenzintervalle.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 116,62 (STD  $\pm$  17,82). Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 128,17 (STD  $\pm$  15,98). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 97,14 (STD  $\pm$  19,83).

Die Abbildungen 3-2 - 4 zeigen den Schwankungsbereich der QTc über den Tag in den 3 verschiedenen Kanälen. Die QTc liegt in allen Kanälen im Bereich von 440 ms mit angedeuteten Spitzen gegen 12 Uhr und gegen 16 Uhr. Die große Spannweite der Konfidenzintervalle ist auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 439,4 ms (STD  $\pm$  13,84). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 439,84 ms (STD  $\pm$  12,67), für die Nacht 440,72 ms (STD  $\pm$  19,74).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 438,09 ms (STD  $\pm$  12,38) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 439,59 ms (STD  $\pm$  14,58) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 440,07 ms (STD  $\pm$  15,53).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 441,27 ms (STD  $\pm$  10,62). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 441,85 ms (STD  $\pm$  8,86) gemessen, für die Nacht von 441,94 ms (STD  $\pm$  18,75).

Für die Berechnung der Tag-Werte, sowie der Gesamt-Werte waren 5 Langzeit-EKGs verwertbar. In die Berechnungen der Nacht-Werte konnten nur 4 Langzeit-EKGs einbezogen werden, da ein Proband vorzeitig abgebrochen hatte. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 4624 Werte für die Herzfrequenz, 4342 für die QTc in Kanal 1, 2883 für die QTc in Kanal 2 und

4108 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon im Mittel auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-4 Anzahl der 15 s – Intervalle, Männlich, 6-12 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2042	1826	1270	1826
<b>Nacht</b>	1200	1166	751	1080
<b>24 Stunden</b>	4624	4342	2883	4108

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte.

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

### 3.2.1.2 Mädchen

95% Konfidenzintervall für MW

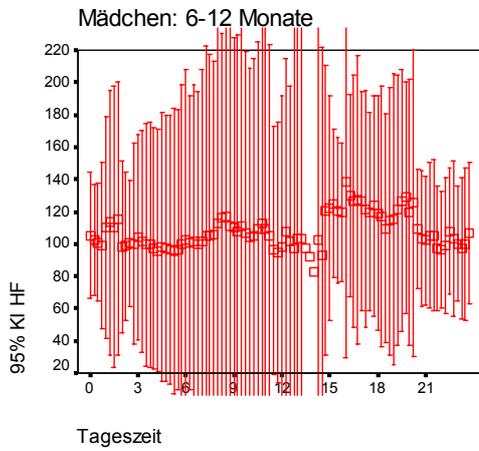


Abbildung 3-5

95% Konfidenzintervall für MW

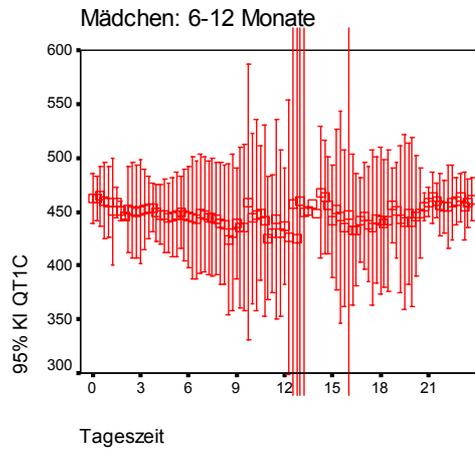


Abbildung 3-6

95% Konfidenzintervall für MW

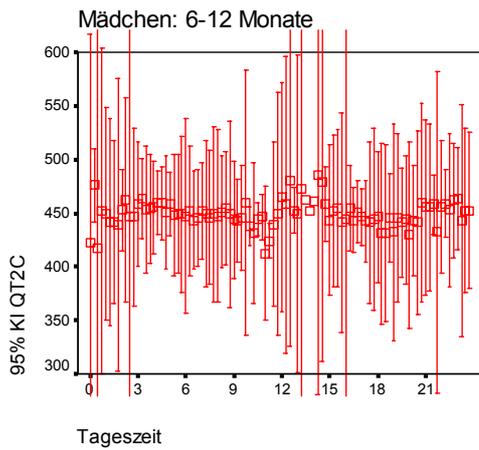


Abbildung 3-7

95% Konfidenzintervall für MW

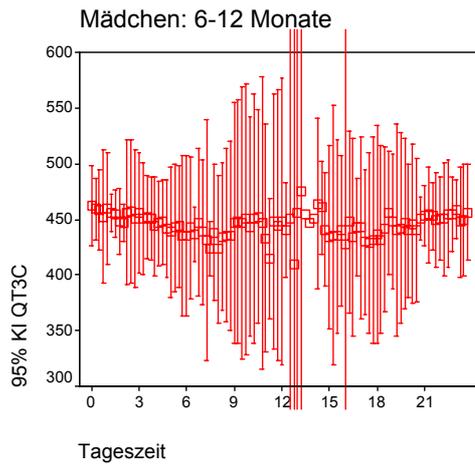


Abbildung 3-8

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-5 Mittelwerte QTc, Weiblich, 6-12 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	108,33	29,96	114,87	33,38	102,46	24,02
<b>qt1c</b>	447,51	14,31	442,345	18,35	453,32	9,04
<b>qt2c</b>	449,44	20,29	446,81	17,74	452,89	24,68
<b>qt3c</b>	443,27	20,13	438,39	25,47	451,32	14,68

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-5 zeigt die Herzfrequenz im Tagesverlauf. Man erkennt ein Ansteigen der Frequenz auf Mittelwerte um ca. 110 Schläge pro Minute gegen 9 Uhr morgens. Danach fällt die Frequenz langsam auf ca. 80 Schläge in der Minute ab. Zwischen 15 und 21 Uhr lassen sich die höchsten Herzfrequenzen messen. Nachts pendeln sich die Mittelwerte auf ca. 100 ein. Die extrem große Spannweite der Konfidenzintervalle, ist auch hier auf die sehr geringe Fallzahl zurückzuführen.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 108,33 (STD  $\pm$  29,96) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 114,87 (STD  $\pm$  33,38). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 102,46 (STD  $\pm$  24,02).

Die Abbildungen 3-6 - 8 stellen den Verlauf der QTc in allen drei Kanälen über 24 Stunden dar. Die mittlere QTc pendelt in allen Kanälen zwischen 430 und 450 ms, mit einer angedeuteten Spitze um ca. 15 Uhr. Aufgrund der geringen Fallzahl, sind die Konfidenzintervalle sehr weit.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 447,51 ms (STD  $\pm$  14,31). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 442,35 ms (STD  $\pm$  18,35), für die Nacht von 453,32 ms (STD  $\pm$  9,04).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 449,44 ms (STD  $\pm$  20,29) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 446,81 ms (STD  $\pm$  17,74) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 452,89 ms (STD  $\pm$  24,68).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 443,27 ms (STD  $\pm$  20,13). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 438,39 ms (STD  $\pm$  25,47) gemessen, für die Nacht von 451,32 ms (STD  $\pm$  14,68).

Für die Berechnung aller Werte standen 3 Langzeit-EKGs zur Verfügung. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5417 Werte für die Herzfrequenz, 4726 für QTc in Kanal 1, 3015 für die QTc in Kanal 2 und 4395 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-6 Anzahl der 15 s – Intervalle, Weiblich, 6-12 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2320	1895	1395	1705
<b>Nacht</b>	1200	1038	586	1023
<b>24 Stunden</b>	5417	4726	3015	4395

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

In dieser Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tag- und Nachtwerten der QTc bei Jungen und Mädchen. Die Herzfrequenz war in dieser Gruppe bei den Jungen nachts signifikant niedriger als tagsüber ( $p = 0,0018$ ), was aber aufgrund der geringen Anzahl von Probanden nur geringe Aussagekraft besitzt.

### 3.2.2 Gruppe 2

Die Gruppe 2 setzte sich aus 6 Jungen und 8 Mädchen im Alter von 13 - 36 Monaten zusammen. Das Gewicht der Jungen lag zwischen 11,1 und 15,1 kg, der Mittelwert betrug 12,4 kg (STD 1,57). Die Mädchen wogen zwischen 7,6 und 15,3 kg, der Mittelwert lag bei 11,4 kg (STD 2,3). Die Mittelwerte liegen im altersentsprechenden Normbereich. Bei der Ableitung des Ruhe-EKGs hatten alle Kinder einen Sinusrhythmus. Es ergaben sich folgende Werte:

**Tabelle 3-7 Ruhe-EKG Gruppe 2**

	<b>HF</b>		<b>QT</b>		<b>QTc</b>	
	<b>m</b>	<b>w</b>	<b>m</b>	<b>w</b>	<b>m</b>	<b>w</b>
<b>Mittelwert</b>	112	114	0,29	0,29	0,39	0,4
<b>Minimum</b>	98	104	0,25	0,26	0,35	0,39
<b>Maximum</b>	144	133	0,32	0,31	0,42	0,42
<b>Standardabweichung</b>	16,43	9,35	0,03	0,02	0,02	0,01

HF: Schläge/min, QT und QTc: s

Die Werte liegen im altersentsprechenden Normbereich.

### 3.2.2.1 Jungen

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 13-36 Monate

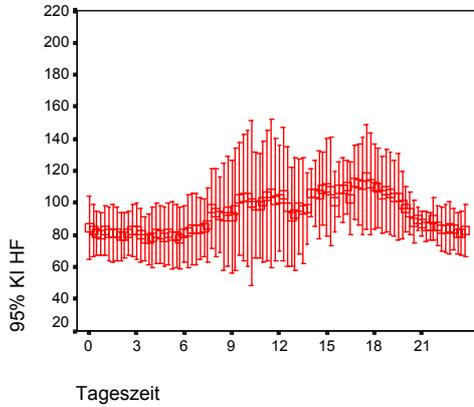


Abbildung 3-9

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 13-36 Monate

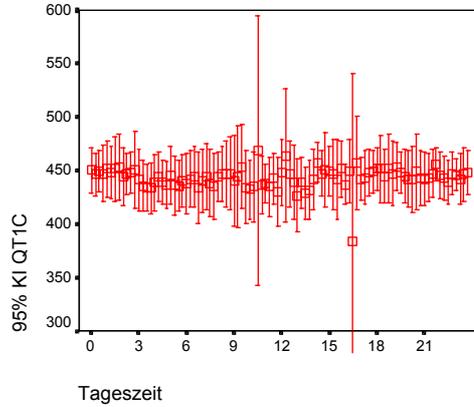


Abbildung 3-10

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 13-36 Monate

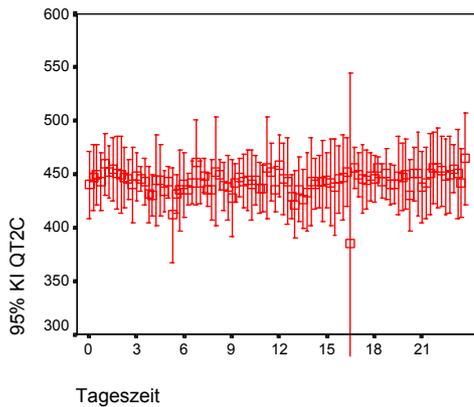


Abbildung 3-11

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 13-36 Monate

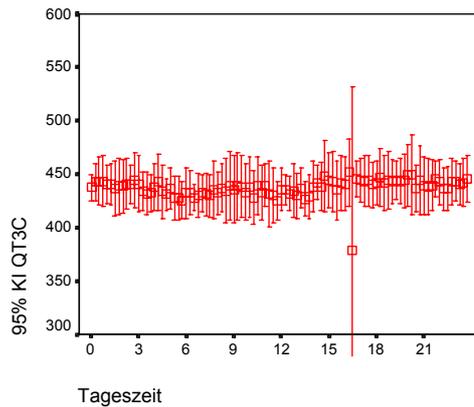


Abbildung 3-12

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-8 Mittelwerte QTc, Männlich, 13-36 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	92,75	16,04	105,93	21,49	80,49	14,87
<b>qt2c</b>	443,77	17,64	445,31	18,48	444,78	16,52
<b>qt3c</b>	437,41	14,86	440,81	18,33	438,03	18,17

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-9 illustriert die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden. Es zeigt sich ein zweigipfliger Kurvenverlauf. Zwischen 22 und 6 Uhr liegt die Herzfrequenz im Bereich von 80 Schlägen pro Minute. In den Morgenstunden kommt es zu einem Anstieg der Frequenz, der um 11 Uhr mit ca. 110 sein Maximum erreicht. Bis 13 Uhr fällt die Herzfrequenz dann auf Werte um 90 Schläge in der Minute. Der anschließende Anstieg der Herzfrequenz erreicht um ca. 18 Uhr mit Frequenzen um 120 sein Maximum. Da auch in dieser Gruppe die Fallzahl relativ gering ist, fällt die Spannweite der Konfidenzintervalle recht breit aus.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 92,75 (STD  $\pm$  16,04) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 105,93 (STD  $\pm$  21,49). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 80,49 (STD  $\pm$  14,87).

Die Abbildungen 3-10 - 12 zeigen den Schwankungsbereich der QTc über den Tag in den 3 verschiedenen Kanälen. Die QTc schwankt in allen Kanälen im Bereich von 440 - 450 ms. Auch hier ist die Spannweite der Konfidenzintervalle infolge der geringen Fallzahl sehr groß.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 443,36 ms (STD  $\pm$  18,79). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 444,79 ms (STD  $\pm$  20,37), für die Nacht von 444,42 ms (STD  $\pm$  22,08).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 443,77 ms (STD  $\pm$  17,64) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 445,31 ms (STD  $\pm$  178,48) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 444,78 ms (STD  $\pm$  16,52).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 437,41 ms (STD  $\pm$  14,86). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 440,81 ms (STD  $\pm$  18,33) gemessen, für die Nacht von 438,03 ms (STD  $\pm$  18,17).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5385 Werte für die Herzfrequenz, 4571 für QTc in Kanal 1, 3421 für die QTc in Kanal 2 und 4707 Werte für die QTc in

Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-9 Anzahl der 15 s – Intervalle, Männlich, 13-36 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2292	1896	1725	1900
<b>Nacht</b>	1199	1051	639	1063
<b>24 Stunden</b>	5385	4571	3421	4707

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

### 3.2.2.2 Mädchen

95% Konfidenzintervall für MW

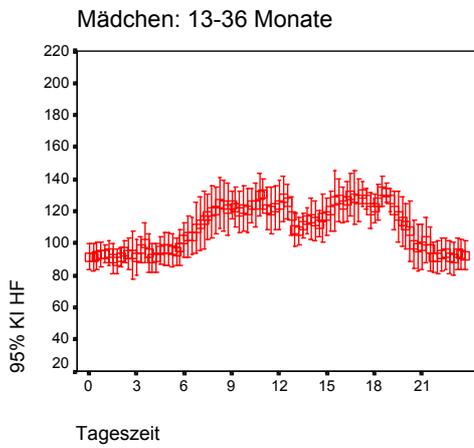


Abbildung 3-13

95% Konfidenzintervall für MW

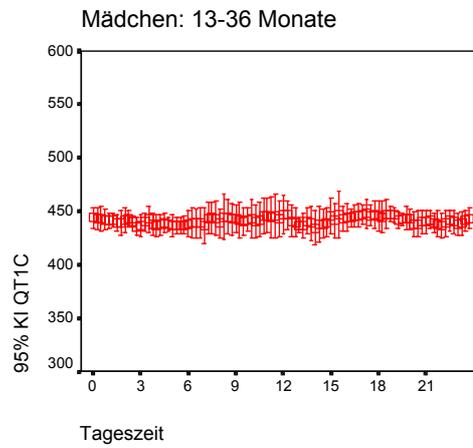


Abbildung 3-14

95% Konfidenzintervall für MW

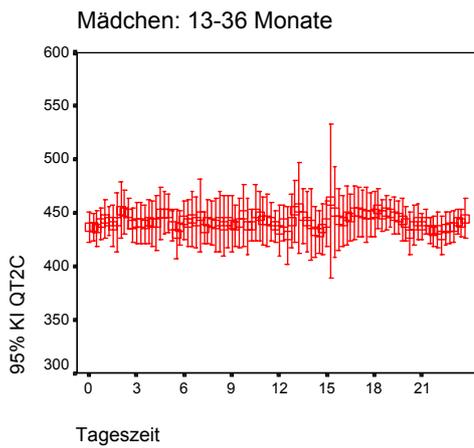


Abbildung 3-15

95% Konfidenzintervall für MW

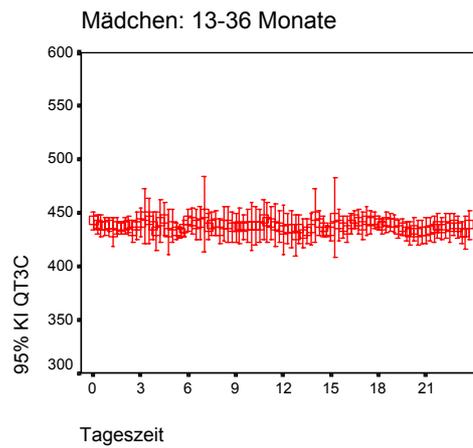


Abbildung 3-16

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-10 Mittelwerte QTc, Weiblich, 13-36 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	108,89	8,99	123,06	8,89	93,04	9,34
<b>qt1c</b>	441,29	10,91	443,44	11,86	439,88	9,56
<b>qt2c</b>	440,08	17,62	442,47	19,88	441,64	19,06
<b>qt3c</b>	438,09	10,17	438,63	10,92	439,74	13,36

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-13 zeigt die Änderungen der Herzfrequenz über 24 Stunden. Auch hier lässt sich ein zweigipfliger Kurvenverlauf ausmachen. Zwischen 21 Uhr und 6 Uhr liegt die Herzfrequenz im Bereich von 90 Schlägen in der Minute. Dann kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz auf bis zu 120 - 130 von 9 Uhr bis 12 Uhr. Bis 13 Uhr fallen die Werte auf ca. 110 Schläge pro Minute um dann wieder auf vorheriges Niveau anzusteigen. Ab 18 Uhr beginnt der Abfall der Herzfrequenz auf nächtliche Werte.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 108,89 (STD  $\pm$  8,99) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 123,06 (STD  $\pm$  8,89). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 93,04 (STD  $\pm$  9,34).

