

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

**Circadiane Schwankungen der frequenzkorrigierten QT-Zeit
im Langzeit-EKG bei gesunden Kindern**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von Blumenberg, Mary Jasmin
geb. Azhuthanavayalil
aus Chur/ Schweiz

2006

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. A. Hoffmeier

Tag der mündlichen Prüfung:

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: PD Dr. med. A. Hoffmeier

ZUSAMMENFASSUNG

Circadiane Schwankungen der frequenzkorrigierten QT-Zeit im Langzeit-EKG bei gesunden Kindern

Blumenberg, Mary Jasmin

In der pädiatrischen Kardiologie hat die Messung von QT-Zeiten und insbesondere der frequenzkorrigierten QTc-Zeiten im EKG eine besondere Bedeutung, da das Long-QT-Syndrom auch bei Kindern und Jugendlichen vorkommt und wiederholt ein Zusammenhang mit dem plötzlichen Kindstod vermutet wurde. Normwerte fehlen aber weitestgehend. Ebenso besteht Unkenntnis über mögliche Geschlechterunterschiede und Tag/Nacht-Differenzen.

Wir untersuchten 282 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren, verteilt in 7 Altersgruppen, getrennt für beide Geschlechter. Bei allen Probanden wurde ein 3-kanaliges 24-Stunden-EKG abgeleitet. Die EKGs wurden EDV-gestützt ausgewertet, wobei über jeweils 15 Sekunden die Herzfrequenz, die QT- und die frequenzkorrigierte Qtc-Zeit nach Bazett ermittelt wurden. Zuvor wurden Tag (9:00-19:00) und Nachtzeiten (00:00-5:00) definiert. Wir fanden für nahezu alle Probandengruppen erwartungsgemäß signifikante Differenzen bzgl. der Herzfrequenz zwischen Tag und Nacht. Die Ergebnisse der QTc-Messungen ergaben weder bei Jungen noch bei Mädchen signifikante und eindeutige Tag/Nacht-Unterschiede. Die zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenz spiegelte sich somit nicht in den QTc-Zeiten wider. Außerdem konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern oder zwischen den Altersgruppen festgestellt werden.

Auch darf nicht geleugnet werden,
dass wir einem Buch gar manchen
Druckfehler verzeihen, da wir uns durch
seine Entdeckung geschmeichelt fühlen.

Goethe

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Elektrokardiogramm	4
1.1.1	<i>Ableitungssysteme</i>	4
1.1.2	<i>EKG-Kurve</i>	6
1.1.3	<i>QT-Zeit im Ruhe EKG</i>	7
1.1.4	<i>Messung der QT-Zeit</i>	7
1.1.5	<i>Klinische Bedeutung der QT-Zeit</i>	8
1.1.6	<i>Frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc)</i>	8
1.2	Langzeit-EKG	9
1.3	Ziel der Studie	12
2	Material und Methode	13
2.1	Auswahl der Probanden	13
2.2	Anamnese und Klinische Untersuchung	13
2.3	Ruhe-EKG	15
2.3.1	<i>QT-Zeit-Messung</i>	16
2.4	Zulassungskriterien	16
2.5	Gruppeneinteilung	16
2.6	Langzeit-EKG	17
2.6.1	<i>Probandenprotokoll</i>	19
2.6.2	<i>Tag/Nacht-Definition</i>	19
2.6.3	<i>Auswertung der Langzeit-EKGs</i>	19
2.7	Statistische Auswertung	21
2.8	Zulassung der Ethikkommission	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Auswertungsdaten aus dem Ruhe-EKG	22
3.2	Anzahl der 15s-Intervalle im Langzeit-EKG	24
3.3	Ergebnisse aus den Langzeit-EKG-Messungen: Geschlechts- und Tageszeitenvergleich	26

3.3.1	<i>Ergebnisse der Gruppe 1</i>	29
3.3.2	<i>Ergebnisse der Gruppe 2</i>	30
3.3.3	<i>Ergebnisse der Gruppe 3</i>	32
3.3.4	<i>Ergebnisse der Gruppe 4</i>	33
3.3.5	<i>Ergebnisse der Gruppe 5</i>	35
3.3.6	<i>Ergebnisse der Gruppe 6</i>	36
3.3.7	<i>Ergebnisse der Gruppe 7</i>	37
3.4	95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte	39
3.4.1	<i>Gruppe 1</i>	39
3.4.2	<i>Gruppe 2</i>	42
3.4.3	<i>Gruppe 3</i>	45
3.4.4	<i>Gruppe 4</i>	48
3.4.5	<i>Gruppe 5</i>	51
3.4.6	<i>Gruppe 6</i>	53
3.4.7	<i>Gruppe 7</i>	56
4	Diskussion	59
5	Zusammenfassung	71
6	Literaturverzeichnis	72
7	Lebenslauf	78
8	Danksagung	79
9	Anhang	I

1 Einleitung

Seitdem der niederländische Mediziner, Willem Einthoven die Elektrokardiographie eingeführt hat, sind etwa 100 Jahre vergangen.

Heute nimmt die Elektrokardiographie in der kardiologischen Diagnostik einen festen Platz ein.

Der personelle und materielle Aufwand ist gering, so dass sie beliebig oft oder aber über längere Zeitabschnitte durchgeführt werden kann. Die Untersuchung ist nicht invasiv und belastet die Patienten nicht wesentlich [48].

Das Elektrokardiogramm registriert kontinuierlich die Veränderungen der Aktionspotentiale des Herzens, d.h. Depolarisation und Repolarisation der Vorhof- und Ventrikelmuskulatur bei jeder Herzaktion.

Mit der Aufzeichnung der Erregungsbildung und -ausbreitung können unterschiedlichste Informationen über die Aktivität des Herzens gewonnen werden. Erfassbar sind systemische Alterationen, wie zum Beispiel Elektrolytstörungen, Einflüsse von Medikamenten oder Erkrankungen anderer Organe und deren Einflüsse auf das Herz [20].

Weitere Indikations- und Einsatzgebiete liegen im Bereich eigenständiger kardiologischer Erkrankungen, wie Infarkten, Myokarderkrankungen, Lageanomalien, Verletzungen und Rhythmusstörungen [48].

Mit dem EKG können auch hervorragend Reizleitungsstörungen, wie z.B. Repolarisationsstörungen und die zu dieser Erkrankungsgruppe gehörigen Long-QT-Syndrome erfasst werden [6].

Die Schwierigkeiten der EKG-Befundung, nicht zuletzt auch durch mannigfaltige Artefakte bei der Aufzeichnung und die daraus resultierenden möglichen Fehlinterpretationen, dürfen nicht unterschätzt werden.

“There are comparatively few people who are not in greater danger of having their peace and happiness destroyed by an erroneous diagnosis of cardiac abnormality based on a faulty interpretation of an electrocardiogram than of being injured or killed by an atomic bomb”

Diese eingängige Bemerkung, die *Frank Wilson* vor über 30 Jahren als Einleitung zu *Lepeschkins "Modern Electrocardiography"* schrieb, hat ihre Gültigkeit auch heute noch nicht verloren [18].

Ein Mensch im Wachstum vom Neugeborenen zum Kleinkind, weiter zum Schulkind und Adoleszenten, verändert sich ständig und kontinuierlich im Hinblick auf seine Physiologie und Physiognomie. Damit verändert sich auch die Größe und die Position seiner Herzkammern im Verhältnis zueinander, ebenso wie die Größe und die Position seines Herzens im Verhältnis zum ganzen Körper [20].

Die größten Veränderungen von EKG-Amplituden und Vektoren der De- und Repolarisation lassen sich in den ersten Lebensjahren registrieren. Mit weiterem Wachstum fallen die Veränderungen geringer aus.

So können im Kindesalter abgeleitete und unauffällige EKGs im Erwachsenenalter pathologische Bedeutung haben [20].

Deshalb ist es bei der Auswertung eines Kinder-EKGs unerlässlich, altersabhängige Normwerte heranzuziehen, um zwischen pathologischen und unauffälligen Befunden unterscheiden zu können.

Ausführlich erhobene und veröffentlichte Normwerte findet man zum Beispiel bei *Davignon et al* [10], *A. Garson* [18], *Stoermer und Heck* [51] oder *Rijnbeek* [40].

Allerdings weisen auch diese Tabellen noch Lücken auf. Eine dieser Lücken betrifft zum Beispiel die QT-Zeit, welche die gesamte Dauer der Repolarisation und Depolarisation der Ventrikelmuskulatur widerspiegelt bzw. die korrigierte QT-Zeit. Dazu trägt unter anderem die Schwierigkeit der QT-Zeit-Messung ganz allgemein und besonders der Frequenzkorrektur bei, wie man nicht zuletzt an der Vielzahl von mathematischen Formeln etwa von *Bazett* [4], von *Fridericia* [14], *Framingham* [42], *Ljung*, *Schlamowitz* und *Simonson et al* [1] erkennen kann.

Passenderweise hat schon *James* [18] vor 40 Jahren bemerkt: "In electrocardiography there is no more nebulous measurement than the QT interval".

Die Bedeutung der QT-Zeit und insbesondere der korrigierten QT-Zeit liegt in ihrem Zusammenhang mit Rhythmusstörungen (Long-QT-Syndrom) und mit unter Umständen daraus resultierenden fatalen Tachykardien.