Die Abbildungen 3-14 - 16 zeigen den Schwankungsbereich der QTc über den Tag in den 3 verschiedenen Kanälen. Die QTc schwankt in allen 3 Kanälen im Bereich zwischen 430 und 450 ms. In Kanal 1 lässt sich ein Abfall der QTc auf Werte um 435 ms in den frühen Morgenstunden (5 Uhr) ausmachen. Die QTc steigt bis 8 Uhr auf Werte um 445 ms an, fällt dann noch einmal leicht, um gegen 12 Uhr wieder auf das vorherige Niveau anzusteigen. Um 13 Uhr fällt die frequenzkorrigierte QT-Zeit auf Werte um 430 ms ab, steigt bis 16 Uhr wieder auf Werte im Bereich von 445 ms an und fällt ab 18 Uhr wieder auf Werte unter 440 ms. Der Kurvenverlauf der Messungen in Kanal 2 und 3 sind ähnlich dem in Kanal 1. Allerdings sind die Schwankungen in Kanal 2 deutlicher, was in einem Peak von 450 ms um 18 Uhr, sowie einem anschließenden Abfall der QTc auf Werte von 430 ms erkennbar wird. In Kanal 3 schwankt die QTc hier im Bereich von 440 und 430 ms. Es fallen vereinzelt auftretende große Konfidenzintervalle auf, die auf die zu diesen Zeitpunkten geringe Anzahl von gültigen Messungen zurückzuführen ist.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 441,29 ms (STD  $\pm$  10,91). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 443,44 ms (STD  $\pm$  11,86), für die Nacht von 439,88 ms (STD  $\pm$  9,56).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 440,08 ms (STD  $\pm$  17,62) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc

von 442,47 ms (STD  $\pm$  19,88) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 441,64 ms (STD  $\pm$  19,06).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 438,09 ms (STD  $\pm$  10,17). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 438,63 ms (STD  $\pm$  10,92) gemessen, für die Nacht von 439,74 ms (STD  $\pm$  13,36).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5441 Werte für die Herzfrequenz, 5238 für QTc in Kanal 1, 3972 für die QTc in Kanal 2 und 5073 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-11 Anzahl der 15 s – Intervalle, Weiblich, 13-36 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2382	2296	1570	2234
<b>Nacht</b>	1200	1166	986	1089
<b>24 Stunden</b>	5441	5238	3972	5073

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

In dieser Gruppe unterschied sich die Herzfrequenz am Tag signifikant von der in der Nacht. Dies trifft sowohl für die Gruppe der Jungen ( $p = 0,0065$ ) als auch für die der Mädchen ( $p = 0,0000$ ) zu. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der QTc zwischen Jungen und Mädchen sowie zwischen Tag und Nacht.

### 3.2.3 Gruppe 3

Die Gruppe 3 setzte sich aus 19 Jungen und 13 Mädchen im Alter von 37-60 Monaten zusammen. Das Gewicht der Jungen lag zwischen 15 und 24,2 kg, der Mittelwert betrug 18,73 kg (STD 2,8). Die Mädchen wogen zwischen 14 und 21 kg, der Mittelwert lag bei 17,2 kg (STD 2,09). Die Mittelwerte liegen im altersentsprechenden Normbereich. Bei der Ableitung des Ruhe-EKGs hatten alle Kinder einen Sinusrhythmus. Es ergaben sich folgende Werte:

Tabelle 3-12 Ruhe-EKG Gruppe 3

	HF		QT		QTc	
	m	w	m	w	m	w
<b>Mittelwert</b>	96	102	0,31	0,3	0,39	0,38
<b>Minimum</b>	80	79	0,26	0,28	0,34	0,37
<b>Maximum</b>	118	125	0,32	0,32	0,42	0,4
<b>Standardabweichung</b>	10,57	14,92	0,02	0,02	0,02	0,01

HF: Schläge/min, QT und QTc: s

Die Werte liegen im altersentsprechenden Normbereich.

### 3.2.3.1 Jungen

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 37-60 Monaten

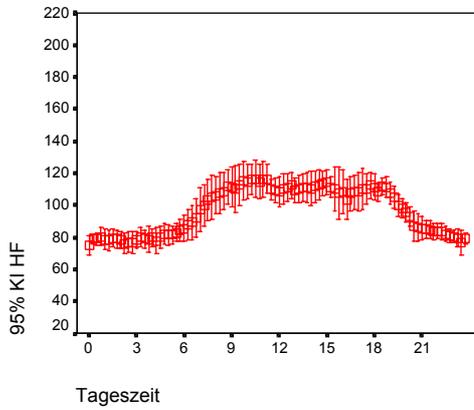


Abbildung 3-17

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 37-60 Monate

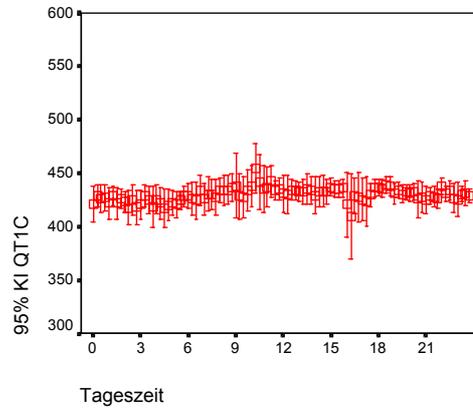


Abbildung 3-18

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 37-60 Monate

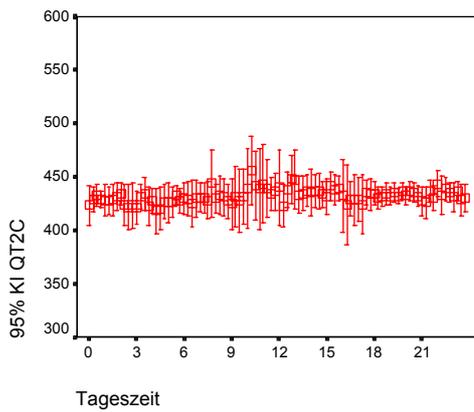


Abbildung 3-19

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 37-60 Monate

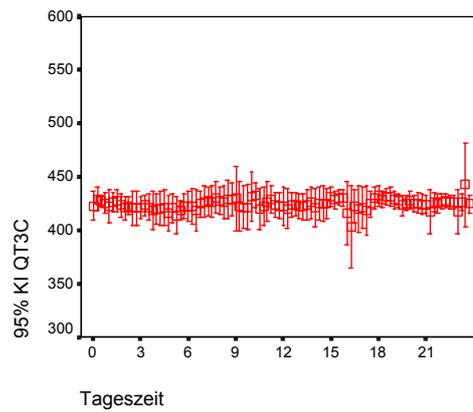


Abbildung 3-20

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-13 Mittelwerte QTc, Männlich, 37-60 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	96,19	12,66	110,05	13,68	78,69	10,74
<b>qt1c</b>	429,85	17,41	433,61	17,45	423,15	23,59
<b>qt2c</b>	430,55	18,78	432,98	22,02	427,19	24,42
<b>qt3c</b>	424,39	18,75	425,70	19,41	421,56	22,49

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-17 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Zwischen 23 Uhr und 5 Uhr liegt die Herzfrequenz um 80 Schläge pro Minute. Zwischen 6 und 11 Uhr kommt es zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz auf ca. 120 Schläge pro Minute. Anschließend sinkt die Frequenz auf Werte knapp unter 110, steigt bis 15 Uhr auf Werte knapp über 110, um dann noch einmal etwas deutlicher als zuvor abzusinken. Zwischen 16 und 18 Uhr steigt die Herzfrequenz nochmals auf Werte bis 110 an. Dann fällt sie bis 23 Uhr kontinuierlich auf 80 Schläge pro Minute ab.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 96,19 (STD  $\pm$  12,66) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 110,05 (STD  $\pm$  13,68). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 78,69 (STD  $\pm$  10,74).

Die Abbildungen 3-18 - 20 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. In Kanal 1 liegt die QTc zwischen 420 und 430 ms. Es ist ein Ansteigen der Kurve ab ca. 7 Uhr auf Werte um 440 ms um ca. 11 Uhr erkennbar. Anschließend pendeln die Werte um 430 ms. In Kanal 2 und 3 sind die Kurvenverläufe vergleichbar.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 429,85 ms (STD  $\pm$  17,41). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 433,61 ms (STD  $\pm$  17,45), für die Nacht von 423,15 ms (STD  $\pm$  23,59).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 430,55 ms (STD  $\pm$  18,78) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 432,98 ms (STD  $\pm$  22,02) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 427,19 ms (STD  $\pm$  24,42).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 424,39 ms (STD  $\pm$  18,75). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 425,70 ms (STD  $\pm$  19,41) gemessen, für die Nacht von 421,56 ms (STD  $\pm$  22,49).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5497 Werte für die Herzfrequenz, 4967 für

QTc in Kanal 1, 3898 für die QTc in Kanal 2 und 4788 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-14 Anzahl der 15 s – Intervalle, Männlich, 37-60 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2405	2189	1630	2114
<b>Nacht</b>	1189	1069	866	1022
<b>24 Stunden</b>	5497	4967	3898	4788

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

### 3.2.3.2 Mädchen

95% Konfidenzintervall für MW

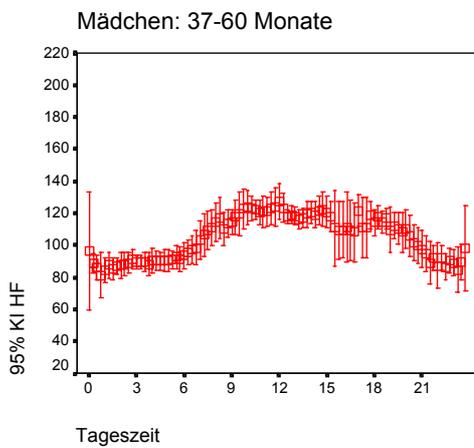


Abbildung 3-21

95% Konfidenzintervall für MW

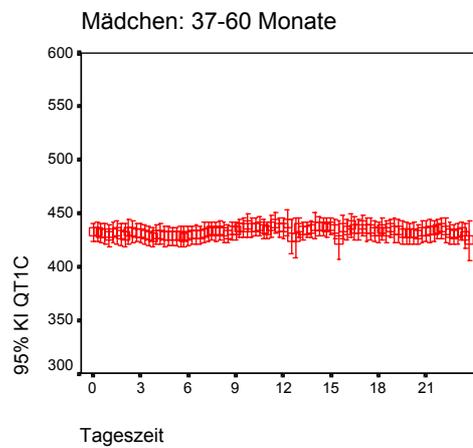


Abbildung 3-22

95% Konfidenzintervall für MW

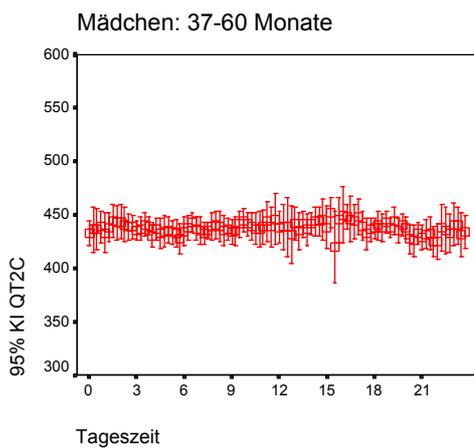


Abbildung 3-23

95% Konfidenzintervall für MW

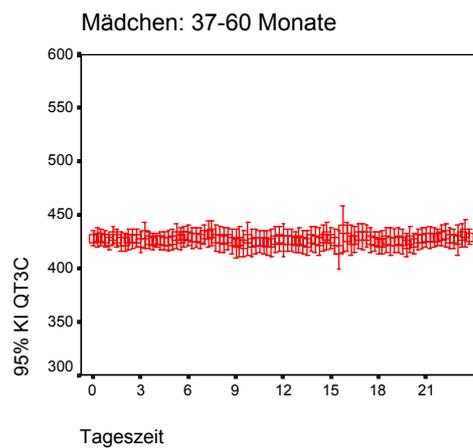


Abbildung 3-24

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-15 Mittelwerte QTc, Weiblich, 37-60 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	105,64	9,58	119,29	8,70	88,92	9,31
<b>qt1c</b>	433,21	12,87	435,76	12,59	430,71	14,32
<b>qt2c</b>	436,51	15,63	439,00	17,96	437,44	17,67
<b>qt3c</b>	426,95	13,39	425,58	15,40	426,77	12,32

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-21 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Zwischen 22 und 5 Uhr liegt die Herzfrequenz bei 90 Schlägen pro Minute. In den Morgenstunden steigt die Frequenz und erreicht gegen 9 Uhr Werte zwischen 120 und 130 Schlägen in der Minute. Zwischen 11 und 14 Uhr kommt es zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz auf 110 bis 120. Um 14 Uhr liegt die Herzfrequenz wieder bei ca. 120. Anschließend kommt es zu einem zweiten, deutlicheren Abfall der Frequenz auf 110 Schläge pro Minute. In der Zeit von 16 bis 17 Uhr steigt die Herzfrequenzkurve wieder an und erreicht nochmals Werte von 120 Schlägen in der Minute. Gegen 18 Uhr beginnt die Frequenz zu sinken um schließlich nächtliche Werte zu erreichen.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 105,64 (STD  $\pm$  9,58) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 119,29 (STD  $\pm$  8,70). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 88,92 (STD  $\pm$  9,31).

Die Abbildungen 3-22 - 24 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. In Kanal 1 liegen die frequenzkorrigierten QT-Zeiten zwischen 420 und 440 ms. Zwischen 0 und 3 Uhr liegt die QTc im Bereich von 430 – 435 ms. In der Zeit bis 5 Uhr morgens kommt es zu einer Verkürzung der QTc auf Werte zwischen 425 und 430 ms. Dann kommt es zu einem Anstieg der Kurve auf Werte um 440 ms. Zwischen 19 und 20 Uhr verkürzt sich die QTc auf ca. 430 ms und verlängert sich bis 22 Uhr wieder um ca. 5 ms auf 435 ms. Der Kurvenverlauf in Kanal 2 ist vergleichbar, die QTc schwankt hier zwischen 420 und 450 ms. Die Messungen in Kanal 3 ergeben ebenfalls einen ähnlichen Kurvenverlauf, jedoch mit frequenzkorrigierten QT-Zeiten zwischen 420 und 435 ms.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 433,21 ms (STD  $\pm$  12,87). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 435,76 ms (STD  $\pm$  12,59), für die Nacht von 430,71 ms (STD  $\pm$  14,32).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 436,51 ms (STD  $\pm$  15,63) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 439,00 ms (STD  $\pm$  17,96) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 437,44 ms (STD  $\pm$  17,67).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 426,95 ms (STD  $\pm$  13,39). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 425,58 ms (STD  $\pm$  15,40) gemessen, für die Nacht von 426,77 ms (STD  $\pm$  12,32).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5289 Werte für die Herzfrequenz, 5185 für QTc in Kanal 1, 3726 für die QTc in Kanal 2 und 4886 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-16 Anzahl der 15 s – Intervalle, Weiblich, 37-60 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2321	2238	1475	2102
<b>Nacht</b>	1142	1138	872	1078
<b>24 Stunden</b>	5289	5185	3726	4886

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

In dieser Gruppe ergaben sich signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz zwischen Jungen und Mädchen: Der Gesamtmittelwert betrug bei den Jungen 96,19 bei den Mädchen 105,64 ( $p= 0,02$ ). Der Tag-Mittelwert war bei den Jungen 110,05 bei den Mädchen 119,29 ( $p=0,03$ ). In der Gruppe der Jungen lag der Nacht-Mittelwert bei 78,69, bei den Mädchen bei 88,92 ( $p= 0,01$ ). Die Frequenzen am Tag unterschieden sich sowohl bei den Jungen, als auch bei den Mädchen signifikant von denen in der Nacht.

Der Vergleich der QTc aller Probanden dieser Gruppe, also ungeachtet des Geschlechts, zeigte signifikant längere QTc-Zeiten am Tag als in der Nacht ( $p = 0,008$ ). Die weitere Differenzierung ergab mit  $p = 0,005$  in der Gruppe der Jungen einen signifikanten Unterschied zwischen den tagsüber gemessenen QTc-Werten gegenüber den in der Nacht gemessenen Werten. Bei den Mädchen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Divergenz zwischen männlichen und weiblichen Probanden war statistisch nicht signifikant.

### 3.2.4 Gruppe 4

Die Gruppe 4 setzte sich aus 30 Jungen und 43 Mädchen im Alter von 61-96 Monaten zusammen. Das Gewicht der Jungen lag zwischen 18,7 und 66 kg, der Mittelwert betrug 25,95 kg (STD 8,74). Die Mädchen wogen zwischen 16,6 und 35,4 kg, der Mittelwert lag bei 23,74 kg (STD 4,73). Die Mittelwerte liegen im altersentsprechenden Normbereich. Bei der Ableitung des Ruhe EKGs hatten alle Kinder einen Sinusrhythmus. Es ergaben sich folgende Werte:

Tabelle 3-17 Ruhe-EKG Gruppe 4

	HF		QT		QTc	
	m	w	m	w	m	w
<b>Mittelwert</b>	87	90	0,32	0,32	0,39	0,39
<b>Minimum</b>	61	65	0,28	0,28	0,35	0,35
<b>Maximum</b>	125	120	0,35	0,36	0,44	0,42
<b>Standardabweichung</b>	14,15	11,8	0,02	0,02	0,02	0,02

HF: Schläge/min, QT und QTc: s

Die Werte liegen im altersentsprechenden Normbereich.

### 3.2.4.1 Jungen

95% Konfidenzintervall für MW

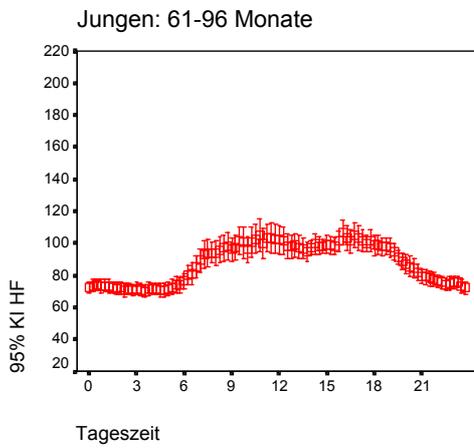


Abbildung 3-25

95% Konfidenzintervall für MW

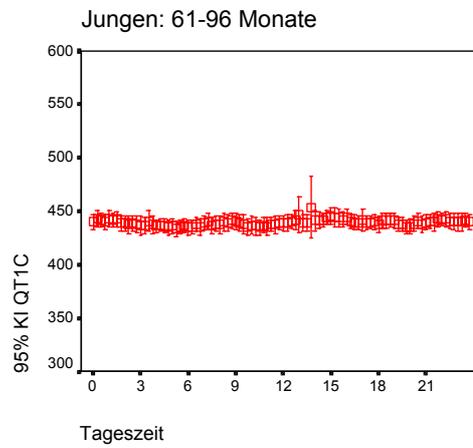


Abbildung 3-26

95% Konfidenzintervall für MW

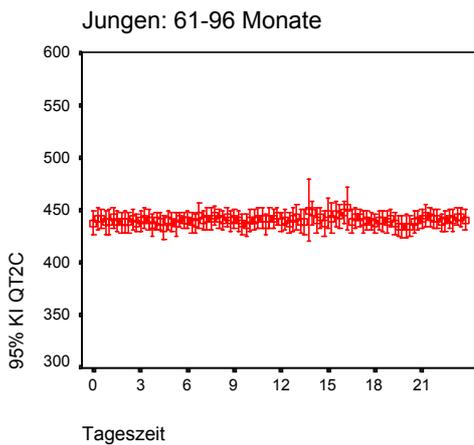


Abbildung 3-27

95% Konfidenzintervall für MW

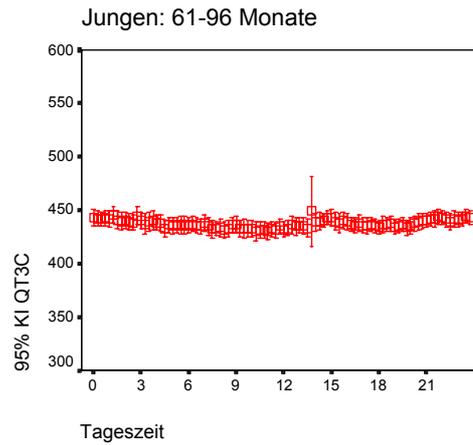


Abbildung 3-28

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-18 Mittelwerte QTc, Männlich, 61-96 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	86,57	11,03	98,45	14,22	71,92	9,36
<b>qt1c</b>	438,12	15,08	438,31	14,99	438,68	16,66
<b>qt2c</b>	439,39	20,79	439,73	20,95	439,15	23,37
<b>qt3c</b>	436,44	15,74	434,27	15,10	440,11	18,76

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-25 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Die Kurve verläuft zweigipflig. Zwischen 23 und 5 Uhr bestehen Herzfrequenzen zwischen 70 und 80 Schlägen pro Minute. Dann steigt die Kurve steil an und erreicht um 11 Uhr ihren ersten Peak bei einer Frequenz zwischen 100 und 110. Bis 13 Uhr kommt es dann zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz auf 90 – 100 Schläge in der Minute und einem nachfolgenden Anstieg zum zweiten Gipfel um 17 Uhr, bei dem die Frequenz wieder bei 120 liegt. Anschließend fällt die Kurve ab und die Herzfrequenz sinkt bis 23 Uhr kontinuierlich bis auf nächtliches Niveau ab.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 86,57 (STD  $\pm$  11,03) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 98,45 (STD  $\pm$  14,22). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 71,92 (STD  $\pm$  9,36).

Die Abbildungen 3-26 - 28 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. In allen Kanälen schwankt die QTc im Bereich zwischen 430 und 450 ms. Die Kurve verläuft, besonders in Kanal 1 und 3, wellenförmig mit Tiefpunkten zwischen 430 und 440 ms um 5, um 10, um 16 und um 20 Uhr. QTc-Werte zwischen 440 und 450 ms finden sich zwischen 23 und 2 Uhr, sowie gegen 9 und 15 Uhr. Die Verlängerung der QTc ist dabei um 15 Uhr etwas deutlicher als um 9 Uhr.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 438,12 ms (STD  $\pm$  15,08). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 438,31 ms (STD  $\pm$  14,99), für die Nacht von 438,68 ms (STD  $\pm$  16,66).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 439,39 ms (STD  $\pm$  20,79) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 439,73 ms (STD  $\pm$  20,95) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 439,15 ms (STD  $\pm$  23,37).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 436,44 ms (STD  $\pm$  15,74). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 434,27 ms (STD  $\pm$  15,10) gemessen, für die Nacht von 440,11 ms (STD  $\pm$  18,76).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5372 Werte für die Herzfrequenz, 4840 für QTc in Kanal 1, 3865 für die QTc in Kanal 2 und 4655 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-19 Anzahl der 15 s – Intervalle, Männlich, 61-96 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2279	2062	1619	1980
<b>Nacht</b>	1199	1037	856	1009
<b>24 Stunden</b>	5372	4840	3865	4655

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

### 3.2.4.2 Mädchen

95% Konfidenzintervall für MW

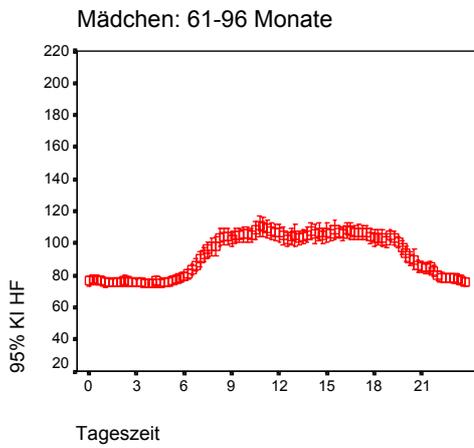


Abbildung 3-29

95% Konfidenzintervall für MW

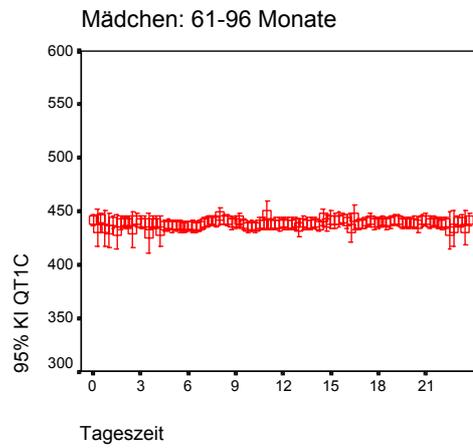


Abbildung 3-30

95% Konfidenzintervall für MW

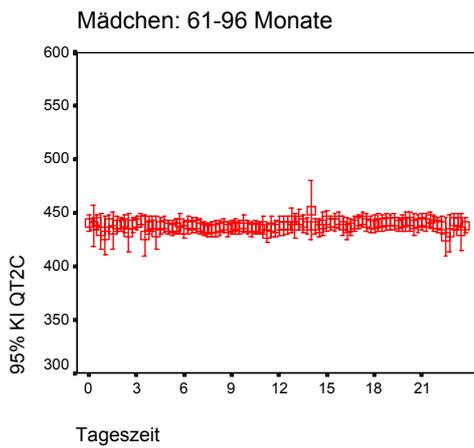


Abbildung 3-31

95% Konfidenzintervall für MW

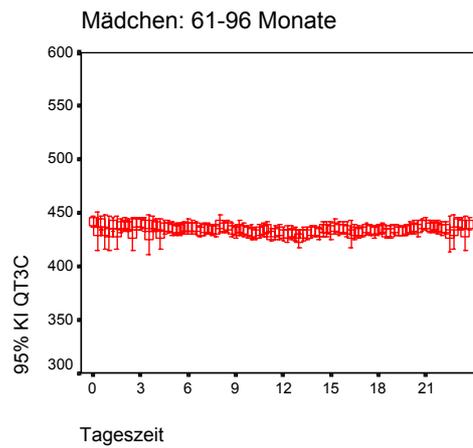


Abbildung 3-32

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-20 Mittelwerte QTc, Weiblich, 61-96 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	92,07	7,50	105,35	10,31	76,23	7,92
<b>qt1c</b>	439,67	14,56	439,57	14,35	432,29	51,22
<b>qt2c</b>	438,37	19,09	438,84	20,41	431,75	52,01
<b>qt3c</b>	435,49	14,88	432,75	15,02	431,20	51,33

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-29 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Auch hier zeigt sich ein zweigipfliger Kurvenverlauf. Nachts zwischen 23 und 5 Uhr liegt die Herzfrequenz im Bereich von 70 – 80 Schlägen in der Minute. Innerhalb von 2 Stunden steigt die Frequenz auf Werte um 100 Schläge pro Minute an und erreicht gegen 11 Uhr den ersten Gipfel mit Frequenzen zwischen 110 und 120. Dann fällt die Kurve gegen 12 Uhr auf Werte um 100 Schläge pro Minute und steigt anschließend bis 16 Uhr wieder etwas an und erreicht einen zweiten Peak bei einer Frequenz von ca. 110. Ab 17 Uhr fällt die Kurve ab und erreicht gegen 23 Uhr nächtliche Werte.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 92,07 (STD  $\pm$  7,50) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 105,35 (STD  $\pm$  10,31). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 76,23 (STD  $\pm$  7,92).

Die Abbildungen 3-30 - 32 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. Sie liegen in Kanal 1 und 2 zumeist im Bereich von 435 - 445 ms, wobei sich gegen 8, 15, 21 Uhr vergleichsweise längere QTc-Werte um 445 ms finden. In Kanal 3 ist die frequenzkorrigierte QT-Zeit insgesamt einige Millisekunden langsamer und liegt zwischen 430 und 440 ms.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 439,67 ms (STD  $\pm$  14,56). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 439,57 ms (STD  $\pm$  14,35), für die Nacht von 432,29 ms (STD  $\pm$  51,22).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 438,37 ms (STD  $\pm$  19,09) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 438,84 ms (STD  $\pm$  20,41) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 431,75 ms (STD  $\pm$  52,01).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 435,49 ms (STD  $\pm$  14,87). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 432,75 ms (STD  $\pm$  15,02) gemessen, für die Nacht von 431,20 ms (STD  $\pm$  51,33).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5390 Werte für die Herzfrequenz, 5104 für

QTc in Kanal 1, 3675 für die QTc in Kanal 2 und 4955 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-21 Anzahl der 15 s – Intervalle, Weiblich, 61-96 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2360	2202	1620	2111
<b>Nacht</b>	1171	1120	784	1099
<b>24 Stunden</b>	5390	5104	3675	4955

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

In dieser Gruppe ergaben sich signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz zwischen Jungen und Mädchen: Der Gesamtmittelwert betrug bei den Jungen 86,57 bei den Mädchen 92,07 ( $p = 0,02$ ). Der Tag-Mittelwert war bei den Jungen 98,45 bei den Mädchen 105,35 ( $p = 0,03$ ) In der Gruppe der Jungen lag der Nacht-Mittelwert bei 71,92, bei den Mädchen bei 76,23 ( $p = 0,00$ ). Darüber hinaus zeigten sich nachts sowohl bei den männlichen, als auch bei den weiblichen Studienteilnehmern signifikant niedrigere Herzfrequenzen als tagsüber.

Die Unterschiede in der QTc waren nicht signifikant. Nachts fällt in dieser Gruppe bei den Mädchen eine sehr große Standardabweichung in der QTc auf (siehe Tabelle 3-20).