Des Weiteren kann der Einfluss von Medikamenten und anderen Krankheiten nur beurteilt werden, wenn der Normwert der QT-Zeit zum gegebenen Alter, der Tageszeit, des Geschlechtes und der Herzfrequenz bekannt ist.

Eberle et al [12] nahmen QT-Zeit-Messungen bei Kindern vor, aber auch durch ihre Arbeit konnten die fehlenden Daten nicht vollständig erschlossen werden. So war ihr jüngster Proband 5,2 und ihr ältester 16,5 Jahre alt. Zudem erfolgten die QT-Zeit Bestimmungen im Ruhe-EKG, d.h. nur einen kurzen Abschnitt des Tages repräsentierend, und nicht über 24 Stunden [12].

Es existieren zwar Langzeit-EKG-Studien bei Kindern wie zum Beispiel die 1984 veröffentlichte Studie von *Lindinger* und *Hoffmann* [28], in der sie bei 100 gesunden Kindern zwischen 6 und 14 Jahren Langzeit-EKGs abgeleitet haben.

Jedoch wurde hier, wie auch in anderen Studien [11][35][47][49] ein besonderes Augenmerk auf die Herzfrequenz gelegt, nicht aber auf die QT-Zeit, beziehungsweise die frequenzkorrigierte QT-Zeit. Darüber hinaus wurde in der Studie von *Lindinger* und *Hoffmann* nicht nach tageszeitlichen Schwankungen der Herzfrequenz beziehungsweise der QT-Zeit oder der frequenzkorrigierten QT-Zeit untersucht [28].

Es fehlen somit noch immer Daten, die über mögliche tageszeitenabhängige Veränderung des QT-Intervalls bei kindlichen EKGs Auskunft geben.

Ziel unserer Studie war es, im Langzeit-EKG gesunder Kinder unterschiedlichster Altersgruppen geschlechtsspezifische und tageszeitenabhängige Unterschiede der frequenzkorrigierten QT-Intervalle zu ermitteln.

1.1 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm dient der graphischen Darstellung der elektrischen Potentiale des Herzens. Aufgrund der Spannungsschwankungen, die bei der Herzaktion in den einzelnen Herzmuskelzellen entstehen und durch den gesamten Körper fortgeleitet werden, können diese Potentiale mit einem EKG-Gerät direkt von der Körperoberfläche abgeleitet und in Form einer Herzstromkurve dargestellt werden [48].

Die Grundlagen der Elektrokardiographie wurden bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben [20].

Aus dem EKG lassen sich Aussagen über die Herzlage im Thorax, die Erregungsbildung und -leitung im Herzen, die Herzfrequenz und den Herzrhythmus, sowie über deren krankhafte Abweichungen treffen [48].

1.1.1 Ableitungssysteme

Um die räumliche Orientierung der Aktionspotentiale des menschlichen Herzens zu erfassen, benutzt man gewöhnlich zwölf Ableitungen, d.h. 6 Extremitätenableitungen davon drei bipolare Extremitätenableitungen nach Einthoven I, II, III und drei unipolare Extremitätenableitungen nach Goldberger aVR, aVL, aVF (s. Abb.1-1)

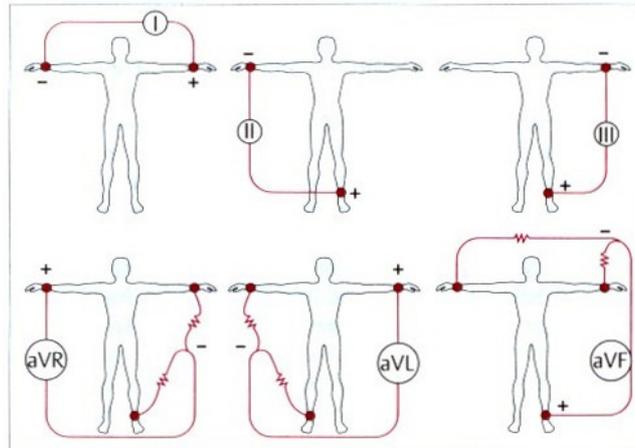


Abbildung 1-1 Schaltung und Ausschlagrichtung der Extremitätenableitung.

In der oberen Reihe sind die bipolaren Einthoven-Ableitungen und in der unteren Reihe die unipolaren Goldberger-Ableitungen dargestellt.

Sechs weitere der zwölf Ableitungen sind unipolare Thorax-Ableitungen (V1-V6) und werden nach Wilson benannt (s. Abb. 1-2).

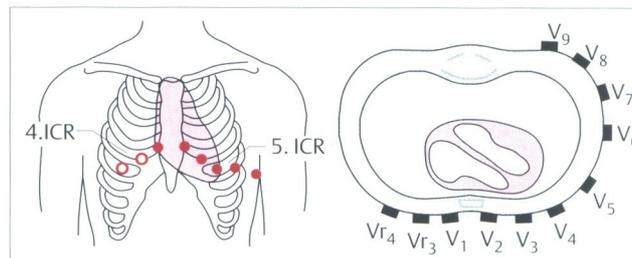


Abbildung 1-2 Brustwandableitung nach Wilson.

In der linken Bildhälfte ist die anatomische Beziehung zum Thoraxskelett dargestellt, rechts die zur Herzachse.

Die durch Einthoven eingeführte bipolare Extremitätenableitung registriert die Potentialdifferenz zwischen zwei Elektroden, die an den Extremitäten befestigt sind.

Bei den unipolaren Ableitungen wird die Potentialdifferenz von einer Extremität, an der die sogenannte „different“ Elektrode liegt, gegen eine Sammelelektrode oder indifferente Elektrode abgeleitet. Diese Sammelelektrode entspricht hierbei dem elektrischen Nullpunkt (s. Abb. 1-3)

Die Herzaktion beginnt mit der Erregung der Vorhöfe, die im EKG der P-Welle entspricht. Nach kurzer Verzögerung im Atrioventrikularknoten an der Vorhof-Kammer-Grenze, welche durch die PQ-Zeit wiedergespiegelt wird, wird die Erregung auf die Kammern übergeleitet. Es kommt so zur Depolarisation sowie zur Kontraktion der Muskelzellen im linken und rechten Ventrikel. Dies wird im EKG durch den QRS- bzw. Kammerkomplex dargestellt. Anschließend folgt die Repolarisation, ausgedrückt im EKG in der ST-Strecke und der T-Welle. Es folgt eine U-Welle – allerdings nicht in allen Ableitungen – deren physiologisches Korrelat noch nicht vollständig geklärt ist. Die QU-Zeit ist in der Regel irrelevant und wird nur gemessen, falls die QT-Zeit nicht exakt messbar ist und stattdessen als Alternative genutzt wird. Hierfür existieren gesonderte Normwerte [48].

1.1.3 QT-Zeit im Ruhe EKG

Die QT-Zeit (vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle) entspricht der gesamten elektrischen Kammeraktion: Erregungsausbreitung (QRS-Komplex), totale Kammererregung (ST-Strecke) und Erregungsrepolarisation (T-Welle).

1.1.4 Messung der QT-Zeit

Die QT-Zeit im Standard-EKG (QT_m) umfasst nach internationaler Konvention [6][17] die Zeit zwischen dem Beginn der Depolarisation des QRS-Komplexes, erkennbar am Abfall der EKG-Kurve unter die isoelektrische Linie, bis zum Ende der T-Welle, beim Wiedererreichen der isoelektrischen Linie.

Da die Dauer der QT-Zeit in den einzelnen EKG-Ableitungen sehr unterschiedlich sein kann, wurde vereinbart, einheitlich die Extremitätenableitung II zur Messung der QT-Zeit zu nehmen. Hier finden sich in der Regel am wenigsten häufig U-Wellen, deren Abgrenzung von der T-Welle schwierig sein kann [17].

Im Allgemeinen erfolgt die Messung aus ein bis drei Herzzyklen. Mittelungen aus mehr als drei Zyklen ergeben keine weitere Verbesserung der Genauigkeit des Wertes. Bei ausgeprägter Sinusdysrhythmie sollte die Aktion zur Messung

herangezogen werden, die dem kürzesten vorausgehenden R-R-Intervall folgt [6][17].

1.1.5 Klinische Bedeutung der QT-Zeit

Bei der Interpretation der gemessenen QT-Zeit müssen einerseits deren Abhängigkeit von physiologischen Variablen, sowie andererseits eine Vielzahl bekannter kardialer und extrakardialer Einflüsse berücksichtigt werden, die mehrheitlich zu einer Veränderung der QT-Zeit führen.

Die QT-Zeit ist z.B. bei Hypokalzämie, Hyperkaliämie oder bei verschiedenen Long-QT-Syndromen, wie dem Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom, verlängert. Darüber hinaus kann sie noch bei QRS-Verbreiterung, z.B. Schenkelblock, ventrikulärer Extrasystolie, WPW-Syndrom, nach medikamentöser Behandlung, z.B. mit Chinidin, Procainamid oder Phenothiazin-Präparaten, nach Alkoholintoxikation, Herzkrankheiten, z.B. altem Herzinfarkt, chronischer Perikarditis, Myokarditis und Cor pulmonale verlängert sein [48].

Die Abgrenzung einer genetisch bedingten idiopathischen Form der QT-Verlängerung von einer QT-Verlängerung sekundärer Genese, z.B. durch Hypokaliämie, ist bezüglich der zu erwartenden Problematik und des unterschiedlichen weiteren Vorgehens von großer Bedeutung.

Eine QT-Zeit-Verkürzung kann dagegen zum Beispiel durch Behandlung mit Digitalis verursacht sein. Weiterhin wird eine verkürzte QT-Zeit im akuten Stadium des Herzinfarkts, während einer akuten Perikarditis oder bei Hyperkalzämie beobachtet.

1.1.6 Frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc)

Schon lange bekannt und unbestritten ist die Abhängigkeit der QT-Zeit von der Herzfrequenz. Da diese variiert, wurde schon früh versucht, zur besseren Vergleichbarkeit die QT-Zeit entsprechend der Frequenz zu korrigieren.

Die Diskussion über die verschiedenen Verfahren der sogenannten Frequenznormierung der QT-Zeit ist umfangreich und wird immer wieder neu geführt.

Trotz zahlreicher, grundlegender und letztlich nicht ausgeräumter Bedenken [16], hat sich für den klinischen Gebrauch zur Ermittlung einer allgemein vergleichbaren, sogenannten frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc), auch für das Kindesalter, eine von Bazett bereits 1920 angegebene Korrekturformel durchgesetzt [4].

$$QTc = QTm / \sqrt{RRI}$$

In dieser Formel bedeuten QTc die frequenzkorrigierte QT-Zeit in ms, QTm die gemessene QT-Zeit in ms und RRI das R-R-Intervall des vorausgegangenen Sinusschlages in Sekunden. Die korrigierte QT-Zeit ist folglich der Quotient aus QTm und der Quadratwurzel des RR-Abstandes.

Bei Anwendung dieser Formel entspricht der errechnete QTc-Wert der virtuellen QT-Zeit des jeweiligen Probanden, wenn dieser ein R-R-Intervall von 1s, d.h. eine Herzfrequenz von 60 Schlägen /min hätte.

Zahlreiche andere Formeln konnten sich gegenüber der von Bazett, deren Hauptvorteil unter anderem wohl in ihrer Einfachheit liegt, nicht durchsetzen.

1.2 Langzeit-EKG

Ein Ruhe-EKG ist immer nur eine Momentaufnahme und erlaubt keine Aussage über tageszeitliche Schwankungen der Herzaktion.

Um zirkadiane oder belastungsabhängige Schwankungen der Herzaktionen zu erfassen, ist es erforderlich die elektrische Aktivität des Herzens über einen längeren Zeitraum - meist 24 Stunden - aufzuzeichnen. Zu diesem Zweck wird das Langzeit-EKG seit Jahren als etabliertes, kardiologisches, nicht invasives Untersuchungsverfahren angewandt [20]. Das erste System dieser Art wurde 1961 von *Holter* entwickelt und daher unter dem Begriff „Holter Monitoring“ bekannt [20].

Die Langzeit-EKG-Untersuchung, in der Regel über einen kompletten Tag/Nacht-Zyklus, gilt heute allgemein als eine besonders sensitive Methode zur

Aufdeckung von nur intermittierend im Tagesverlauf auftretenden Herzrhythmusstörungen. Wegen ihrer Seltenheit können diese in einem normalen EKG-Streifen von 15s übersehen werden. Diese nur sporadisch auftretenden Ereignisse sind aber oft therapeutisch entscheidend. Das Langzeit-EKG erlaubt die Beurteilung des Krankheitswertes und der Behandlungsbedürftigkeit dieser Ereignisse [48].

Seit der Entwicklung durch *Holter* hat das Langzeit-EKG eine umfassende Weiterentwicklung erfahren. Inzwischen wird generell zwischen diskontinuierlich und kontinuierlich aufzeichnenden Systemen unterschieden [50].

Diskontinuierliche Geräte arbeiten entweder mit einem Arrhythmie modul, welches Rhythmusstörungen identifiziert und dann nur diese Bereiche abspeichert [9], oder es sind Geräte, die durch den Patienten selbst aktiviert werden müssen und dann über einen kurzen Zeitraum EKG-Sequenzen aufzeichnen. Diskontinuierlich registrierende Systeme sollen nur dann eingesetzt werden, wenn es um Abklärung von Symptomen geht, die so selten auftreten, dass sie unter Umständen mit einem 24-Stunden-EKG nicht erfassbar sind und genügend Zeit zum Aktivieren der Registriertaste bleibt [50].

Als Standardsystem hat sich heute das kontinuierlich aufzeichnende Langzeit EKG durchgesetzt.

Eine kontinuierliche 24-stündige Registrierdauer wird heute als Minimum angesehen, um der Spontanvariabilität Rechnung zu tragen [2][25][56][50].

Die kommerziell verfügbaren Geräte verfügen über ein spezielles Speichermedium für die einzelnen EKG-Aufzeichnungen. Bei den Rekorderarten werden zwei Typen unterschieden: einerseits der ältere, analoge Magnetbandrekorder, der als Speichermedium handelsübliche Kassetten benötigt, andererseits die neueren, digitalen Rekorder mit Festspeicher (Chip) oder sogenannten Flashroms (Chipkarten) [24].

Die Auswertung der kompletten Aufzeichnung erfolgt nach Übertragung des gespeicherten, kontinuierlichen EKGs auf einem Zentralcomputer.

Auch die Analysesysteme haben in den letzten Jahren eine umfassende Weiterentwicklung erfahren. *Norman Holter* entwickelte ein Verfahren, mit dem eine zeitgeraffte Analyse möglich war [24]. Die einzelnen QRS-Komplexe wurden auf dem Bildschirm übereinander projiziert. In Form und Vorzeitigkeit abweichende Komplexe konnten erkannt werden. In den siebziger Jahren kamen die ersten Arrhythmiecomputer zum Einsatz.

Bei der computergesteuerten Arrhythmieanalyse werden sogenannte normale von anomal konfigurierten QRS-Komplexen unterschieden [8][24]. Der Computer zieht verschiedene Einzelmerkmale zur Klassifikation der Komplexe heran, beispielsweise: QRS-Breite, QRS-Amplitude, Anstiegssteilheit des Kammerkomplexes, QRS-Vektor, QRS-Fläche, Flächenschwerpunkt, Flächenkontur, QRS-Symmetrie sowie die R-R-Abstände [3].

Mehrere dieser Einzelkriterien werden für jeden Kammerkomplex berechnet und zu einem Algorithmus verknüpft. Der für einen normalen QRS-Komplex abgeleitete Algorithmus wird mit den Algorithmen aller nachfolgenden Kammerkomplexe fortlaufend verglichen. Je nach Grad der Übereinstimmung erfolgt die Differenzierung zwischen normal und anomal konfigurierten Kammerkomplexen. Erst einige der neueren Systeme sind in der Lage P-Wellen, PQ-Dauer und T-Wellen zu erkennen [24].

Automatisierte Messungen der QT-Zeit aus dem Langzeit-EKG erlauben die Erfassung tageszeitlicher und situationsbezogener Schwankungen. Ferner können Zeitintervalle definiert werden und für diese aus mehreren Zehntausenden von Einzelmessungen Mittelwerte erstellt werden.

Um technisch bedingte Fehler bei Erfassung der Q-Zacken bzw. T-Wellen zu vermeiden, wurden auch andere, aus dem digitalisierten Langzeit-EKG mit größerer Sicherheit zu erkennende Marker, z.B. der Abstand der Spitze der R-Zacke vom höchsten Punkt der T-Welle, das sog. RT-Intervall (RT_m) als Indikator der elektrischen Repolarisation der QT-Zeit hypothetisch gleichgesetzt und in der Praxis hierfür eine zuverlässige Korrelation zwischen RT_m und QT_m gefunden [30]. Da eine 100-prozentige Genauigkeit der Computeranalyse jedoch nicht

möglich ist, fordern Qualitätsrichtlinien bei jeder durch einen Computer erstellten Analyse eine visuelle Kontrolle durch den Untersucher [9]. Diese visuelle Kontrolle ist unerlässlich.

Mit der entsprechenden elektronischen Ausrüstung ist heute eine zuverlässige Beurteilung der Repolarisationsdauer aus einer Langzeit-EKG-Aufzeichnung über einen größeren Zeitraum auch bei Kindern möglich [20]. Daher nimmt die Langzeit-Elektrokardiographie, auch in der pädiatrischen Kardiologie, seit einigen Jahren einen festen Platz in der Diagnostik und Therapieüberwachung von Herzrhythmusstörungen ein.

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es bei der Ableitung von Langzeit-EKGs bei Kindern häufiger als beim Erwachsenen zum Auftreten von Artefakten kommt. Diesem Aspekt ist sowohl bei der computergestützten, als auch bei der visuellen Auswertung Rechnung zu tragen.

1.3 Ziel der Studie

Die bisherigen vorliegenden Studien zur Bestimmung circadianer Schwankungen der frequenzkorrigierten QT-Zeit wurden entweder an Erwachsenen oder nur an sehr kleinen und inhomogenen Gruppen von Kindern durchgeführt [32][33][41][57].

Ziel unserer Untersuchungen war es, nach geschlechtsspezifischen Unterschieden und tageszeitlichen Schwankungen der frequenzkorrigierten QT-Zeit im Kindesalter zu suchen. Ferner sollten mit definierten Ableitungen altersabhängige Richtwerte erstellt werden.

Diese Ziele sollten durch die Ableitung von Langzeit-EKGs über 24 Stunden bei gesunden Kindern und einer anschließenden Bestimmung der QT-Intervalle, bezogen auf die parallel ermittelte Herzfrequenz zu verschiedenen Tages- und Nachtzeiten erreicht werden.