### 3.2.5 Gruppe 5

Die Gruppe 5 setzte sich aus 57 Jungen und 34 Mädchen im Alter von 97 - 144 Monaten zusammen. Das Gewicht der Jungen lag zwischen 21,1 und 61,3 kg, der Mittelwert betrug 35,97 kg (STD 8,52). Die Mädchen wogen zwischen 24,5 und 69,6 kg, der Mittelwert lag bei 35,19 (STD 9,76) kg. Die Mittelwerte liegen im altersentsprechenden Normbereich. Bei der Ableitung des Ruhe EKGs hatten alle Kinder einen Sinusrhythmus. Es ergaben sich folgende Werte:

**Tabelle 3-22 Ruhe-EKG Gruppe 5**

	HF		QT		QTc	
	m	w	m	w	m	w
<b>Mittelwert</b>	80	84	0,34	0,33	0,39	0,39
<b>Minimum</b>	55	58	0,3	0,3	0,36	0,35
<b>Maximum</b>	110	128	0,42	0,38	0,44	0,44
<b>Standardabweichung</b>	12,11	14,4	0,02	0,02	0,02	0,02

HF: Schläge/min, QT und QTc: s

Die Werte liegen im altersentsprechenden Normbereich.

### 3.2.5.1 Jungen

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 97-144 Monate

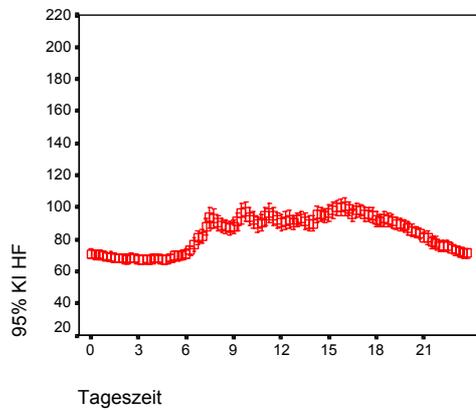


Abbildung 3-33

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 97-144 Monate

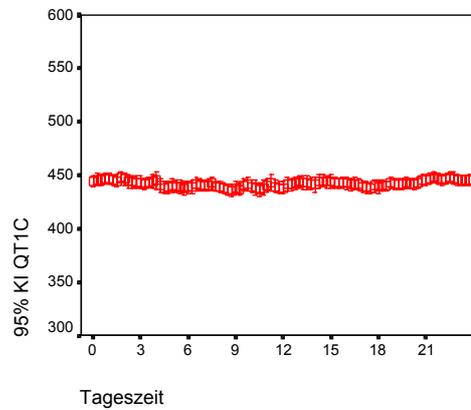


Abbildung 3-34

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 97-144 Monate

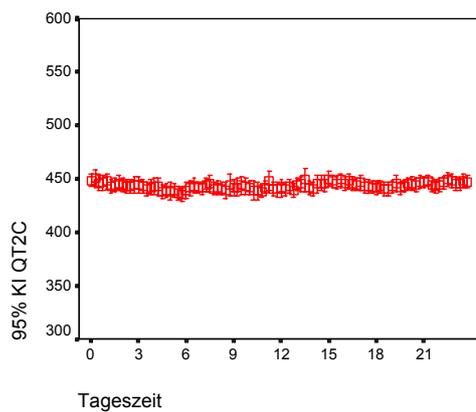


Abbildung 3-35

95% Konfidenzintervall für MW

Jungen: 97-144 Monate

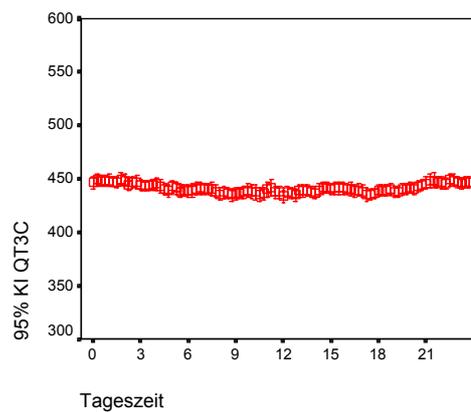


Abbildung 3-36

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-23 Mittelwerte QTc, Männlich, 97-144 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	83,26	8,99	93,28	11,18	68,49	8,63
<b>qt1c</b>	441,15	15,67	439,94	16,21	444,28	19,82
<b>qt2c</b>	442,11	17,21	442,13	17,76	445,11	25,28
<b>qt3c</b>	440,75	16,37	437,59	16,46	446,31	20,40

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-33 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Die niedrigste Frequenz findet sich nachts zwischen 2 und 5 Uhr mit Werten im Bereich von 60-70 Schlägen pro Minute. Bis 8 Uhr steigt die Kurve der Herzfrequenz stark an und erreicht Werte zwischen 90 und 100. Zwischen 8 Uhr und 16 Uhr verläuft die Kurve undulierend. Um 9 und um 11 Uhr fällt die Frequenz auf 80-90. Zwischen 12 und 14 Uhr liegt sie im Bereich von 90 Schlägen in der Minute. Gegen 16 Uhr findet sich der höchste Ausschlag mit einer Frequenz von 100. Anschließend fällt die Kurve kontinuierlich ab.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 83,26 (STD  $\pm$  8,99) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 93,28 (STD  $\pm$  11,18). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 68,49 (STD  $\pm$  8,63).

Die Abbildungen 3-34 - 36 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. Die QTc schwankt im Bereich von 430 bis 450 ms. Dabei fällt auf, dass zwischen 21 Uhr 2 Uhr in allen Kanälen Werte um 450 ms gemessen werden. QTc-Zeiten in dieser Länge werden in Kanal 2 noch zwischen 14 und 16 Uhr erreicht.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 441,15 ms (STD  $\pm$  15,67). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 439,94 ms (STD  $\pm$  16,21), für die Nacht von 444,28 ms (STD  $\pm$  19,82).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 442,11 ms (STD  $\pm$  17,21) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 442,13 ms (STD  $\pm$  17,76) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 445,11 ms (STD  $\pm$  25,28).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 440,75 ms (STD  $\pm$  16,37). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 437,59 ms (STD  $\pm$  16,46) gemessen, für die Nacht von 446,31 ms (STD  $\pm$  20,40).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5548 Werte für die Herzfrequenz, 5055 für QTc in Kanal 1, 3831 für die QTc in Kanal 2 und 4832 Werte für die QTc in

Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-24 Anzahl der 15 s – Intervalle, Männlich, 97-144 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2476	2263	1651	2128
<b>Nacht</b>	1177	1048	845	1033
<b>24 Stunden</b>	5548	5055	3831	4832

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

### 3.2.5.2 Mädchen

95% Konfidenzintervall für MW

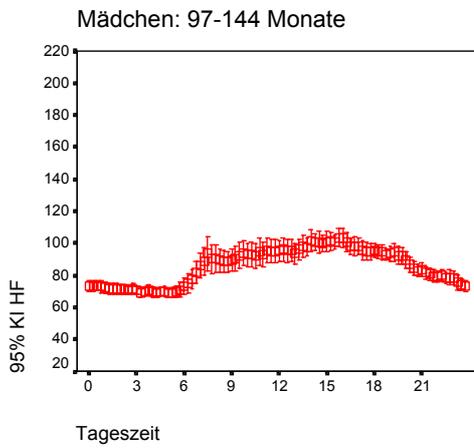


Abbildung 3-37

95% Konfidenzintervall für MW

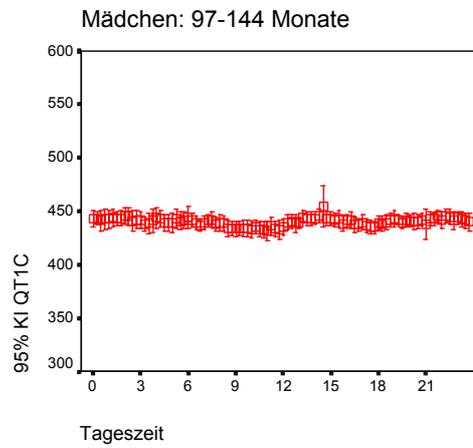


Abbildung 3-38

95% Konfidenzintervall für MW

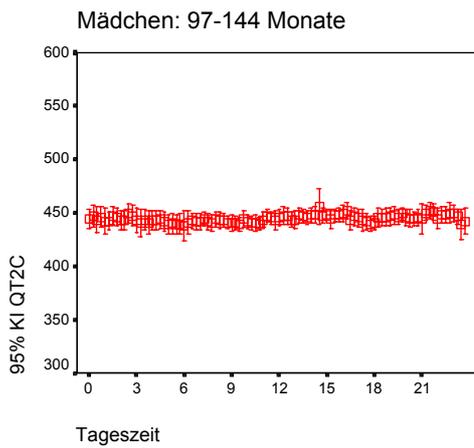


Abbildung 3-39

95% Konfidenzintervall für MW

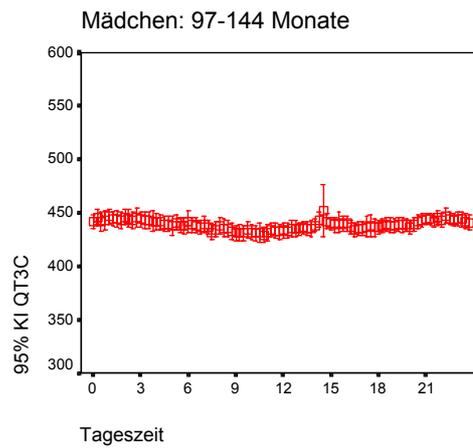


Abbildung 3-40

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-25 Mittelwerte QTc, Weiblich, 97-144 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	85,04	7,94	95,42	11,39	70,87	7,56
<b>qt1c</b>	439,93	14,56	438,42	13,41	441,41	21,95
<b>qt2c</b>	444,45	15,79	445,12	14,28	443,01	25,27
<b>qt3c</b>	438,54	15,34	435,43	14,27	442,57	19,67

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-37 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Die Herzfrequenz liegt zwischen 23 und 5 Uhr im Bereich von 70 bis 80 Schlägen pro Minute, wobei die Kurve bis 5 Uhr einen leichten Abwärtstrend zeigt. Bis ca. 8 Uhr erfolgt ein steiler Anstieg mit einer Beschleunigung der Herzfrequenz auf Werte über 90. Die Frequenz sinkt bis 9 Uhr noch einmal auf weniger als 90 ab und steigt dann stetig auf ein Maximum zwischen 100 - 110 um 16 Uhr an. Danach fällt die Kurve ab.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 85,04 (STD  $\pm$  7,94) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 95,42 (STD  $\pm$  11,39). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 70,87 (STD  $\pm$  7,56).

Die Abbildungen 3-38 - 40 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. Sie liegt in allen 3 Kanälen im Bereich von 430 bis 450 ms. In Kanal 1 finden sich die längsten QTc-Zeiten (440 - 450 ms) zwischen 0 und 6 Uhr, um 13 Uhr, sowie um 22 Uhr. Zwischen 8 und 12 Uhr ist die QTc mit ca. 430 ms am kürzesten. In Kanal 2 lässt sich ein vergleichbarer Trend ausmachen, die Kurve der Mittelwerte unterschreitet die 440 ms-Marke jedoch nur geringfügig. In Kanal 3 finden sich die längsten Werte für die QTc zwischen 20 und 3 Uhr, sowie zwischen 14 und 15 Uhr. Zu diesen Tageszeiten liegt sie zwischen 440 und 450 ms. In den frühen Morgenstunden fällt die QTc und erreicht zwischen 9 und 11 Uhr Werte um 430 ms. Ein weiterer, weniger ausgeprägter Abfall der QTc findet sich zwischen 15 und 20 Uhr. Hier liegen die Mittelwerte im Bereich zwischen 430 und 440 ms.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 439,93 ms (STD  $\pm$  14,56). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 438,42 ms (STD  $\pm$  13,41), für die Nacht von 441,41 ms (STD  $\pm$  21,95).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 444,45 ms (STD  $\pm$  15,79) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc

von 445,12 ms (STD  $\pm$  14,28) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 443,01 ms (STD  $\pm$  25,27).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 438,54 ms (STD  $\pm$  15,34). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 435,43 ms (STD  $\pm$  14,27) gemessen, für die Nacht von 442,57 ms (STD  $\pm$  19,67).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5502 Werte für die Herzfrequenz, 4810 für QTc in Kanal 1, 3649 für die QTc in Kanal 2 und 4719 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-26 Anzahl der 15 s – Intervalle, Weiblich, 97-144 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2434	2290	1661	2107
<b>Nacht</b>	1177	1008	832	1009
<b>24 Stunden</b>	5502	4810	3649	4719

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

In dieser Gruppe ergaben sich signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz tagsüber und nachts. Dies trifft sowohl auf die männlichen, als auch auf die weiblichen Probanden zu. Ein signifikanter Unterschied in der QTc zwischen Tag und Nacht wurde zunächst im Vergleich der QTc aller Kinder dieser Gruppe bemerkt ( $p = 0,003$ ). Ursächlich war eine signifikant kürzere QTc am Tag bei den männlichen Teilnehmern ( $p = 0,005$ ). Bei den weiblichen Probanden wurden keine signifikanten Unterschiede sichtbar. Jungen und Mädchen unterschieden sich nicht signifikant von einander.

### 3.2.6 Gruppe 6

Die Gruppe 6 setzte sich aus 32 Jungen und 23 Mädchen im Alter von 145 - 192 Monaten zusammen. Das Gewicht der Jungen lag zwischen 29,1 und 80 kg, der Mittelwert betrug 48,99 kg (STD 13,12). Die Mädchen wogen zwischen 35 und 73 kg, der Mittelwert lag bei 52,71 kg (STD 9,8). Die Mittelwerte liegen im altersentsprechenden Normbereich. Bei der Ableitung des Ruhe EKGs hatten alle Kinder einen Sinusrhythmus. Es ergaben sich folgende Werte:

Tabelle 3-27 Ruhe-EKG Gruppe 6

	HF		QT		QTc	
	m	w	m	w	m	w
<b>Mittelwert</b>	81	85	0,35	0,34	0,4	0,4
<b>Minimum</b>	59	62	0,3	0,3	0,35	0,35
<b>Maximum</b>	110	118	0,4	0,4	0,45	0,43
<b>Standardabweichung</b>	11,59	14,67	0,03	0,03	0,02	0,02

HF: Schläge/min, QT und QTc: s

Die Werte liegen im altersentsprechenden Normbereich.