2 Material und Methode

2.1 Auswahl der Probanden

Für unsere Studie suchten wir gesunde Kinder im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren, die durch Anschreiben in Kindergärten und Schulen rekrutiert wurden.

Es wurden im Zeitraum von Oktober 2000 bis März 2002 282 gesunde Kinder untersucht. Es handelte sich um 129 Mädchen und 153 Jungen.

Die Probanden durften keine Vorerkrankungen haben, keine Medikamente einnehmen und mussten klinisch gesund sein.

2.2 Anamnese und Klinische Untersuchung

Bei den Probanden wurde zunächst mit Hilfe der Eltern eine Anamnese bezüglich Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme sowie Entwicklungsverlauf erhoben.

Hinsichtlich der Vorerkrankungen wurde nach Vorliegen von akuten Erkrankungen (zum Beispiel virale oder bakterielle Infekte der Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes) und nach chronischen Erkrankungen (zum Beispiel Stoffwechselstörungen, neurologischen Erkrankungen, kardialen Erkrankungen wie Vitien o. ä.) gefragt. Lagen solche Erkrankungen vor, wurde das Kind nicht zur Studie zugelassen. Ein weiteres Ausschlußkriterium war die Einnahme von Medikamenten (mit Ausnahme der Rachitis/Fluoridprophylaxe) 12 Monate vor Studienbeginn.

Anschließend erfolgte eine ausführliche körperliche Untersuchung mit Ermittlung der Herzfrequenz und des Blutdruckes. Bei Vorliegen eines Herzgeräusches erfolgte eine Echokardiographie, die unauffällig sein musste, damit der jeweilige Proband die Teilnahme an der Studie fortsetzen konnte.

Die Bestimmung des Körpergewichtes und der Körpergröße zählten ebenfalls zu den erhobenen Daten. Da durch ältere Studien bereits bekannt ist, dass das Kör-

pergewicht einen relevanten Einfluss auf die QT-Zeit hat [13][15][38], ließen wir nur Kinder mit Normalgewicht, d.h. ihr Gewicht musste zwischen der 10. und 90. altersbezogenen Perzentile liegen, zur Teilnahme an der Studie zu.

Tabelle 2-1 zeigt die Gewichtsverteilung der Probanden in den einzelnen Altersgruppen.

Gruppen	Alter (vollendete Lebensjahre)	Parameter	Gewicht ♂ (in kg)	Gewicht ♀ (in kg)
1	½ - 1	Mittelwert	8,15	7,9
		Minimum	7,1	7,0
		Maximum	10,4	8,7
		Standardabweichung	1,56	0,85
2	1 - 3	Mittelwert	12,4	11,4
		Minimum	11,1	7,6
		Maximum	15,1	15,3
		Standardabweichung	1,57	2,3
3	3 – 5	Mittelwert	18,73	17,2
		Minimum	15,0	14
		Maximum	24,2	21
		Standardabweichung	2,8	2,09
4	5 – 8	Mittelwert	25,95	23,74
		Minimum	18,7	16,6
		Maximum	66	35,4
		Standardabweichung	8,74	4,73
5	8 – 12	Mittelwert	35,97	35,19
		Minimum	21,1	24,5
		Maximum	61,3	69,6
		Standardabweichung	8,52	9,76
6	12 – 16	Mittelwert	48,99	52,71
		Minimum	29,1	35
		Maximum	80	73
		Standardabweichung	13,12	9,8
7	16 – 18	Mittelwert	62,8	60,8
		Minimum	59	45
		Maximum	73	72,2
		Standardabweichung	6,81	12,31

Tabelle 2-1 Gewichtstabelle

2.3 Ruhe-EKG

Nach der Anamnese und der körperlichen Untersuchung leiteten wir bei jedem Probanden ein Ruhe-EKG ab. Für das Ruhe-EKG verwendeten wir eine 12-Kanal-Ableitung, mit einem Papiervorschub von 50mm/s, die Amplitude betrug 10mm/mV. Die 12 Kanäle beinhalteten die bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven, die unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger und die Brustwandableitungen nach Wilson. Für die Ableitung nutzten wir das Megacart Elema AB, Modell 9657578 der Firma Siemens.

Die Auswertung des Ruhe-EKG erfolgte manuell durch zwei voneinander unabhängige Untersucher: von jedem Untersucher wurden Herzfrequenz, Rhythmus, Lagetyp sowie die verschiedenen Intervalle und Zeiten, insbesondere die QT- und QTc-Zeit bestimmt. Außerdem wurde jedes EKG auf Auffälligkeiten hinsichtlich Erregungsrückbildungsstörungen, Hypertrophiezeichen, Herzrhythmusstörungen, Blockbilder und Streckenhebungen überprüft.

Der Konvention entsprechend [17] wurden alle Zeiten und Intervalle in Ableitung II nach Einthoven gemessen. Bei Artefakten und dadurch nicht nutzbarer II. Ableitung wurde in Ableitung III oder V5 gemessen.

Probanden mit verlängerter QT-Zeit ($> 480\text{ms}$), Rhythmusstörungen oder anderen pathologischen Auffälligkeiten im Ruhe EKG wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.3.1 QT-Zeit-Messung

Die QT-Zeit wurde der Konvention entsprechend in Ableitung II nach Einthoven gemessen [17]. Aus dem 3-fachen RR-Abstand wurde die Herzfrequenz errechnet, die QT-Zeit dann in diesen 3 Zyklen gemessen und anschließend der Mittelwert gebildet. Zur Frequenzkorrektur der QT-Zeit verwendeten wir die Formel nach Bazett [4]

$$QTc = QTm / \sqrt{RRI}$$

QTm = die gemessene QT-Zeit in ms

RRI = das R-R-Intervall des vorausgegangenen Sinusschlags in Sekunden

Der errechnete QTc-Wert entspricht bei Anwendung dieser Formel der virtuellen QT-Zeit des jeweiligen Probanden, wenn dieser ein R-R-Intervall von 1s, d.h. eine Herzfrequenz von 60 Schlägen /min hätte (s. o. Einleitung 1.1.6).

2.4 Zulassungskriterien

Nach entsprechender Aufklärung wurden bei unauffälliger Anamnese ohne Vorerkrankungen, keiner Medikamenteneinnahme, regelrechtem klinischen Untersuchungsbefund, unauffälligem Ruhe-EKG und schriftlichem Einverständnis der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten die Probanden zur Teilnahme an der Studie zugelassen.

(Aufklärungsformular siehe Anhang)

2.5 Gruppeneinteilung

Die Studienpopulation wurde in verschiedene Altersgruppen unterteilt, wobei die Einteilung an der von Davignon für die Auswertung von Ruhe-EKGs orientiert wurde [10]. Die untenstehende Tabelle 2-2 zeigt die einzelnen Altersgruppen, die

Geschlechtsverteilung in den Gruppen sowie die jeweilige Anzahl der Probanden.

Gruppe	Alter (vollendete Lebensjahre)	Anzahl der weiblichen Probanden	Anzahl der männlichen Probanden	Gesamtzahl der Probanden
1	½ - 1	3	5	8
2	1 - 3	8	6	14
3	3 - 5	13	19	32
4	5 - 8	43	30	73
5	8 - 12	34	57	91
6	12 - 16	23	32	55
7	16 - 18	5	4	9

Tabelle 2-2 Altersgruppen, Geschlechtsverteilung und Gruppengrößen

2.6 Langzeit-EKG

Nach Ableitung des Ruhe-EKGs wurde das Langzeit-EKG für einen Zeitraum von 24 Stunden angelegt. Die bipolaren Elektroden wurden wie folgt platziert (siehe auch Abbildung 2-1):

- 1-:** 1. Intercostalraum Parasternallinie rechts
- 2-:** 1. Intercostalraum Parasternallinie links
- 3-:** Corpus sterni auf Höhe des 2. Intercostalraumes
- 1+:** 6. Rippe Medioclavikularlinie links
- 2+:** 5. Intercostalraum Parasternallinie rechts
- 3+:** 5. Intercostalraum Parasternallinie links
- N:** Neutralelektrode; 7. Rippe Medioclavikularlinie rechts

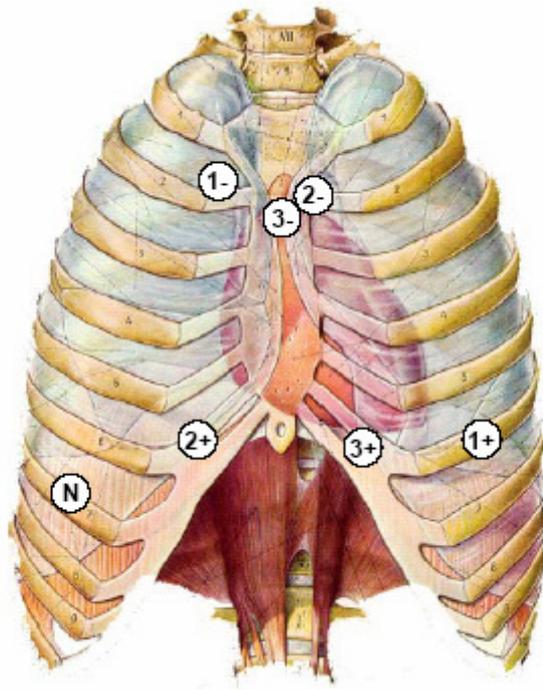


Abbildung 2-1 anatomisch orientierte Elektrodenplatzierungen

Wir verwendeten Hydrogel Klebeelektroden (Blue Sensor der Firma Medico). Vor der Fixierung der EKG-Elektroden wurde die Haut entfettet, um den Hautwiderstand zu senken und Artefakte zu minimieren. Zur Aufzeichnung wurden die digitalen Analyseaufzeichnungsgeräte der Firma GE Medical Systems (SEER MC), Milwaukee, USA genommen. Es handelte sich hierbei um ambulante EKG-Aufzeichnungsgeräte zur Erfassung von 3 unabhängig voneinander aufzuzeichnenden Kanälen von EKG-Daten. Es handelte sich um eine bipolare 3-Kanal-Ableitung. Die sampling rate betrug 128 Hz. Bereits im Gerät erfolgte eine initiale Analyse. Die Informationen wurden digital gespeichert. Hatte ein Proband das Gerät nicht über den gesamten Zeitraum toleriert, wurde dies bei der Bewertung und Ergebnisermittlung berücksichtigt.

2.6.1 Probandenprotokoll

Die Kinder erhielten nach Anlage des Langzeit-EKGs ein Protokoll, auf dem die Probanden bzw. die Eltern die Aktivitäten einschließlich Mahlzeiten, sportliche bzw. allgemeine Anstrengungen, sowie die Schlaf- und Wachzeiten der kommenden 24 Stunden festhalten sollten.

Ca. 30 Minuten nach dem zu Bett gehen sollten die Eltern kontrollieren, inwieweit die Kinder schliefen, um die tatsächliche Schlafenszeit und damit auch eine eventuelle Korrelation zur QT-Zeit erfassbar zu machen. Der Zeitpunkt des Erwachens sollte ebenso protokolliert werden.

2.6.2 Tag/Nacht-Definition

Nach der Auswertung der Langzeit-EKGs und der Langzeit-EKG-Protokolle, während der die Eltern die Einschlafzeit markiert hatten und wir das Aufwachen anhand der Protokolle sowie an einem Anstieg der Herzfrequenz im Langzeit-EKG erkannten, konnten wir Tag- und Nachtzeiten definieren. Wir legten sie so fest, dass *alle* Kinder während der Tagzeit wach waren und während der Nachtzeit *alle* Kinder schliefen. Durch die unterschiedlichen Schlaf-Wach-Rhythmen der verschiedenen Altersgruppen ergab sich für den Tag ein Zeitraum von Uhr 9.00-19.00 und für die Nacht ein relativ kurzer Zeitraum von Uhr 00.00-5.00. In der Zeit von Uhr 5.00-9.00 waren dementsprechend noch nicht alle Kinder wach und in der Zeit von 19.00-00.00 Uhr schliefen noch nicht alle Kinder.

2.6.3 Auswertung der Langzeit-EKGs

Die Auswertung des Langzeit-EKGs erfolgte mit der Software MARS PC, V.6.0, GE Medical Systems, Milwaukee, USA.

Für die elektronische Ermittlung der QT- und Berechnung der QTc-Zeiten muss die Software neben der Bestimmung der Herzfrequenz, welche über Messung der RR-Abstände erfolgt, den Beginn des QRS-Komplexes und das Ende der T-Welle sicher erkennen. Der Bestimmung des Beginns des QRS-Komplexes geht die Erkennung des maximal positiven Ausschlages im QRS-Komplex voraus.

Dieser ist ausgehend von der Nulllinie leicht zu erkennen. Das Vorhandensein oder Fehlen eines Q wird angenommen, sofern der erste Nulldurchgang vor dem QRS-Maximum innerhalb von 80 msec erfolgt und wird bestätigt auf der Basis von minimalen und maximalen Amplitudenwerten in der Umgebung des erwähnten Nulldurchganges in Relation zum QRS-Maximum.

Zur Erkennung der T-Welle definiert das Programm zunächst ein T-Fenster auf der Basis der Herzfrequenz. Ausgehend vom R werden Beginn und Ende des Fensters bei 15% bzw. 60% des vorausgehenden RR-Intervalls festgelegt.

Anschließend werden alle in diesem Fenster liegenden Nulldurchgänge, lokalen Maxima und Minima erfasst, so dass nicht nur einfache monophasische, sondern auch komplexere T-Wellen erkannt werden können. Hier ist die Software stark von der genutzten Filterfrequenz von 20 Hz abhängig, da sonst die Zahl der Nulldurchgänge signifikant größer wäre.

Im Anschluß daran legt das Programm das Ende der T-Welle als den Punkt fest, wo der erste abgeleitete Abfall unter einer Schwelle, definiert als 15% des letzten Maximums/Minimums des ersten abgeleiteten Peaks, liegt.

Die aufgezeichneten EKG-Komplexe wurden automatisch einem normalen Erregungsverlauf oder einem abnormalen Erregungsverlauf (Artefakte, ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen) zugeordnet.

Im Folgenden wurden die einzelnen automatischen Zuordnungen des Programms zu normalen Schlägen, Extrasystolen (ventrikuläre und supraventrikuläre) sowie Artefakten orientierend visuell überprüft. Alle von der Norm abweichenden Erregungsverläufe wurden nicht mit in die Berechnung der HF, QT- und QTc-Zeit einbezogen.

Die QT-Intervalle wurden über jeweils 15 Sekunden gemittelt. Aus der Herzfrequenz und der gemittelten QT-Zeit berechnete sich die frequenzkorrigierte QT-Zeit nach der Formel von Bazett. Vor der automatischen QT-Analyse, in der die QT-Zeiten über 15 sec gemittelt wurden, wurde der minimale und maximale RR Abstand festgelegt, um Artefakte von der Analyse auszuschließen.

Nach Abschluß der QT-Analyse musste das Ergebnis visuell überprüft und ggf. editiert werden.

Anschließend erfolgte eine Speicherung aller Ergebnisse in einem Report.

2.7 Statistische Auswertung

Aus den Mittelwerten der von beiden Untersuchern gemessenen Herzfrequenzen und QT-Zeiten im Ruhe-EKG berechneten sich die frequenzkorrigierten QT-Zeiten im Ruhe-EKG.

Für jede Gruppe, nach Geschlechtern getrennt, wurden Mittelwerte und die Standardabweichung von der Herzfrequenz, QT-Zeit und frequenzkorrigierten QT-Zeit nach Bazett (QTc) aus jedem Langzeit-EKG-Kanal bestimmt. Entsprechend der Definition der Tag/Nacht-Intervalle wurden diese neben der Gesamtanalyse getrennt berechnet und miteinander verglichen. Ferner wurden die Ergebnisse der einzelnen Gruppen nach Geschlecht getrennt untersucht und jeweils verglichen.

Die Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen in Herzfrequenz und QTc wurden mit dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben überprüft, die Unterschiede zwischen Tag und Nacht sowie zwischen Ruhe- und Langzeit-EKG mit dem t-Test für verbundenen Stichproben.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $< 0,05$ festgelegt. Der multiple Rangtest nach Duncan wurde verwandt, um Unterschiede zwischen den Altersgruppen zu untersuchen.

Die statistische Berechnung erfolgte mit der Software SPSS V 11.5 für Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) .

2.8 Zulassung der Ethikkommission

Die Ethikkommission der Westfälischen-Wilhelms-Universität und der Ärztekammer Westfalen-Lippe genehmigte die Studie am 17.05.2000.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertungsdaten aus dem Ruhe-EKG

Die aus den Ruhe-EKGs gewonnenen Daten für Herzfrequenz, QT-Zeit und frequenzkorrigierte QT-Zeit (nach Bazett), getrennt für Jungen und Mädchen, sortiert nach den oben erwähnten Altersgruppen sind in **Tabelle 3-1** dargestellt.

Alters- gruppe	Parameter	HF ♂ Schläge/ min	HF ♀ Schläge/ min	QT ♂ s	QT ♀ s	QTc♂ s	QTc♀ s
Gruppe 1	Mittelwert	125	146	0,27	0,26	0,39	0,4
	Minimum	110	116	0,26	0,2	0,37	0,36
	Maximum	138	192	0,29	0,32	0,42	0,44
	Standardabweichung	13	40,45	0,01	0,06	0,02	0,04
Gruppe 2	Mittelwert	112	114	0,29	0,29	0,39	0,4
	Minimum	98	104	0,25	0,26	0,35	0,39
	Maximum	144	133	0,32	0,31	0,42	0,42
	Standardabweichung	16,43	9,35	0,03	0,02	0,02	0,01
Gruppe 3	Mittelwert	96	102	0,31	0,3	0,39	0,38
	Minimum	80	79	0,26	0,28	0,34	0,37
	Maximum	118	125	0,32	0,32	0,42	0,4
	Standardabweichung	10,57	14,92	0,02	0,02	0,02	0,01
Gruppe 4	Mittelwert	87	90	0,32	0,32	0,39	0,39
	Minimum	61	65	0,28	0,28	0,35	0,35
	Maximum	125	120	0,35	0,36	0,44	0,42
	Standardabweichung	14,15	11,8	0,02	0,02	0,02	0,02
Gruppe 5	Mittelwert	80	84	0,34	0,33	0,39	0,39
	Minimum	55	58	0,3	0,3	0,36	0,35
	Maximum	110	128	0,42	0,38	0,44	0,44
	Standardabweichung	12,11	14,4	0,02	0,02	0,02	0,02
Gruppe 6	Mittelwert	81	85	0,35	0,34	0,4	0,4
	Minimum	59	62	0,3	0,3	0,35	0,35
	Maximum	110	118	0,4	0,4	0,45	0,43
	Standardabweichung	11,59	14,67	0,03	0,03	0,02	0,02
Gruppe 7	Mittelwert	76	85	0,34	0,35	0,39	0,41
	Minimum	60	74	0,32	0,33	0,34	0,39
	Maximum	97	96	0,37	0,37	0,41	0,42
	Standardabweichung	15,72	9,88	0,02	0,02	0,03	0,01

Tabelle 3-1 Ruhe-EKG Daten der Gruppen 1-7

Bei allen Probanden lag ein Sinusrhythmus vor. Nach den existierenden Normwerttabellen erstellt von *Davignon* [10] lagen alle ermittelten Werte für die oben genannten Parameter, insbesondere alle QT- und QTc-Zeiten, im jeweils altersentsprechenden Normbereich.