### 3.2.6.1 Jungen

95% Konfidenzintervall für MW

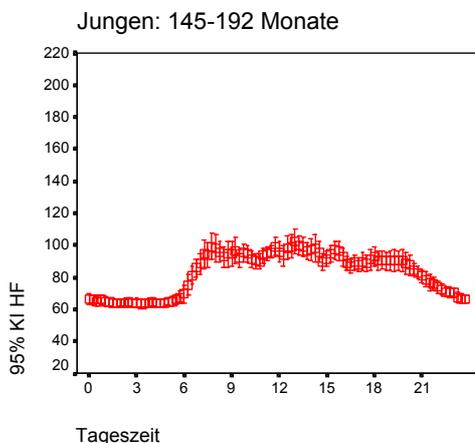


Abbildung 3-41

95% Konfidenzintervall für MW

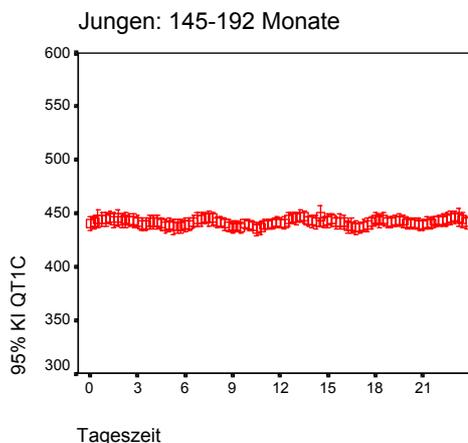


Abbildung 3-42

95% Konfidenzintervall für MW

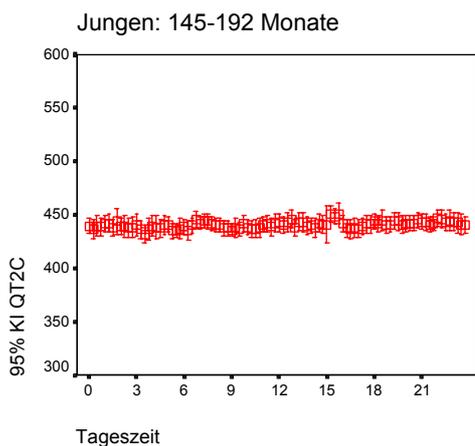


Abbildung 3-43

95% Konfidenzintervall für MW

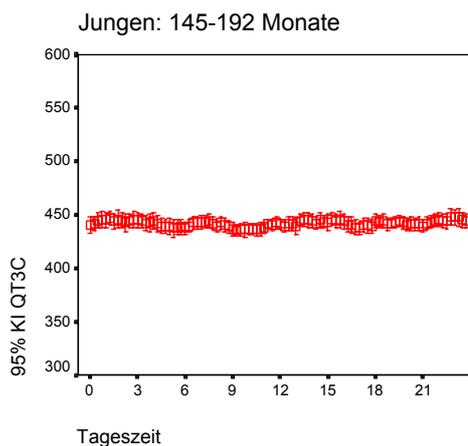


Abbildung 3-44

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-28 Mittelwert QTc, Männlich, 145-192 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	82,06	6,93	92,89	8,36	64,42	6,54
<b>qt1c</b>	441,38	12,15	441,19	11,98	442,39	16,56
<b>qt2c</b>	439,76	14,57	440,37	16,48	438,71	20,85
<b>qt3c</b>	441,40	12,88	440,84	12,42	443,33	17,92

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-41 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Zwischen 0 und 6 Uhr liegt die Herzfrequenz mit Werten zwischen 60 – 70 am niedrigsten. Von 6 bis 8 Uhr steigt die Kurve der Herzfrequenz stark an und erreicht mit im Mittel 100 Schlägen pro Minute um 8 Uhr einen Peak. Im Anschluss kommt es zu einer Verlangsamung der Frequenz auf 90 zwischen 10 und 11 Uhr, um 13 Uhr liegt sie wieder im Bereich von 100 Schlägen in der Minute. Bis 14 Uhr fällt die Kurve erneut auf eine Frequenz um 90 und erreicht im folgenden Anstieg bis 16 Uhr nicht mehr ganz so hohe Werte wie zuvor. Zwischen 16 und 18 Uhr liegt die Herzfrequenz im Bereich von 80 – 90 Schlägen in der Minute und fällt danach kontinuierlich ab.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 82,06 (STD  $\pm$  6,93) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 92,89 (STD  $\pm$  8,36). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 64,42 (STD  $\pm$  6,54).

Die Abbildungen 3-42 - 44 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. Die QTc liegt in allen Kanälen zwischen 430 und 450 ms. In Kanal 1 wurden längere QTc-Zeiten zwischen 440 und 450 ms zwischen 0 und 3 Uhr registriert. Es folgt eine Verkürzung der QTc auf 430 - 440 ms zwischen 5 und 6 Uhr. Bis 7 Uhr steigt die QTc dann wieder auf 440 – 450 ms an, fällt bis 10 Uhr wieder auf 430 – 440 ms und verlängert sich bis 14 Uhr wieder auf vorheriges Niveau. Gegen 16 und 21 Uhr werden noch einmal Mittelwerte im Bereich von 430 – 440 ms gemessen. Um 19 und 23 Uhr liegen die Werte oberhalb von 440 ms. Der Kurvenverlauf ist in den Kanälen 2 und 3 sehr ähnlich.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 441,37 ms (STD  $\pm$  12,15). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 441,19 ms (STD  $\pm$  11,98), für die Nacht von 442,39 ms (STD  $\pm$  16,56).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 439,76 ms (STD  $\pm$  14,57) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc

von 440,37 ms (STD  $\pm$  16,48) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 438,71 ms (STD  $\pm$  20,85).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 441,40 ms (STD  $\pm$  12,88). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 440,84 ms (STD  $\pm$  12,42) gemessen, für die Nacht von 443,33 ms (STD  $\pm$  17,92).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5530 Werte für die Herzfrequenz, 5133 für QTc in Kanal 1, 4039 für die QTc in Kanal 2 und 4775 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-29 Anzahl der 15 s – Intervalle, Männlich, 145-192 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2442	2319	1814	2135
<b>Nacht</b>	1200	1066	806	1005
<b>24 Stunden</b>	5530	5133	4039	4775

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

### 3.2.6.2 Mädchen

95% Konfidenzintervall für MW

Mädchen: 145-192 Monate

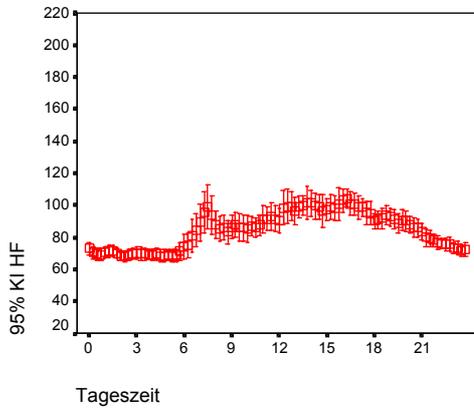


Abbildung 3-45

95% Konfidenzintervall für MW

Mädchen: 145-192 Monate

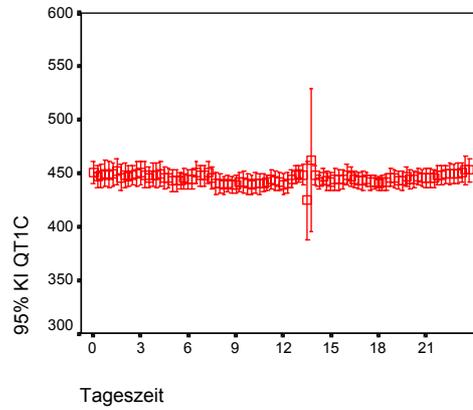


Abbildung 3-46

95% Konfidenzintervall für MW

Mädchen: 145-192 Monate

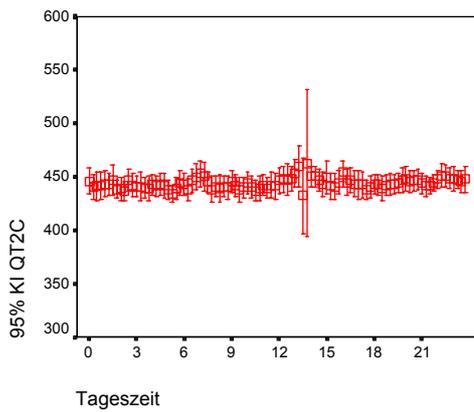


Abbildung 3-47

95% Konfidenzintervall für MW

Mädchen: 145-192 Monate

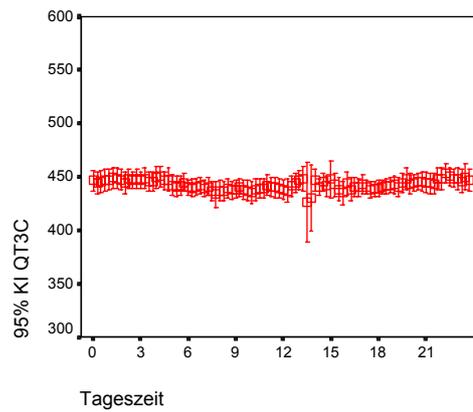


Abbildung 3-48

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-30, Mittelwerte QTc, Weiblich, 145-192 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	84,44	8,19	94,57	10,06	69,75	7,51
<b>qt1c</b>	444,43	16,76	442,56	15,45	448,01	23,52
<b>qt2c</b>	442,02	17,55	443,44	19,19	441,19	21,19
<b>qt3c</b>	442,55	16,55	440,31	16,75	447,11	20,00

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-45 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Zwischen 0 und 6 Uhr liegt die Herzfrequenz bei Werten um 70 Schlägen in der Minute. Dann steigt die Kurve stark an und erreicht zwischen 7 und 8 Uhr ein Maximum mit Frequenzen von 100 im Mittel. Bis 9 Uhr sinkt die Herzfrequenz auf Werte zwischen 80 und 90 Schlägen pro Minute. Von 11 bis 18 Uhr pendelt die Herzfrequenz um 100, wobei gegen 17 Uhr die höchsten Frequenzen zwischen 100 und 110 erreicht werden. Anschließend fällt die Kurve kontinuierlich ab.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 84,44 (STD 8,19) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 94,57 (STD  $\pm$  10,06). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 69,75 (STD  $\pm$  7,51).

Die Abbildungen 3-46 - 48 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. Zwischen 0 und 4 Uhr in der Nacht liegt die QTc in Kanal 1 im Mittel bei 450 ms. Zwischen 4 und 6 verkürzt sich die QTc etwas und liegt um 7 Uhr wieder bei 450 ms. Von 8 bis 13 Uhr liegt die mittlere QTc bei 440 ms, verlängert sich zwischen 13 und 14 Uhr auf vorherige Werte und pendelt dann zwischen 440 und 450 ms mit einem Aufwärtstrend bis 450 ms beginnend um 20 Uhr. Die Kurven der frequenzkorrigierten QTc aus Kanal 2 und 3 verlaufen ähnlich. Allerdings ist in der Kurve von Kanal 3 die zwischenzeitliche Verlängerung der QTc auf 450 ms um 7 Uhr nicht nachvollziehbar.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 444,43 ms (SD  $\pm$  16,76). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 442,56 ms (SD  $\pm$  15,45), für die Nacht von 448,01 ms (SD  $\pm$  23,52).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 442,02 ms (STD  $\pm$  17,55) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 443,44 ms (STD  $\pm$  19,19) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 441,19 ms (STD  $\pm$  21,19).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 442,55 ms (STD  $\pm$  16,55). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 440,31 ms (STD  $\pm$  16,75) gemessen, für die Nacht von 447,11 ms (STD  $\pm$  20,00).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5496 Werte für die Herzfrequenz, 5145 für QTc in Kanal 1, 3823 für die QTc in Kanal 2 und 4807 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-31 Anzahl der 15 s – Intervalle, Weiblich, 145-192 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2465	2290	1661	2107
<b>Nacht</b>	1169	1100	842	1073
<b>24 Stunden</b>	5496	5145	3823	4807

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

Signifikante Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen ergaben sich in dieser Gruppe lediglich für die nächtliche Herzfrequenz, die bei den Jungen im Mittel bei 64,42 und bei den Mädchen bei 69,75 Schlägen lag ( $p = 0,00$ ). Innerhalb der Gruppen unterschied sich bei den männlichen und den weiblichen Probanden die Herzfrequenz tagsüber und nachts signifikant. Die QTc unterschied sich weder zwischen Mädchen und Jungen, noch zwischen Tag und Nacht signifikant.

### 3.2.7 Gruppe 7

Die Gruppe 7 setzte sich aus 4 Jungen und 5 Mädchen im Alter von 193 - 216 Monaten zusammen. Das Gewicht der Jungen lag zwischen 59 und 73 kg, der Mittelwert betrug 62,8 kg (STD 6,81). Die Mädchen wogen zwischen 45 und 72,2 kg, der Mittelwert lag bei 60,8 kg (STD 12,31). Die Mittelwerte liegen im altersentsprechenden Normbereich. Bei der Ableitung des Ruhe EKGs hatten alle Kinder einen Sinusrhythmus. Es ergaben sich folgende Werte:

Tabelle 3-32 Ruhe-EKG Gruppe 7

	HF		QT		QTc	
	m	w	m	w	m	w
<b>Mittelwert</b>	76	85	0,34	0,35	0,39	0,41
<b>Minimum</b>	60	74	0,32	0,33	0,34	0,39
<b>Maximum</b>	97	96	0,37	0,37	0,41	0,42
<b>Standardabweichung</b>	15,72	9,88	0,02	0,02	0,03	0,01

HF: Schläge/min, QT und QTc: s

Die Werte liegen im altersentsprechenden Normbereich.

### 3.2.7.1 Jungen

95% Konfidenzintervall für MW

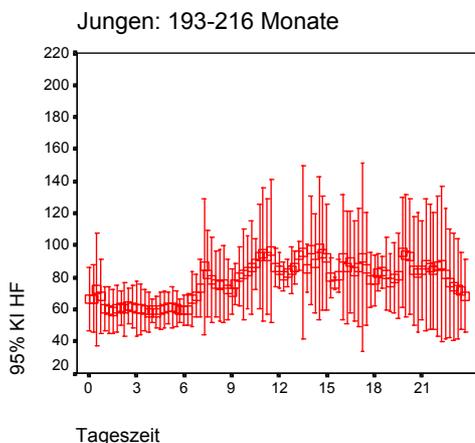


Abbildung 3-49

95% Konfidenzintervall für MW

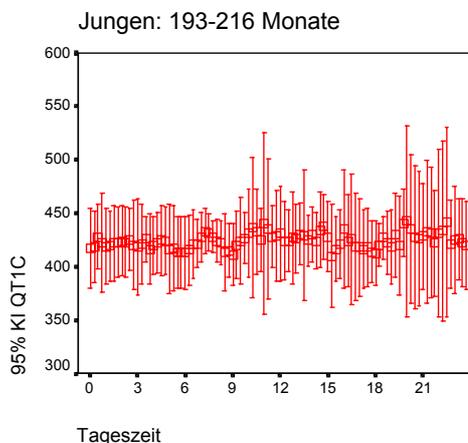


Abbildung 3-50

95% Konfidenzintervall für MW

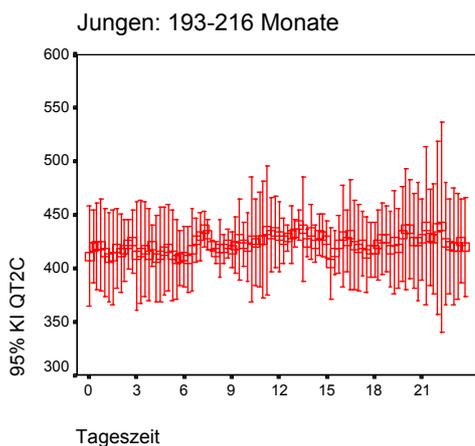


Abbildung 3-51

95% Konfidenzintervall für MW

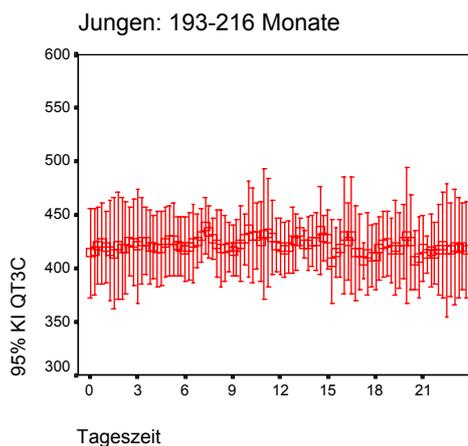


Abbildung 3-52

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-33 Mittelwerte QTc, Männlich, 193-216 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	77,43	7,13	85,70	11,58	61,55	9,37
<b>qt1c</b>	423,99	21,18	425,40	20,31	421,53	20,94
<b>qt2c</b>	422,37	17,36	424,93	15,22	415,39	24,51
<b>qt3c</b>	421,43	20,17	422,17	18,11	420,04	24,39

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-49 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Von 1 Uhr bis 6 Uhr liegt die Herzfrequenz um 60 Schläge in der Minute. Zwischen 7 und 8 Uhr steigt die Kurve auf Frequenzen von 80 - 90, fällt dann bis 9 Uhr nochmals auf 70 – 80 und erreicht gegen 11 Uhr Werte zwischen 90 und 100 Schlägen in der Minute. Der weitere Kurvenverlauf ist wellenförmig mit Maxima in diesem Bereich bei 14, 17 und 20 Uhr. Die tiefsten Punkte im Kurvenverlauf präsentieren sich gegen 12, 16 und 19 Uhr.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 77,43 (STD 7,13) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 85,70 (STD  $\pm$  11,58). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 61,55 (STD  $\pm$  9,37).