3.2 Anzahl der 15s-Intervalle im Langzeit-EKG

Für die Ermittlung der durchschnittlichen Herzfrequenzen und der QT- bzw. QTc-Zeiten wurden 15-Sekunden-Intervalle genutzt. Die **Tabelle 3-2** zeigt die Anzahl der pro 24-Stunden-EKG durchschnittlich genutzten 15s-Intervalle jeweils für die Ermittlung der Herzfrequenz, der QTc-Zeiten der Kanäle 1-3, getrennt nach dem gesamten 24-Stunden-Zeitraum, sowie nach Tag und Nacht und weiter aufgeschlüsselt jeweils für die Geschlechter und die zugehörigen sieben Altersgruppen.

Die Anzahl der nutzbaren, nicht durch Artefakte gestörten, 15s-Intervalle zur Ermittlung der Herzfrequenz lag meist deutlich über denen zur Berechnung der QTc-Zeiten, mit ebenfalls ausgeprägten Unterschieden zwischen den einzelnen Kanälen. Die Summe der n -Werte für Tag und Nacht innerhalb einer Spalte ist nicht gleich dem zugehörigen n für den 24-Stunden-Zeitraum. Durch die Definition der Tag- und Nachtzeit ergaben sich Zeitspannen, die nicht eindeutig als Tag oder Nacht eingeordnet werden konnten, weil zu diesen Uhrzeiten noch nicht alle Kinder wach waren, bzw. einige noch schliefen (Uhr 5.00-9.00) oder manche schon schliefen, während andere noch wach waren (Uhr 19.00-00.00).

Zeit	Ge- schlecht	Altersgruppe (vollendete Le- bensjahre)	Herzfrequenz n=	QTc1 n=	QTc2 n=	QTc3 n=		
24h	♂	½ - 1	4624	4342	2883	4108		
		1 - 3	5385	4571	3421	4707		
		3 - 5	5497	4967	3898	4788		
		5 - 8	5372	4840	3865	4655		
		8 - 12	5548	5055	3831	4832		
		12 - 16	5530	5133	4039	4775		
		16 - 18	5717	5050	4944	5405		
		♀	½ - 1	5417	4726	3015	4395	
	♀	1 - 3	5441	5238	3972	5073		
		3 - 5	5289	5185	3726	4886		
		5 - 8	5390	5104	3675	4955		
		8 - 12	5502	4810	3649	4719		
		12 - 16	5496	5145	3823	4807		
		16 - 18	5601	5528	4891	5392		
		☀	♂	½ - 1	2042	1826	1270	1826
				1 - 3	2292	1896	1725	1900
3 - 5	2405			2189	1630	2114		
5 - 8	2279			2062	1619	1980		
8 - 12	2476			2263	1651	2128		
12 - 16	2442			2319	1814	2135		
16 - 18	2597			2289	2226	2403		
♀	½ - 1			2320	1895	1395	1705	
♀	1 - 3		2382	2296	1570	2234		
	3 - 5		2321	2238	1475	2102		
	5 - 8		2360	2202	1620	2111		
	8 - 12		2434	2290	1661	2107		
	12 - 16		2465	2290	1661	2107		
	16 - 18		2605	2555	2141	2471		
	☾		♂	½ - 1	1200	1166	751	1080
				1 - 3	1199	1051	639	1063
3 - 5		1189		1069	866	1022		
5 - 8		1199		1037	856	1009		
8 - 12		1177		1048	845	1033		
12 - 16		1200		1066	806	1005		
16 - 18		1200		1097	1016	1170		
♀		½ - 1		1200	1038	586	1023	
♀		1 - 3	1200	1166	986	1089		
		3 - 5	1142	1138	872	1078		
		5 - 8	1171	1120	784	1099		
		8 - 12	1177	1008	832	1009		
		12 - 16	1169	1100	842	1073		
		16 - 18	1199	1194	1171	1189		

Tabelle 3-2 Anzahl der 15s-Intervalle im Langzeit-EKG

3.3 Ergebnisse aus den Langzeit-EKG-Messungen: Geschlechts- und Tageszeitenvergleich

Entsprechend der im Methodikteil beschriebenen Verfahrensweise konnten wir für alle Altersgruppen, jeweils getrennt für beide Geschlechter, eine mittlere Herzfrequenz mit Standardabweichung und die QTc-Werte der drei einzelnen Kanäle, jeweils ebenfalls als Mittelwert mit Standardabweichung, ermitteln bzw. berechnen. Außerdem beinhalten unsere Ergebnisse noch die genannten Werte als Mittelwerte für den gesamten 24-Stunden-Zeitraum sowie für den Tag und die Nacht.

Die Ergebnisse unserer Studie sind in der **Tabelle 3-3** (siehe Seite 29) zusammengefasst.

Zur besseren Übersicht zeigt die **Tabelle 3-4** (Seite 30) die entsprechenden Werte für die Irrtumswahrscheinlichkeit p im Tag-Nacht-Vergleich sowie im Geschlechtervergleich der Parameter HF, QTc1, QTc2 und QTc3. Auch hier wurde wieder auf die unterschiedlichen Altersgruppen und Tageszeiten Rücksicht genommen. Werte für $p < 0,05$ wurden in der Tabelle hervorgehoben.

Zeit	Ge- schlecht	Altersgruppe (in Jahren)	Herzfrequenz (MW/STD)	QTc1 (MW/STD)	QTc2 (MW/STD)	QTc3 (MW/STD)
24h	♂	½ - 1	116,62 ± 17,82	439,40 ± 13,84	438,09 ± 12,38	441,27 ± 10,62
		1 - 3	92,75 ± 16,04	443,36 ± 18,79	443,77 ± 17,64	437,41 ± 14,86
		3 - 5	96,19 ± 12,66	429,85 ± 17,41	430,55 ± 18,78	424,39 ± 18,75
		5 - 8	86,57 ± 11,03	438,12 ± 15,08	439,39 ± 20,79	436,44 ± 15,74
		8 - 12	83,26 ± 8,99	441,15 ± 15,67	442,11 ± 17,21	440,75 ± 16,37
		12 - 16	82,06 ± 6,93	441,38 ± 12,15	439,76 ± 14,57	441,40 ± 12,88
		16 - 18	77,43 ± 7,13	423,99 ± 21,18	422,37 ± 17,36	421,43 ± 20,17
	♀	½ - 1	108,33 ± 29,96	447,51 ± 14,31	449,44 ± 20,29	443,27 ± 20,13
		1 - 3	108,89 ± 8,99	441,29 ± 10,91	440,08 ± 17,62	438,09 ± 10,17
		3 - 5	105,64 ± 9,58	433,21 ± 12,87	436,51 ± 15,63	426,95 ± 13,39
		5 - 8	92,07 ± 7,50	439,67 ± 14,56	438,37 ± 19,09	435,49 ± 14,88
		8 - 12	85,04 ± 7,94	439,93 ± 14,56	444,45 ± 15,79	438,54 ± 15,34
		12 - 16	84,44 ± 8,19	444,43 ± 16,76	442,02 ± 17,55	442,55 ± 16,55
		16 - 18	79,90 ± 2,01	448,13 ± 18,81	453,85 ± 29,41	446,59 ± 17,78
☀	♂	½ - 1	128,17 ± 15,98	439,84 ± 12,67	439,59 ± 14,58	441,85 ± 8,86
		1 - 3	105,93 ± 21,49	444,79 ± 20,37	445,31 ± 18,48	440,81 ± 18,33
		3 - 5	110,05 ± 13,68	433,61 ± 17,45	432,98 ± 22,02	425,70 ± 19,41
		5 - 8	98,45 ± 14,22	438,31 ± 14,99	439,73 ± 20,95	434,27 ± 15,10
		8 - 12	93,28 ± 11,18	439,94 ± 16,21	442,13 ± 17,76	437,59 ± 16,46
		12 - 16	92,89 ± 8,36	441,19 ± 11,98	440,37 ± 16,48	440,84 ± 12,42
		16 - 18	85,70 ± 11,58	425,40 ± 20,31	424,93 ± 15,22	422,17 ± 18,11
	♀	½ - 1	114,87 ± 33,38	442,35 ± 18,35	446,81 ± 17,74	438,39 ± 25,47
		1 - 3	123,06 ± 8,89	443,44 ± 11,86	442,47 ± 19,88	438,63 ± 10,92
		3 - 5	119,29 ± 8,70	435,76 ± 12,59	439,00 ± 17,96	425,58 ± 15,40
		5 - 8	105,35 ± 10,31	439,57 ± 14,35	438,84 ± 20,41	432,75 ± 15,02
		8 - 12	95,42 ± 11,39	438,42 ± 13,41	445,12 ± 14,28	435,43 ± 14,27
		12 - 16	94,57 ± 10,06	442,56 ± 15,45	443,44 ± 19,19	440,31 ± 16,75
		16 - 18	89,22 ± 4,55	445,99 ± 19,40	453,48 ± 29,76	443,40 ± 17,83
☾	♂	½ - 1	97,14 ± 19,83	440,72 ± 19,74	440,07 ± 15,53	441,94 ± 18,74
		1 - 3	80,49 ± 14,87	444,42 ± 22,08	444,78 ± 16,52	438,03 ± 18,17
		3 - 5	78,69 ± 10,74	423,15 ± 23,59	427,19 ± 24,42	421,56 ± 22,49
		5 - 8	71,92 ± 9,36	438,68 ± 16,66	439,15 ± 23,37	440,11 ± 18,76
		8 - 12	68,49 ± 8,63	444,28 ± 19,82	445,11 ± 25,28	446,31 ± 20,40
		12 - 16	64,42 ± 6,54	442,39 ± 16,56	438,71 ± 20,85	443,33 ± 17,92
		16 - 18	61,55 ± 9,37	421,53 ± 20,94	415,39 ± 24,51	420,04 ± 24,39
	♀	½ - 1	102,42 ± 24,02	453,32 ± 9,04	452,89 ± 24,68	451,32 ± 14,68
		1 - 3	93,04 ± 9,34	439,88 ± 9,56	441,64 ± 19,06	439,74 ± 13,36
		3 - 5	88,92 ± 9,31	430,71 ± 14,32	437,44 ± 17,67	426,77 ± 12,32
		5 - 8	76,23 ± 7,92	432,29 ± 51,22	431,75 ± 52,01	431,20 ± 51,33
		8 - 12	70,87 ± 7,56	441,41 ± 21,95	443,01 ± 25,27	442,57 ± 19,67
		12 - 16	69,75 ± 7,51	448,01 ± 23,52	441,19 ± 21,19	447,11 ± 20,00
		16 - 18	62,80 ± 1,40	450,96 ± 19,09	455,19 ± 28,75	451,05 ± 18,32

Tabelle 3-3 Langzeit-EKG Daten der Gruppen 1-7.

MW steht für den Mittelwert, STD für die einfache Standardabweichung;

Herzfrequenz in Schlägen/min; QTc-Zeiten in ms; ☀ Tag, ☾ Nacht

Alters- gruppe (vollendete Lebensjahre)	Mess- para- meter	Tag vs. Nacht (♂) <i>p</i> =	Tag vs. Nacht (♀) <i>p</i> =	Mädchen vs. Jungen (24h) <i>p</i> =	Mädchen vs. Jungen (Tag) <i>p</i> =	Mädchen vs. Jungen (Nacht) <i>p</i> =
½ - 1	HF	0,0018	0,1486	0,6939	0,5707	0,7708
1 - 3		0,0065	0,0000	0,0603	0,1135	0,1074
3 - 5		0,0001	0,0001	0,0228	0,0266	0,0078
5 - 8		0,0001	0,0001	0,0217	0,0273	0,0444
8 - 12		0,0001	0,0001	0,3297	0,3841	0,1712
12 - 16		0,0001	0,0001	0,2635	0,5162	0,0090
16 - 18		0,0587	0,0004	0,5452	0,5990	0,8081
½ - 1	QTc1	0,6666	0,1839	0,4738	0,8472	0,3169
1 - 3		0,9648	0,1585	0,8157	0,8885	0,6529
3 - 5		0,0008	0,0287	0,5353	0,6881	0,2688
5 - 8		0,8826	0,3785	0,6624	0,7205	0,4491
8 - 12		0,0182	0,2099	0,7085	0,6300	0,5340
12 - 16		0,5681	0,0566	0,4604	0,7233	0,3314
16 - 18		0,2442	0,1160	0,1233	0,1709	0,0705
½ - 1	QTc2	0,7667	0,2725	0,4472	0,5868	0,4842
1 - 3		0,9327	0,8496	0,7060	0,7873	0,7473
3 - 5		0,1012	0,7430	0,3376	0,4026	0,1787
5 - 8		0,8456	0,4285	0,8322	0,8577	0,4144
8 - 12		0,2692	0,5240	0,5094	0,3816	0,7026
12 - 16		0,6403	0,5579	0,6172	0,5385	0,6677
16 - 18		0,2455	0,6934	0,0886	0,1105	0,0604
½ - 1	QTc3	0,8912	0,1765	0,8848	0,8393	0,4915
1 - 3		0,7446	0,8075	0,9261	0,8029	0,8504
3 - 5		0,0919	0,6864	0,6558	0,9846	0,4071
5 - 8		0,0417	0,8486	0,7961	0,6731	0,3012
8 - 12		0,0001	0,0009	0,5179	0,5124	0,3905
12 - 16		0,3265	0,0142	0,7838	0,8969	0,4744
16 - 18		0,7137	0,0030	0,0969	0,1251	0,0837

Tabelle 3-4 Irrtumswahrscheinlichkeiten der angestellten Vergleiche; hervorgehoben sind signifikante Unterschiede.

3.3.1 Ergebnisse der Gruppe 1

Für die männlichen Säuglinge im Alter von 6-12 Monaten ermittelten wir über 24 h eine mittlere Herzfrequenz von 116,62 Schlägen/min (STD \pm 17,82). Während der definierten Tagstunden lag der Mittelwert mit 128,17 (STD \pm 15,98) höher als der Mittelwert für die Nachtzeit mit 97,14 Schlägen/min (STD \pm 19,83), wobei dieser Unterschied signifikant war ($p = 0,0018$).

In Kanal 1 ergab sich ein Mittelwert für QTc über 24 Stunden von 439,4 ms (STD \pm 13,84), für den Tag lag die mittlere QTc bei 439,84 ms (STD \pm 12,67) und für die Nacht wurde eine mittlere QTc von 440,72 ms (STD \pm 19,74) errechnet.

In Kanal 2 lag der Mittelwert für QTc über 24 Stunden bei 438,09 ms (STD \pm 12,38), für den Tag bei 439,59 ms (STD \pm 14,58) und für die Nacht wurde eine mittlere QTc von 440,07 ms (STD \pm 15,53) errechnet.

In Kanal 3 errechnete sich ein Mittelwert für QTc über 24 Stunden von 441,27 ms (STD \pm 10,62), für den Tag für QTc von 441,85 ms (STD \pm 8,86) und für die Nacht von 441,94 ms (STD \pm 18,75).

Bei der Ermittlung der Mittelwerte für die Nachtzeit konnten in der Altersgruppe 1 nur 4 Langzeit-EKGs einbezogen werden, da ein Proband die Ableitung vorzeitig abgebrochen hatte.

Bei den 3 untersuchten Mädchen in dieser Altersgruppe standen alle 3 Langzeit-EKGs für die Auswertung komplett zur Verfügung. Auch bei ihnen fanden wir während der Tagstunden eine signifikant höhere Herzfrequenz (114,87 Schläge/min (STD \pm 33,38)) als während der Nachtstunden (102,46 Schläge/min (STD \pm 24,02)). Die mittlere Herzfrequenz über 24 Stunden lag bei 108,33 Schlägen/min (STD \pm 29,96).

In Kanal 1 ergab sich ein Mittelwert für QTc über 24 Stunden von 447,51 ms (STD \pm 14,31), für den Tag lag die mittlere QTc bei 442,35 ms (STD \pm 18,35)

und für die Nacht wurde eine mittlere QTc von 453,32 ms (STD \pm 9,04) errechnet.

In Kanal 2 lagen die entsprechenden Werte bei 449,44 ms (STD \pm 20,29), 446,81 ms (STD \pm 17,74) und 452,89 ms (STD \pm 24,68).

In Kanal 3 lag der Mittelwert für QTc über 24 Stunden bei 443,27 ms (STD \pm 20,13), am Tag bei 438,39 ms (STD \pm 25,47) und in der Nacht bei 451,32 ms (STD \pm 14,68).

Die getrennte Berechnung der QTc jeweils in den 3 Kanälen ergab bei den Jungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Kanälen weder für den Mittelwert über 24 Stunden noch für den Tag- bzw. Nachtwert.

Wie auch schon bei den männlichen Probanden derselben Altersgruppe fanden wir auch bei den weiblichen Säuglingen keine signifikanten Unterschiede in den QT-Zeiten der jeweiligen Kanäle (s. Tabellen 3-3 und 3-4).

Insgesamt erbrachte die Untersuchung in dieser Gruppe weder einen signifikanten Unterschied bezüglich der QTc-Zeiten zwischen Tag- und Nachtwerten noch zwischen den Geschlechtern. Der einzige Unterschied war der geschlechtsspezifische Herzfrequenzunterschied und tages- bzw. nachtzeitenbedingte Unterschiede.

3.3.2 Ergebnisse der Gruppe 2

Für die 6 männlichen Kleinkinder im Alter von 1-3 Jahren ermittelten wir über 24 Stunden eine mittlere Herzfrequenz von 92,75 Schlägen/min (STD \pm 16,04). Während des Tages lag der Mittelwert bei 105,93 Schlägen/min (STD \pm 21,49), der Mittelwert der Herzfrequenz für die Nachtzeit betrug 80,49 Schläge/min (STD \pm 14,87). Dieser Unterschied zwischen Tag und Nacht war statistisch signifikant ($p = 0,0065$).