Die Abbildungen 3-50 - 52 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. In Kanal 1 und 2 liegt die QTc im Bereich von 410 – 440 ms, wobei zwischen 0 und 6 Uhr, sowie gegen 8. 15 und 17 Uhr, die Werte an der unteren Grenze dieses Bereichs liegen. Maxima finden sich gegen 7, 10, 14 und 20 Uhr. In Kanal 3 liegt der Schwankungsbereich zwischen 430 und 460 ms. Die längste QTc findet sich zwischen 6 und 7 Uhr, sowie zwischen 15 und 16 Uhr.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 423,99 ms (STD  $\pm$  21,18). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 425,40 ms (STD  $\pm$  20,31), für die Nacht von 421,53 ms (STD  $\pm$  20,94).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 422,37 ms (STD  $\pm$  17,36) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 424,93 ms (STD  $\pm$  15,22) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 415,39 ms (STD  $\pm$  24,51).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 421,43 ms (STD  $\pm$  20,17). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 422,17 ms (STD  $\pm$  18,11) gemessen, für die Nacht von 420,04 ms (STD  $\pm$  24,39).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5717 Werte für die Herzfrequenz, 5050 für QTc in Kanal 1, 4944 für die QTc in Kanal 2 und 5405 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf den Tag bzw. die Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-34 Anzahl der 15 s – Intervalle, Männlich, 193-216 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2597	2289	2226	2403
<b>Nacht</b>	1200	1097	1016	1170
<b>24 Stunden</b>	5717	5050	4944	5405

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

### 3.2.7.2 Mädchen

95% Konfidenzintervall für MW

Mädchen: 193-216 Monate

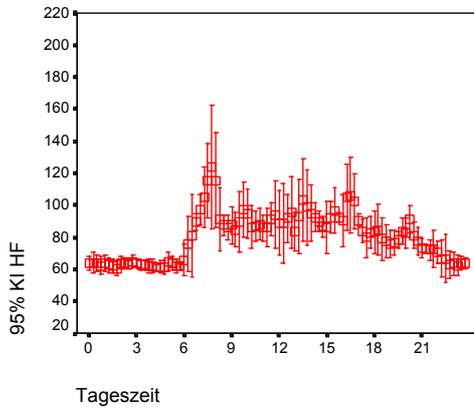


Abbildung 3-53

95% Konfidenzintervall für MW

Mädchen: 193-216 Monate

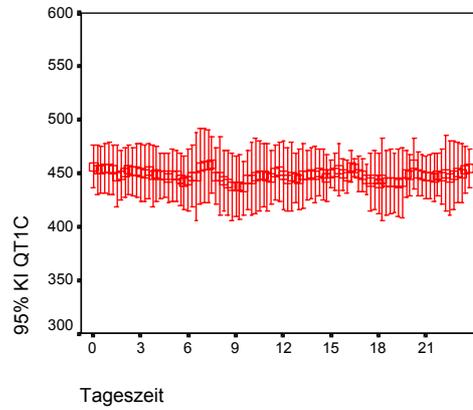


Abbildung 3-54

95% Konfidenzintervall für MW

Mädchen: 193-216 Monate

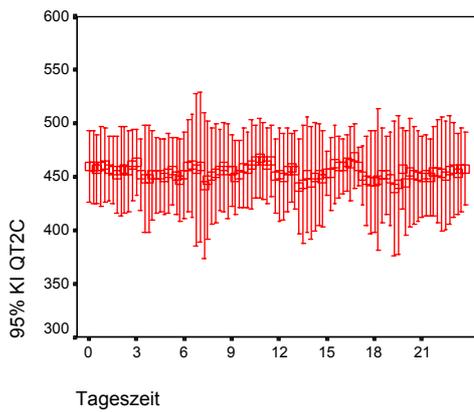


Abbildung 3-55

95% Konfidenzintervall für MW

Mädchen: 193-216 Monate

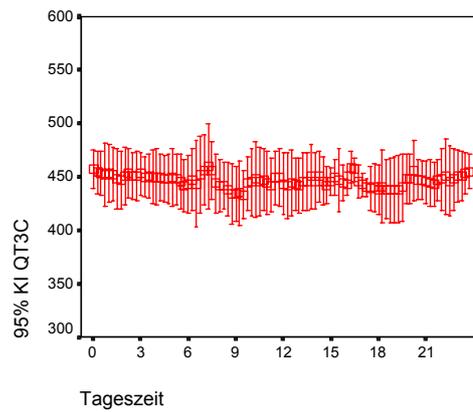


Abbildung 3-56

HF: Schläge/min, QTc: ms, Tageszeit: Stunden

Tabelle 3-35 Mittelwerte QTc, Weiblich, 193-216 Monate

	Gesamt		Tag		Nacht	
	MW	STD	MW	STD	MW	STD
<b>HF</b>	79,90	2,01	89,22	4,55	62,80	1,40
<b>qt1c</b>	448,13	18,81	445,99	19,40	450,96	19,09
<b>qt2c</b>	453,85	29,41	453,48	29,76	455,19	28,75
<b>qt3c</b>	446,59	17,78	443,40	17,83	451,05	18,32

HF: Schläge/min, QTc: ms

Abbildung 3-53 stellt die Schwankungen der Herzfrequenz über 24 Stunden dar. Zwischen 23 und 5 Uhr liegt die Herzfrequenz bei 60 – 70 Schlägen in der Minute. Innerhalb von 2 Stunden steigt sie auf 120 an und fällt bis 8 Uhr ab und pendelt zwischen 80 und 100 Schlägen pro Minute. Peaks mit einer Frequenz von mehr als 100 finden sich um ca. 13 und 16 Uhr. Anschließend sinkt die Herzfrequenz, wobei die Kurve gegen 20 Uhr nochmals einen leichten Anstieg bis zu einer Frequenz von 90 anzeigt.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen lag die mittlere Herzfrequenz bei 79,90 (STD 2,01) Schlägen pro Minute. Es ergab sich ein Mittelwert für den Tagesverlauf von 89,22 (STD  $\pm$  4,55). Nachts lag die Herzfrequenz im Mittel bei 62,80 (STD  $\pm$  1,40).

Die Abbildungen 3-54 - 56 zeigen die Schwankungen der QTc über 24 Stunden in allen 3 Kanälen. Der Kurvenverlauf gestaltet sich in allen 3 Kanälen ähnlich. Dabei liegt die QTc in Kanal 1 und 3 im Mittel zwischen 430 und 460 ms, in Kanal 2 liegt sie mit Werten zwischen 440 und 470 ms etwas höher. Die längsten QTc Werte finden sich in Kanal 1 um 7 und um 16 Uhr. Die kürzesten Mittelwerte finden sich zwischen 8 und 9 Uhr, sowie zwischen 17 und 20 Uhr, wobei die Kurve am morgen einen etwas stärkeren Abfall zeigt. In der Zeit von 23 bis 4 Uhr liegt die QTc bei 450 ms. In Kanal 2 sind die höchsten Ausschläge der Kurve gegen 7, 11 und 16 Uhr erkennbar. Sie liegen zwischen 460 und 470 ms. Gegen 8, 14 und 19 Uhr werden die kürzesten QTc-Zeiten gemessen. Kanal 3 zeigt einen Kurvenverlauf mit Maxima gegen 7, 16 und 20 Uhr. Die Minima liegen bei 9 Uhr und etwas weniger ausgeprägt zwischen 17 und 19 Uhr. Zwischen 23 und 4 Uhr ist die QTc mit über 450 ms im Mittel vergleichsweise lang.

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 1 448,13 ms (STD  $\pm$  18,81). Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc von 445,99 ms (STD  $\pm$  19,40), für die Nacht von 450,96 ms (STD  $\pm$  19,09).

In Kanal 2 wurde über 24 Stunden ein Gesamt-Mittelwert für die QTc von 453,85 ms (STD  $\pm$  29,41) gemessen. Für den Tag ergab sich eine mittlere QTc

von 453,48 ms (STD  $\pm$  29,76) in Kanal 2. In der Nacht lag die QTc bei 455,19 ms (STD  $\pm$  28,75).

Der Mittelwert der QTc über 24 Stunden betrug in Kanal 3 446,59 ms (STD  $\pm$  17,78). Für den Tag wurde eine mittlere QTc von 443,40 ms (STD  $\pm$  17,83) gemessen, für die Nacht von 451,05 ms (STD  $\pm$  18,32).

Alle abgeleiteten EKGs konnten in die Statistik einbezogen werden. Im Mittel wurden in dieser Gruppe pro EKG 5601 Werte für die Herzfrequenz, 5528 für QTc in Kanal 1, 4891 für die QTc in Kanal 2 und 5392 Werte für die QTc in Kanal 3 bestimmt. Wie viele Messungen davon auf Tag bzw. Nacht entfielen, kann untenstehender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 3-36 Anzahl der 15 s – Intervalle, Weiblich, 193-216 Monate**

	<b>Herzfrequenz</b>	<b>QT1c</b>	<b>QT2c</b>	<b>QT3c</b>
<b>Tag</b>	2605	2555	2141	2471
<b>Nacht</b>	1199	1194	1171	1189
<b>24 Stunden</b>	5601	5528	4891	5392

Alle in der Tabelle aufgeführten Werte sind Mittelwerte

Die Differenz zu der Gesamtzahl ist in der Definition von Tag (9-19 Uhr) und Nacht (0-5 Uhr) begründet.

In dieser Gruppe fanden sich weder für die Herzfrequenz noch für die QTc signifikante Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen. Lediglich die Herzfrequenz war bei den Mädchen tagsüber signifikant höher als nachts ( $p = 0,0004$ ).

### 3.3 Zusammenschau der Ergebnisse

Tabelle 3-37 QTc-Vergleich

Gruppe	Alter (Monate)	n	Geschlecht	QTc Tag (ms)	STD	QTc Nacht (ms)	STD
1	6-12	5	m	440,4	7,2	440,9	13,4
		3	w	442,5	20,2	452,5	16,1
2	13-36	6	m	443,6	18,5	442,4	18,6
		8	w	441,5	12,8	440,4	12,5
3	37-60	19	m	430,8	18,1	424,0	22,3
		13	w	433,5	13,2	431,7	14,2
4	61-96	30	m	437,4	15,1	439,3	18,1
		43	w	437,1	15,1	431,7	51,1
5	97-144	57	m	439,9	15,1	445,2	21,0
		34	w	439,7	12,8	442,3	21,5
6	145-192	32	m	440,8	12,7	441,5	17,5
		23	w	442,1	14,5	445,4	20,4
7	193-216	4	m	424,2	17,4	419,0	22,9
		5	w	447,6	22,1	452,4	21,4

QTc gemittelt aus 3 Kanälen, STD = Standardabweichung

Wie diese Tabelle noch einmal auf einen Blick veranschaulicht, sind die Unterschiede in der QTc zwischen Jungen und Mädchen nur sehr gering. Es lässt sich kein eindeutiger Trend zu längeren QTc-Zeiten in der einen oder anderen Gruppe erkennen. Auch in Gruppe 7, wo die Differenz zunächst recht groß erscheint, ist der Unterschied wie in allen anderen Gruppen, nicht signifikant. Bei den Mädchen in Gruppe 4 fällt die Standardabweichung von 51,5 in der Nacht auf. In keiner anderen Gruppe werden vergleichbare Werte gefunden.

Der Duncan-Test lieferte auf dem Niveau von  $p = 0,05$  Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Daher erfolgte eine differenziertere Austestung unter Berücksichtigung des Geschlechts, sowie der Unterscheidung von Tag und Nacht. Bei den Jungen ist die QTc der Probanden aus Gruppe 7 signifikant kürzer, als in den anderen Altersgruppen. Dies gilt für den Tag, die Nacht und die gesamten 24 Stunden. Auch für andere Gruppen

zeigten sich Unterschiede im Duncan-Test. Die Gruppe der weiblichen Probanden hingegen war homogen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die QTc bei Kindern in einem engen Bereich konstant gehalten wird.

**Tabelle 3-38 HF-Vergleich**

Gruppe	Alter (Monate)	n	Geschlecht	HF Tag (Schläge/min)	STD	HF Nacht (Schläge/min)	STD
1	6-12	5	m	128,2	16,0	97,1	19,8
		3	w	114,9	33,8	102,5	24,0
2	13-36	6	m	105,9	21,5	80,5	14,9
		8	w	123,1	8,9	93,0	9,3
3	37-60	19	m	110,1	13,7	78,7	10,7
		13	w	119,3	8,7	88,9	9,3
4	61-96	30	m	98,5	14,2	71,9	9,4
		43	w	105,4	10,3	76,2	7,9
5	97-144	57	m	93,3	11,2	68,5	8,6
		34	w	95,4	11,4	70,9	7,6
6	145-192	32	m	92,9	8,4	64,4	6,5
		23	w	94,6	10,1	69,7	7,5
7	193-216	4	m	85,7	11,6	61,6	9,4
		5	w	89,2	4,6	62,8	1,4

STD = Standardabweichung

Diese Tabelle zeigt zusammenfassend die Unterschiede der Herzfrequenz zwischen Jungen und Mädchen in den verschiedenen Altersklassen zwischen Tag und Nacht. Hier zeigen sich wie oben aufgeführt, häufiger signifikante Unterschiede sowohl zwischen Tag und Nacht, als auch zwischen männlichen und weiblichen Probanden.

## 4 Diskussion

Langzeit-EKGs wurden in der Vergangenheit vor allem zur Detektion von Herzrhythmusstörungen und Reizleitungsstörungen eingesetzt. Messungen der einzelnen Abschnitte des EKGs waren bislang technisch sehr aufwendig. Für diese Fragestellung stand nur das Ruhe-EKG, mit Durchführung unter standardisierten und reproduzierbaren Bedingungen zur Verfügung. Mögliche zirkadiane Veränderungen klinisch wichtiger Parameter wie der Herzfrequenz oder der QTc waren so nur eingeschränkt beurteilbar. Insgesamt wurden nur sehr wenige Langzeit-EKG-Studien an gesunden Kindern durchgeführt. Die am häufigsten im Hinblick auf die QTc untersuchte Altersgruppe sind Neugeborene und Säuglinge (39), was vor allem auf den möglichen Zusammenhang zwischen QTc und SIDS zurückzuführen ist (47; 42; 41). Keine der bislang durchgeführten Studien lässt die Definition von Normwerten für die frequenzkorrigierte QT-Zeit im Langzeit-EKG zu.

### 4.1 Methode

In dieser Studie sind ausschließlich gesunde Kinder untersucht worden. Kinder mit nicht akzidentellen Herzgeräuschen, pathologischem Ruhe-EKG, chronischen oder akuten Erkrankungen wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Jegliche Einnahme von Medikamenten führte ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Somit wurde vermieden, dass ein möglicher QTc verlängernder Effekt von Medikamenten in die Bewertung eingeht und die Normwerte verfälscht. Die Größe der Jungen und Mädchen und -soweit bestimmt- auch das Gewicht und der Body Mass Index (BMI), lagen innerhalb der 3. und der 97. Perzentile der entsprechenden Altersklasse.

Damit wurden die Grundvoraussetzungen für eine objektive Beurteilung der bestimmten Parameter geschaffen.

Die Gesamtprobandenzahl von 282 Kindern ist, nach unserem Kenntnisstand, in keiner anderen Studie vergleichbar hoch. Allerdings ist die Teilnehmerzahl in den Altersgruppen bis 3 Jahre, sowie zwischen 16 - 18 Jahren nicht hoch genug, um relevante Aussagen zu treffen. Hier lässt sich höchstens ein Trend

ableiten. Eine Studie mit der gleichen Zielsetzung bei Neugeborenen ist in Arbeit. Für Jugendliche nach der Pubertät, also für die 16 - 18 jährigen, gelten die gleichen Normwerte, wie für Erwachsene (17).

Die digitale Speicherung und Bearbeitung der Daten ermöglicht eine sehr viel genauere Analyse der EKGs, als sie bei der Aufzeichnung mit Kassettengeräten möglich ist. Dabei besteht aufgrund von Variationen in der Laufgeschwindigkeit von Kassetten und konsekutiver Produktion von Artefakten, eine mögliche Fehlerquelle.

Die Auswertung aller Langzeit-EKGs erfolgte mit der gleichen Software. Unterschiede in den Programmversionen, wie sie durch Weiterentwicklung der Software natürlich auftreten, hatten so keinen Einfluss auf die Datenermittlung. Die technisch mögliche beat-to-beat-Analyse der QTc wurde zum einen aufgrund der hohen Fehleranfälligkeit, zum anderen aus Gründen der Praktikabilität nicht durchgeführt. Trotz der technisierten Artefakterkennung hätte die Analyse nochmals manuell redigiert werden müssen, was bei den hohen kindlichen Herzfrequenzen und bis zu 150000 Schlägen am Tag ein immenser Aufwand gewesen wäre. Bei der Mittelung der Werte über 15 Sekunden, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, war eine manuelle Korrektur der Computeranalyse möglich. Da sie aber selten notwendig war, ist sie als Fehlerquelle nur von untergeordneter Bedeutung. Das verwendete Programm bietet die Möglichkeit, die einzelnen Ableitungen unabhängig von einander auszuwerten und sehr störungsreiche Ableitungen aus der Wertung herauszunehmen. Dies ist von Bedeutung, da die automatische Erkennung des Beginns des QRS-Komplexes im Langzeit-EKG sehr schwierig ist. Selbst bei guter Übereinstimmung der digitalen Aufnahmen, kann das Verwenden mehrerer Ableitungen zur Erkennung eines QRS-Beginns zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Die ist zum Beispiel dann der Fall, wenn eine Ableitung sehr viele Artefakte enthält. Das Risiko aufgrund dessen ein insgesamt verfälschtes Ergebnis zu erhalten, konnte durch die Selektion der entsprechenden Kanäle minimiert werden.

Seit Jahrzehnten wird diskutiert, nach welcher Formel die QT-Zeit sinnvoller Weise korrigiert werden sollte. In unendlich vielen Veröffentlichungen wurden die verschiedensten Vorschläge gemacht, wobei die meisten Untersuchungen bezüglich der Qualität von Korrekturformeln, bei Erwachsenen durchgeführt (38; 27) wurden. Sie lassen Rückschlüsse auf die Anwendbarkeit bei Kindern nur eingeschränkt zu. Wurden Kinder in die Studie mit einbezogen, fand häufig keine Unterteilung in verschiedenen Altersgruppen statt (30). Die Mehrzahl der veröffentlichten Studien verwendet für die Frequenzkorrektur der QT-Zeit die Formel nach Bazett. Trotz der bekannten Einschränkungen (27; 32; 4) hat sie sich, nicht zuletzt aufgrund ihrer einfachen Anwendung, auch im klinischen Alltag durchgesetzt. Eine akzeptable Alternative zur Bazett-Formel wurde bislang nicht gefunden. Um die Ergebnisse dieser Studie möglichst vergleichbar und praxisrelevant zu präsentieren, wurde die QT auch hier nach Bazett korrigiert.

#### **4.2 Vergleich mit den Daten in der Literatur**

Davignon et al. publizierten 1979 die Ergebnisse einer Studie an 2141 gesunden Kindern (7). Die Routine-EKGs wurden mit Hilfe eines Computerprogramms analysiert und falls notwendig manuell korrigiert. Die erstellten Normwerte gelten nach wie vor als Standard, allerdings wurden weder für die Herzfrequenz, noch für die QT-Dauer getrennte Werte für Jungen und Mädchen aufgelistet. Daher sind diesbezüglich keine Aussagen über Geschlechtsunterschiede möglich. Alle Werte, die zwischen der zweiten und der 98sten Perzentile lagen, wurden als normwertig definiert.

Da wir die Einteilung in die verschiedenen Altersklassen von Davignon et al. übernommen haben, können die Ergebnisse gut miteinander verglichen werden. Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Probanden unserer Studie liegen die maximale und die minimale Herzfrequenz innerhalb der zweiten und der 98sten Perzentile und sind somit normwertig. Die QT-Dauer wurde bei Davignon in Ableitung V5 gemessen. Die Dauer des QT-Intervalls nahm mit steigendem Alter zu. Die von uns in Ableitung II nach Einthoven gemessene QT-Dauer liegt bei Jungen und Mädchen ebenfalls im

Bereich des Normalen, d.h. zwischen der zweiten und der 98sten Perzentile. Die von Davignon et al. aufgestellte obere Grenze für die QTc nach Bazett liegt bei 0,48 s (98%). Diese wurde im Ruhe-EKG von keinem unserer Probanden überschritten. Die Übereinstimmungen zeigen, dass die von uns ausgewählten Probanden eine repräsentative Stichprobe darstellen.

Pearl untersuchte 1996 781 gesunde Kinder im Alter von 10 - 18 Jahren (32). Ziel seiner Studie war es, mögliche Einflüsse von Alter, Geschlecht und Herzfrequenz auf die QTc bei Kindern zu erkennen. Die QTc wurde nach Bazett berechnet, zugrunde gelegt wurden –wie in unserer Studie– Messungen aus Ableitung II nach Einthoven. Pearl fand eine längere QT-Dauer mit zunehmendem Alter und bestätigte damit die Erkenntnisse von Davignon et al. Darüber hinaus demonstrierte er eine Verkürzung der frequenzkorrigierten QT mit steigendem Alter. Im Alter von 10 bis 13 Jahren unterschied sich die QTc bei Jungen und Mädchen nicht. Ab dem 14. Lebensjahr war die QTc bei Mädchen signifikant länger als bei Jungen. Mit zunehmender Herzfrequenz nahm auch die Dauer der frequenzkorrigierten QT zu.

Vorteil dieser Studie ist die große Fallzahl. Den Unterschied zwischen Jungen und Mädchen in der QTc im Ruhe-EKG konnten wir nicht bestätigen. Möglicherweise ist die Anzahl der Probanden in den entsprechenden Altersgruppen unserer Studie zu gering. Allerdings konnte eine weitere große Studie (36) die Unterschiede in der QTc bei Jungen und Mädchen nicht bestätigen.

Wie erwähnt gibt es nur wenige Langzeit-EKG-Studien an gesunden Kindern. In den 1980er Jahren wurden verschiedene Studien durchgeführt (37). Ziel war es, die maximale und die minimale Herzfrequenz zu bestimmen, sowie die Anzahl supraventrikulärer und ventrikulärer Extrasystolen zu quantifizieren. Weitere Rhythmusanalysen gaben Auskunft über die Dauer und Häufigkeit von AV-Blockierungen oder Ersatzrhythmen. Nur eine dieser Studien, nämlich die von Romano et al., hat darüber hinaus die QTc untersucht (37).

Die Untersuchung der Herzfrequenz im Tagesverlauf ergab in unserer Studie unterschiedliche Frequenzen für Tag und Nacht. Wie erwartet war die Herzfrequenz nachts niedriger als am Tag. Dies gilt für jede Altersgruppe, sowie für Jungen und Mädchen gleichermaßen. Darüber hinaus wurde bei Mädchen eine im Mittel höhere Herzfrequenz beobachtet als bei Jungen. Insgesamt nimmt die Herzfrequenz mit zunehmendem Alter ab. Die Ergebnisse entsprechen damit denen, die in der Literatur bereits angegeben wurden.

1980 stellten Scott et al. (43) die Resultate einer Langzeit-EKG-Studie an 131 gesunden Jungen vor. Die Kinder waren zwischen 10 und 13 Jahre alt. Die abgeleiteten EKGs wurden auf Magnetbänder aufgezeichnet und automatisch ausgewertet. Als pathologisch bewertete Abschnitte wurden ausgedruckt und überprüft. Die Herzfrequenz wurde in 30 Minuten Intervallen bestimmt. Die höchsten Frequenzen des Tags variierten von 100 bis 200, die niedrigsten von 45 bis 80 Schlägen pro Minute. Nachts ergaben sich Werte von maximal 60 - 110, bzw. 30 – 70 Schlägen in der Minute. Vorteile dieser Studie sind neben der großen Probandenzahl, die enge Altersgrenze, sowie die Tatsache, dass die Gruppe nur aus Jungen besteht. Deutlich wird auch hier der Unterschied zwischen der Herzfrequenz am Tag und in der Nacht, wie wir ihn ebenfalls beobachten konnten. Die minimalen und maximalen Werte für die Herzfrequenz liegen in unserer Untersuchung in ähnlichem Bereich.

Eine Studie von Southall et al. (44) aus dem Jahr 1981 untersucht 92 gesunde Kinder im Alter von 7 – 11 Jahren. Die Langzeit-EKGs wurden mittels Bandgerät aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgte automatisch und wurde manuell redigiert. Die Herzfrequenz wurde anhand von Ausdrucken der EKGs über 3, 5 und 9 Schläge gemessen. Es fand sich eine mittlere maximale Herzfrequenz über 9 Schläge von  $164 \pm 17$ . Die mittlere minimale Frequenz über 9 Schläge lag bei  $56 \pm 6$ , über 3 Schläge bei  $49 \pm 6$ . Eine weitere Einteilung in Gruppen nach Alter oder Geschlecht wurde nicht vorgenommen, so dass diese Studie im Hinblick auf Normwerte keine Aussage zu treffen vermag.

Lindinger und Hoffmann veröffentlichten 1984 die Ergebnisse einer Studie (24), in der sie bei 100 herzgesunden Kindern zwischen 6 und 14 Jahren, Langzeit-

EKGs abgeleitet und ausgewertet hatten. In dieser Studie erfolgte keine Unterteilung der Probanden nach Alter oder nach Geschlecht, was die Aussagekraft sicher limitiert. Auch Tag und Nacht wurden bei der Auswertung nicht unterschieden. Die Aufzeichnung der EKGs erfolgte mittels Bandgerät mit zwei Kanälen. Es ergab sich eine minimale Herzfrequenz von 36 - 79 Schlägen / Minute und eine maximale Frequenz von 96 - 176 Schlägen / Minute. Langsame Frequenzen wurden besonders nachts beobachtet, was sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen und auch unserer Studie vereinbaren lässt.

Eine weitere Studie von Dickinson und Scott (8) aus dem Jahr 1984 untersuchte 100 gesunde, 14 -16 Jahre alte Jungen. Es wurde die maximale und die minimale Herzfrequenz im Wachzustand, sowie während des Schlafs bestimmt. Es wurde die gleiche Technik wie in ihrer Studie aus dem Jahr 1980 verwendet. Tagsüber fanden sich Frequenzen zwischen minimal 45 bis maximal 200 Schlägen pro Minute unter körperlicher Belastung. Nachts wurden Werte zwischen 23 und 95 Schlägen in der Minute gemessen. Auch hier lassen sich die beschriebenen Differenzen zwischen Tag und Nacht beobachten.

Im Jahr 1987 veröffentlichten Nagashima et al. (31) ihre Untersuchungen an 360 gesunden Kindern. Die Studienpopulation wurde in fünf Gruppen unterteilt: 63 Neugeborene am ersten Lebenstag (A), 50 Kinder im Alter von 1 - 11 Monaten (B), 53 Kinder von 4 - 6 Jahren (C), 97 Kinder von 9 - 12 Jahren (D) und eine Gruppe von 97 Kindern im Alter von 13 - 15 Jahren (E). Es wurden 1- oder 2-Kanal-Geräte zur Aufzeichnung der Langzeit-EKGs auf Kassetten benutzt. Die Auswertung erfolgte automatisch und wurde in Zweifelsfällen von einem der Autoren überprüft. Die Herzfrequenz wurde bei jedem Kind über sechs aufeinander folgende Schläge gemessen. Die maximalen Frequenzen wurden tagsüber, besonders während körperlicher Anstrengung oder beim Schreien gemessen. Die niedrigsten Herzfrequenzen wurden nachts gemessen. Die Minima und Maxima im ersten Lebensjahr unterschieden sich nicht signifikant von einander, wohl aber von denen der anderen Gruppen. Die mittlere minimale Herzfrequenz sank mit zunehmendem Alter. Im Einzelnen ergaben sich folgende Werte: Gruppe A zeigte eine maximale Herzfrequenz

von 240 (MW  $189 \pm 15$ ), eine minimale Frequenz von 70 (MW  $96 \pm 15$ ), in Gruppe B ergaben sich Werte von 250 (MW  $191 \pm 20$ ), bzw. 70 ( $97 \pm 14$ ). In Gruppe C wurden Frequenzen von 195 (MW  $156 \pm 17$ ) und 46 (MW  $67 \pm 9$ ) gemessen, in Gruppe D 196 (MW  $158 \pm 16$ ), bzw. 40 (MW  $56 \pm 7$ ) und in Gruppe E 192 (MW  $159 \pm 18$ ) sowie 41 (MW  $51 \pm 6$ ). Jungen und Mädchen wurden nicht unterschieden. Aufgrund der unterschiedlichen Gruppeneinteilung, sowie der fehlenden Unterscheidung zwischen männlich und weiblich, ist die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit denen unserer Studie eingeschränkt. Ein genauer Vergleich der oben angeführten Minima, Maxima, bzw. Mittelwerte mit den unseren ist nicht möglich. Übereinstimmend sind die Tendenz zu niedrigeren Frequenzen in höherem Alter, sowie die Differenz zwischen Tag und Nacht.

Von Bernuth et al. (48) untersuchten 1989 insgesamt 141 gesunde Kinder mit einem Alter zwischen einem Monat und 14 Jahren. Es erfolgte eine Unterteilung in 4 Gruppen: Säuglinge, unterteilt in Altersgruppen von 1 - 5 Monate und 6 - 12 Monate, Kleinkinder von 1 - 5 Jahren und Schulkinder (6 - 14 Jahre). Eine Aufstellung, wie viele Jungen und Mädchen jeweils in den einzelnen Gruppen vertreten sind, wurde zwar gemacht, eine geschlechtsspezifische Auswertung ist jedoch nicht erfolgt. Die 2-Kanal-EKGs wurden in dieser Untersuchung auf Magnetbänder aufgenommen und sowohl visuell als auch automatisch ausgewertet. Bei den Säuglingen wurde die Herzfrequenz vom Computer über 32 Sekunden gemittelt, diejenige der Klein- und Schulkinder manuell über 9 RR-Intervalle. Bei den über 32 Sekunden gemittelten Frequenzen wurden aufgrund der häufig nur wenige Sekunden andauernden Bradykardien, zu hohe minimale Frequenzen ermittelt. Aus diesem Grund hat man für die Säuglinge zusätzlich auch absolut niedrigste, über 9 RR-Intervalle berechnete Frequenzen angegeben. Für die 6 - 12 Monate alten Kinder, entsprechend Gruppe 1 in unserer Studie, wurden maximale Frequenzen von  $187 \pm 19$  und minimale Frequenzen von  $101 \pm 15$  bestimmt. Der absolut niedrigste Wert war 63. Die maximale bzw. minimale Herzfrequenz bei Kleinkindern betrug  $177 \pm 17$  bzw.  $66 \pm 10$  und bei Schulkindern  $158 \pm 24$  bzw.  $54 \pm 6$ . Im Schlaf fand sich für Säuglinge (6 - 12 Monate) eine mittlere Herzfrequenz von  $113 \pm 12$ , für

Kleinkinder von  $88 \pm 12$  und für Schulkinder von  $68 \pm 8$ . Diese Werte wurden von Gutheil in „EKG im Kindes- und Jugendalter“ als Normwerte zitiert.

Die Vergleichbarkeit dieser Werte mit den unseren, ist schon aufgrund der divergierenden Methodik eingeschränkt. Neben der unterschiedlichen Zuteilung in Altersgruppen spielen auch die verschiedenartige Platzierung der Elektroden, die Nutzung anderer Speichermedien und Auswertungssoftware eine Rolle. Die Zusammenfassung von Jungen und Mädchen in eine Gruppe erscheint nach heutigem Kenntnisstand nicht sinnvoll, da sich in der Herzfrequenz signifikante Unterschiede zeigen. Die für Klein- und Schulkinder bestimmten Werte sind außerdem auch aufgrund der sehr unterschiedlichen Altergrenzen unserer Studie nicht vergleichbar. Übereinstimmend ist die Tendenz zu langsameren Frequenzen mit steigendem Alter.

Insgesamt lassen die vielen Gemeinsamkeiten zwischen den bereits veröffentlichten Studienergebnissen und den unseren darauf schließen, dass zum einen eine repräsentative Stichprobe von Probanden und zum anderen eine sinnvolle Methode gewählt wurde.

Auch wenn die aufgeführten Studien aufgrund der genannten methodischen Einschränkungen keine als allgemeingültig anzusehenden Normwerte ergeben haben, so ist dennoch herauszustellen, dass sie die Aufmerksamkeit auf die doch sehr starken Schwankungen der Herzfrequenz im Tagesverlauf gelenkt haben. Sie konnten zeigen, dass wesentlich extremere Frequenzen, die im Ruhe-EKG nicht auffallen, nicht zwingend als pathologisch betrachtet werden müssen, sondern in gewissem Rahmen physiologisch sind.

Die QTc wurde in unserer Untersuchung sowohl über 24 Stunden, als auch gesondert für Tag und Nacht analysiert. Das genaue Verhalten der QTc in Relation zu Herzfrequenz und Tageszeit, wie es z.B. von Molnar et al. (28) untersucht wurde, ist nicht im Detail ausgewertet worden. Die Studie ergab lediglich in Gruppe 3 und Gruppe 5 einen signifikanten Unterschied in der QTc zwischen Tag und Nacht ( $p = 0,005$ ). Dieser Unterschied zeigte sich nur bei den männlichen Probanden. Bei den weiblichen Probanden der gleichen Gruppen fiel kein signifikanter Unterschied auf. Zwischen Jungen und Mädchen

trat in keiner der Altersgruppen ein signifikanter Unterschied in der QTc auf. Auffällig ist jedoch, dass die QTc bei Jungen in höherem Alter tendenziell kürzer ist als bei Mädchen (Gruppe 7). Geschlechtsspezifische Differenzen wurden vor allem im Zusammenhang mit Ruhe-EKGs (25; 35; 30; 32; 9; 36), aber auch mit Langzeit-EKGs (28) immer wieder diskutiert. Rautaharju et al. bemerkten, dass der Unterschied am ehesten auf eine Verkürzung der frequenzkorrigierten QT-Zeit bei Jungen nach der Pubertät als auf eine Verlängerung der QTc bei Frauen zurückzuführen sei. Da dieser Unterschied bei der Geburt noch nicht messbar ist (42), sondern sich erst nach der Pubertät manifestiert, werden als mögliche Einflussgröße gonadale Steroide diskutiert (33). Aufgrund der geringen Anzahl der Probanden in der entsprechenden Altersklasse, sowie fehlender Dokumentation der Pubertätsentwicklung, z.B. nach Marshall und Tanner, kann hier lediglich von einer Tendenz gesprochen werden. Um genauere Aussagen treffen zu können, muss ein wesentlich größeres Kollektiv untersucht werden.

Ob die ausgeprägte intraindividuelle Variabilität der QTc, wie Molnar et al. sie bei erwachsenen Frauen beobachteten (28) bei jüngeren Mädchen bereits vorhanden ist, wurde in unserer Studie nicht im Einzelnen überprüft. In Gruppe 4 (61 - 96 Monate), die mit 43 weiblichen Probanden eine für relevante Aussagen ausreichende Größe besitzt, fiel jedoch eine Standardabweichung von  $> 50$  ms für die QTc in der Nacht auf. Diese vergleichsweise große Schwankungsbreite könnte auf eine vermehrte Anfälligkeit für Rhythmusstörungen in diesem Zeitraum hindeuten.

Der Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander ergab bei einem zugrunde gelegten Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  signifikante Unterschiede zwischen den Altersklassen. In der Gruppe 7 der männlichen Probanden war die QTc signifikant kürzer, als bei den Jungen anderer Altersgruppen. Da die Anzahl der Probanden in dieser Gruppe mit vier nur sehr gering ist, bedarf es einer Bestätigung des Ergebnisses durch eine Untersuchung an einem größeren Kollektiv. Eine Aussage bezüglich der Allgemeingültigkeit dieser Beobachtung kann so noch nicht getroffen werden.

Die Werte für die QTc im Ruhe-EKG unterscheiden sich signifikant von denen im Langzeit-EKG. Dies ist vor allem auf die unterschiedlichen Ableitungen und die daraus resultierenden verschiedenen Hauptvektoren zurückzuführen. Die Beobachtung zeigt, dass die QTc auch bei herzgesunden Kindern wesentlich länger sein kann, als das Standard-EKG vermuten lässt. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, spezielle Normwerte für die QTc im 24-Stunden-EKG zu erstellen. Bei zugrunde legen der Normwerte des Ruhe-EKGs würden eigentlich normale Langzeit-EKGs häufig als pathologisch befundet werden, was für den Patienten neben der Verunsicherung überflüssige Therapiemaßnahmen zur Folge haben könnte. Grundsätzlich ist der Vergleich von Daten aus dem Ruhe-EKG mit denen aus Langzeit-EKGs aufgrund unterschiedlicher Ableitungspunkte, sowie der unterschiedlichen Frequenzantwort der verwendeten Geräte fragwürdig (14; 6).

1988 wurden von Romano et al. die Ergebnisse der einzigen uns bekannten Studie veröffentlicht, die neben der Herzfrequenz auch die QT-Intervalle im Langzeit-EKG bei Kindern untersucht hat. Mit dem Ziel, Normwerte für diese Parameter zu definieren, wurden bei 32 gesunden Kindern Langzeit-EKGs abgeleitet. Die Studienpopulation setzte sich aus 20 Jungen und 12 Mädchen im Alter von 6 - 11 Jahren zusammen. Das Aufzeichnungsgerät hatte 2 Kanäle. Die optimalen Ableitungen im Langzeit-EKG wurden nach dem Ruhe-EKG ausgewählt: Die eine Ableitung entsprach der Ableitung im Ruhe-EKG, in der die P-Welle am besten beurteilbar war, die andere entsprach der Ableitung, in der das längste QT-Intervall gemessen worden war. Es wurden für jede Stunde mindestens 16 Sekunden lange EKG-Abschnitte aus den Langzeit-EKGs ausgedruckt. Voraussetzung war eine stabile Herzfrequenz in den vorangegangenen fünf Minuten. Diese Streifen wurden je nach Herzfrequenz in fünf Gruppen unterteilt: HF 61 - 80, 81 - 100, 101 - 120, und > 120 Schläge pro Minute. Es wurden anschließend Mittelwerte sowohl für jede Stunde, als auch für die gesamten 24 Stunden und für Tag und Nacht (23 - 7 Uhr) berechnet. Darüber hinaus wurden Minima und Maxima (über sechs Schläge gemittelt) festgelegt. Die mittlere Herzfrequenz über 24 Stunden war 87 (STD 10) Schläge

/ Minute, am Tag 93 (STD 10) und in der Nacht 74 (STD 11). Die niedrigste gemessene Herzfrequenz lag bei 61 (STD 10), die Höchste bei 160 (STD 20). Das QT-Intervall wurde in den verschiedenen Herzfrequenz-Gruppen in acht konsekutiven Schlägen gemessen und dann ein Mittelwert berechnet. Als QT-Intervall wurde die Strecke vom Beginn der Q-Zacke, bis zum Schnittpunkt der Tangente des terminalen Anteils der T-Welle mit der Isoelektrischen definiert. Die Frequenzkorrektur erfolgte nach Bazett und wurde für jede Gruppe gesondert durchgeführt:

**Tabelle 4-1 QTc im Langzeit-EKG nach Romano et al. (36)**

<b>Herzfrequenz (Schläge/min)</b>	<b>QTc (ms), MW ± STD)</b>
≤ 60	388 ± 8
61-80	388 ± 21
81-100	404 ± 24
101-120	409 ± 19
>120	403 ± 14

Auch in dieser Studie ist die Probandenzahl sehr gering. Darüber hinaus wurde nicht zwischen Jungen und Mädchen unterschieden. Die Herzfrequenz ist erwartungsgemäß am Tag höher als in der Nacht und ist vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie. Die von uns bestimmten QTc-Werte sind in den vergleichbaren Altersgruppen (Gruppe 4 und 5) bei vergleichbaren Frequenzen tendenziell eher länger.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Romano et al. mit den unseren, ist insgesamt aber durch die verschiedenen Methoden der EKG-Aufzeichnung und -Auswertung, sowie der nicht korrespondierenden Gruppeneinteilungen eingeschränkt.

### **4.3 Fazit**

Mit dieser Studie wurden erstmals Normwerte für die frequenzkorrigierte QT-Zeit im pädiatrischen Langzeit-EKG erstellt, die sowohl geschlechtsspezifisch als auch tageszeitbezogen aufgeführt wurden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im 24-h-EKG bei Kindern die QTc in engen Grenzen konstant gehalten wird. Es ergeben sich keine durchgehenden signifikanten Unterschiede zwischen den Tag- und Nacht-Werten. Die QTc bei Mädchen und Jungen unterscheidet sich nicht signifikant. Zwischen den einzelnen Altersgruppen hingegen finden sich signifikante Unterschiede. Dies bestätigt die Notwendigkeit von altersbezogenen Normwerten für die QTc im Langzeit-EKG.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Ahnve S (1985) Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J* 109: 568-74
2. Badilini F (1994) Time and frequency analysis of ST segment displacement in ambulatory ECG recordings. College of Eng and App Scie; Rochester; NY; Doctoral thesis
3. Bazett HC (1920) An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*: 353-70
4. Benatar A and Decraene T (2001) Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart* 86: 199-202
5. Benhorin J, Merri M, Alberti M, Locati E, Moss AJ, Hall WJ and Cui L (1990) Long QT syndrome. New electrocardiographic characteristics. *Circulation* 82: 521-7
6. Christiansen JL, Guccione P and Garson A, Jr. (1996) Difference in QT interval measurement on ambulatory ECG compared with standard ECG. *Pacing Clin Electrophysiol* 19: 1296-303
7. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Mégélas M and Choquette A (1979) Normal ECG Standards for Infants and Children. *Pediatr Cardiol*: 123-131
8. Dickinson DF and Scott O (1984) Ambulatory electrocardiographic monitoring in 100 healthy teenage boys. *Br Heart J* 51: 179-83
9. Eberle T, Hessling G, Ulmer HE and Brockmeier K (1998) Prediction of normal QT intervals in children. *J Electrocardiol* 31 Suppl: 121-5
10. el-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, Steinberg JS, Shumacher D, Blank R and Heymsfield SB (1995) Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol* 75: 956-9
11. Fridericia LS (1920) Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand*: 469-486

12. Fukushige T, Yoshinaga M, Shimago A, Nishi J, Kono Y, Nomura Y, Miyata K, Imamura M, Shibata T, Nagashima M and Niimura I (2002) Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol* 89: 395-8
13. Funck-Brentano C and Jaillon P (1993) Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 72: 17B-22B
14. Garson A, Jr. (1993) How to measure the QT interval--what is normal? *Am J Cardiol* 72: 14B-16B
15. Garson A, Jr. (1998) *Electrocardiography*, Williams & Wilkins, Baltimore
16. Garson A, Jr., Dick M, 2nd, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, van Hare GF, 3rd, Vetter V and Vick GW, 3rd (1993) The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 87: 1866-72
17. Gutheil H (1998) *EKG im Kindes- und Jugendalter. Indikation, Interpretation, klinische Konsequenzen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
18. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A and Shah R (2000) The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 47: 219-33
19. Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Hördt M, Wedekind H, Funke H, Borggrefe M, Assmann G and Breithardt G (1997) QT-Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt* 94: 667-672
20. Hnatkova K and Malik M (1999) "Optimum" formulae for heart rate correction of the QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 1683-7
21. Jervell A and Lange-Nielsen F (1957) Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 54: 59-68
22. Kuschinsky W (1999) *Herz-Kreislauf-Funktion*, Urban&Fischer Verlag, München Stuttgart Jena Lübeck Ulm

23. Lande G, Funck-Brentano C, Ghadanfar M and Escande D (2000) Steady-state versus non-steady-state QT-RR relationships in 24-hour Holter recordings. *Pacing Clin Electrophysiol* 23: 293-302
24. Lindinger A and Hoffmann W (1984) Langzeit-EKG-Befunde bei herzgesunden Kindern. *Pädiatrie und Pädologie*: 59-70
25. Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E and Moss AJ (1989) Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 80: 1301-8
26. Merri M, Moss AJ, Benhorin J, Locati EH, Alberti M and Badilini F (1992) Relation between ventricular repolarization duration and cardiac cycle length during 24-hour Holter recordings. Findings in normal patients and patients with long QT syndrome. *Circulation* 85: 1816-21
27. Molnar J, Weiss J, Zhang F and Rosenthal JE (1996) Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *Am J Cardiol* 78: 920-6
28. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA and Rosenthal JE (1996) Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 27: 76-83
29. Morganroth J, Brozovich FV, McDonald JT and Jacobs RA (1991) Variability of the QT measurement in healthy men, with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia. *Am J Cardiol* 67: 774-6
30. Moss AJ (1993) Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 72: 23B-25B
31. Nagashima M, Matsushima M, Ogawa A, Ohsuga A, Kaneko T, Yazaki T and Okajima M (1987) Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Pediatr Cardiol* 8: 103-8
32. Pearl W (1996) Effects of gender, age, and heart rate on QT intervals in children. *Pediatr Cardiol* 17: 135-6
33. Pham TV and Rosen MR (2002) Sex, hormones, and repolarization. *Cardiovasc Res* 53: 740-51

34. Pidlich J, Pfeffel F, Zwiauer K, Schneider B and Schmidinger H (1997) The effect of weight reduction on the surface electrocardiogram: a prospective trial in obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 1018-23
35. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R and Davignon A (1992) Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 8: 690-5
36. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J and Kors JA (2001) New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 22: 702-11
37. Romano M, Clarizia M, Onofrio E, Caiazzo MR, Adinolfi L, Cuttillo S, Chiariello M and Condorelli M (1988) Heart rate, PR, and QT intervals in normal children: a 24-hour Holter monitoring study. *Clin Cardiol* 11: 839-42
38. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR and Levy D (1992) An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 70: 797-801
39. Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, Salice P, Rosti D, Poggio G and Giorgetti R (1982) The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation* 66: 496-501
40. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM and Crampton RS (1993) Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 88: 782-4
41. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, Richard TA, Berti MR and Bloise R (2000) A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 343: 262-7
42. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, Grancini F, Marni ED, Perticone F, Rosti D and Salice P (1998) Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 338: 1709-14

43. Scott O, Williams GJ and Fiddler GI (1980) Results of 24 hour ambulatory monitoring of electrocardiogram in 131 healthy boys aged 10 to 13 years. *Br Heart J* 44: 304-8
44. Southall DP, Johnston F, Shinebourne EA and Johnston PG (1981) 24-hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children. *Br Heart J* 45: 281-91
45. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J and Schwartz PJ (1997) Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J* 18: 1000-6
46. Stramba-Badiale M, Spagnolo D, Bosi G and Schwartz PJ (1995) Are gender differences in QTc present at birth? MISNES Investigators. Multicenter Italian Study on Neonatal Electrocardiography and Sudden Infant Death Syndrome. *Am J Cardiol* 75: 1277-8
47. Villain E, Levy M, Kachaner J and Garson A, Jr. (1992) Prolonged QT interval in neonates: benign, transient, or prolonged risk of sudden death. *Am Heart J* 124: 194-7
48. von Bernuth G, Toussaint R, Mund C, Rabe P and Timbul K (1989) Herzfrequenz und Herzrhythmus bei gesunden Säuglingen und Kindern. *Klin. Pädiatr.*: 98-103

Ich möchte mich bedanken

- bei Herrn Prof. Dr. med. Vogt für die Überlassung des Themas.
- bei Herrn Dr. med. Thomas Krasemann für seine Unterstützung bei der Durchführung der Studie, sowie seine zahlreichen Anregungen und Ideen bei der Auswertung der Daten.
- bei Herrn Dr. Burkhardtsmaier für die große Hilfe bei der Erstellung der Statistik und für seine unendliche Geduld mir diese zu erklären.
- bei den Mitarbeitern der kinderkardiologischen Ambulanz für die Hilfe bei der Durchführung der Studie und den großartigen moralischen Beistand.
- bei meinen Eltern für ihre Geduld, ihre wertvollen Ratschläge und ihre mentale Unterstützung.
- bei meinen Freunden für ihre fachlichen Ratschläge, das Einbringen ihrer Computerkenntnisse und das Ertragen meiner im Bezug auf diese Arbeit eher schwankenden Stimmungslage.