Die 24 Stunden - Tag- und Nacht-Mittelwerte für QTc im Kanal 1 lauten: 443,36 ms (STD \pm 18,79), 444,79 ms (STD \pm 20,37) und 444,42 ms (STD \pm 22,08).

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

Der Kanal 3 lieferte über 24 Stunden ein QTc von 437,41 ms (STD \pm 14,86), für den Tag von 440,81 ms (STD \pm 18,33) und für die Nacht von 438,03 ms (STD \pm 18,17).

Bei den 8 untersuchten Mädchen in dieser Altersgruppe fanden wir eine mittlere Herzfrequenz von 108,89 Schlägen/min (STD \pm 8,99), gemessen über einen Zeitraum von 24 Stunden. Der Mittelwert für die Tagstunden betrug 123,06 Schläge/min (STD \pm 8,89). Nachts konnte für die Herzfrequenz ein Mittelwert von 93,14 Schlägen/min (STD \pm 19,83) gemessen werden. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ($p = 0,0000$).

In Kanal 1 ergab sich ein Mittelwert für QTc über 24 Stunden von 441,29 ms (STD \pm 10,91), für den Tag lag die mittlere QTc bei 443,44 ms (STD \pm 11,86) und für die Nacht wurde eine mittlere QTc von 439,88 ms (STD \pm 9,56) errechnet.

Im Kanal 2 lagen die entsprechenden Werte bei 440,08 ms (STD \pm 17,62), 442,47 ms (STD \pm 19,88) und 441,64 ms (STD \pm 19,06).

In Kanal 3 wiederum ergab sich ein QTc Mittelwert von 438,09 ms (STD \pm 10,17) über 24 Stunden, 438,63ms (STD \pm 10,92) tagsüber und 439,74 ms (STD \pm 13,36) nachts.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den QTc-Zeiten zwischen Tag und Nacht oder zwischen Jungen und Mädchen. Die signifikanten Herzfrequenzunterschiede wurden bereits erwähnt.

In dieser Gruppe standen für die Auswertung alle Langzeit-EKGs zur Verfügung.

3.3.3 Ergebnisse der Gruppe 3

In der Gruppe der 3-5 jährigen Kleinkinder standen für die Auswertung ebenfalls alle Langzeit-EKGs zur Verfügung.

Wir ermittelten für die 19 Jungen eine mittlere Herzfrequenz von 96,19 Schlägen/min (STD \pm 12,66), gemessen über einen Zeitraum von 24 Stunden.

Der ermittelte Mittelwert für die definierte Tagzeit betrug 110,05 Schläge/min (STD \pm 13,68), während nachts die Herzfrequenz im Mittel bei 78,69 Schlägen/min (STD \pm 10,74) lag.

In Kanal 1 ergab sich der Mittelwert für QTc über 24 Stunden von 429,85 ms (STD \pm 17,41), für den Tag lag die mittlere QTc bei 433,61 ms (STD \pm 17,45) und für die Nacht wurde eine mittlere QTc von 423,15 ms (STD \pm 23,59) errechnet.

Kanal 2 lieferte folgende Werte: über 24 Stunden 430,55 ms (STD \pm 18,78), am Tag 432,98 ms (STD \pm 22,02) und in der Nacht 427,19 ms (STD \pm 24,42).

In Kanal 3 ergab der Mittelwert für QTc über 24 Stunden 424,39 ms (STD \pm 14,86), tags 425,70 ms (STD \pm 19,41) und nachts 421,56 ms (STD \pm 22,49).

Bei den 13 Mädchen errechneten wir eine mittlere Herzfrequenz von 105,64 Schlägen/min (STD \pm 9,58), gemessen über den gesamten 24 Stunden-Zeitraum.

Der ermittelte Mittelwert für den Tag betrug 119,29 Schläge/min (STD \pm 8,70). Nachts konnte für die Herzfrequenz ein Mittelwert von 88,92 Schlägen/min (STD \pm 9,31) gemessen werden.

Die QTc-Werte im Kanal 1 lagen über 24 Stunden bei 433,21 ms (STD \pm 12,87), für den Tag lag die mittlere QTc bei 435,76 ms (STD \pm 12,59) und für die Nacht wurde eine mittlere QTc von 430,71 ms (STD \pm 14,32) errechnet.

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

In Kanal 3 lauten die entsprechenden QTc: 426,95 ms (STD \pm 13,39), 425,58 ms (STD \pm 15,40) und 426,77 ms (STD \pm 12,32).

Wie schon in den vorherigen Gruppen fanden wir auch hier signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz zwischen Jungen und Mädchen. Der Gesamtmittelwert betrug bei den Jungen 96,19 Schläge/min und bei den Mädchen 105,64 ($p = 0,02$). Außerdem unterschieden sich die Frequenzen am Tag sowohl bei den Jungen, als auch bei den Mädchen signifikant von denen in der Nacht.

Der Vergleich der QTc-Werte 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 Differenzen zwischen männlichen und weiblichen Probanden waren statistisch nicht signifikant.

3.3.4 Ergebnisse der Gruppe 4

In der Altersgruppe 5-8 Jahre wurden 43 Mädchen und 30 Jungen untersucht.

Für die Auswertung standen alle Langzeit-EKGs zur Verfügung.

Für die männlichen Probanden in dieser Altersgruppe errechnete sich eine mittlere Herzfrequenz von 86,57 Schlägen/min (STD \pm 11,03), gemessen über einen Zeitraum von 24 Stunden. Der ermittelte Wert für den Tag betrug 98,45 Schläge/min (STD \pm 14,22) und nachts konnte für die Herzfrequenz ein Mittelwert von 71,92 Schlägen/min (STD \pm 9,36) gemessen werden.

In Kanal 1 ergab sich ein Mittelwert für QTc über 24 Stunden von 438,12 ms (STD \pm 15,08), für den Tag lag die mittlere QTc bei 438,31 ms (STD \pm 14,99) und für die Nacht wurde eine mittlere QTc von 438,68 ms (STD \pm 16,66) errechnet.

In Kanal 2 lag der Mittelwert für QTc über 24 Stunden bei 439,39 ms (STD \pm 20,79), für den Tag bei 439,73 ms (STD \pm 20,95) und für die Nacht bei 439,15 ms (STD \pm 23,37).

Kanal 3 erbrachte als der Mittelwert für QTc über 24 Stunden 436,44 ms (STD \pm 15,74), am Tag 434,27 ms (STD \pm 15,10) und in der Nacht 440,11 ms (STD \pm 18,76).

Bei den untersuchten Mädchen in dieser Altersgruppe lag die mittlere Herzfrequenz mit 92,07 Schlägen/min (STD \pm 7,50), gemessen über einen Zeitraum von 24 Stunden, signifikant unter der der Jungen. Der ermittelte Mittelwert für den Tag betrug 105,35 Schläge/min (STD \pm 10,31), nachts konnten dagegen nur 76,23 Schläge/min (STD \pm 7,92) gemessen werden. Die Unterschiede zwischen Tag und Nacht, sowie zu den Jungen waren signifikant (Signifikanzniveaus s. Tabelle 3-5)

Für die QTc-Werte in Kanal 1 konnte über 24 Stunden ein Wert von 439,67 ms (STD \pm 14,56), für den Tag von 439,57 ms (STD \pm 14,35) und für die Nacht von 432,29 ms (STD \pm 51,22) errechnet werden.

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

Kanal 3 lieferte folgende Werte: 435,49 ms (STD \pm 14,87), 432,75 ms (STD \pm 15,02), 431,20 ms (STD \pm 51,33).

Unterschiede der QTc-Zeiten waren beim Vergleich der drei Kanäle nicht signifikant. Nachts fällt in dieser Gruppe bei den Mädchen eine sehr große Standardabweichung in der QTc aller Kanäle auf (von 51,22 ms bis 52,01 ms; siehe Tabelle 3-4)

3.3.5 Ergebnisse der Gruppe 5

In der Altersgruppe der 8-12 jährigen Schulkinder wurden 34 Mädchen und 57 Jungen rekrutiert und untersucht.

Wir berechneten bei den Jungen eine mittlere Herzfrequenz von 83,26 Schlägen/min (STD \pm 8,99), gemessen über einen Zeitraum von 24 Stunden. Der ermittelte Mittelwert für den Tag betrug 93,28 Schläge/min (STD \pm 11,18). Nachts konnte für die Herzfrequenz ein Mittelwert von 68,49 Schlägen/min (STD \pm 8,63) gemessen werden.

Die im Kanal 1 gemessenen QTc-Werte über 24 Stunden, tags und nachts lagen bei 441,15 ms (STD \pm 15,67), 439,94 ms (STD \pm 16,21) bzw. bei 44,28 ms (STD \pm 19,82) .

In Kanal 2 ergaben sich Mittelwerte für QTc von 442,11 ms (STD \pm 17,21), 442,13 ms (STD \pm 17,76) und von 445,11 ms (STD \pm 25,28).

Der Kanal 3 ergab für QTc als Mittelwert über 24 Stunden 440,75 ms (STD \pm 16,37), für den Tag 437,59 ms (STD \pm 16,46) und für die Nacht 446,31 ms (STD \pm 20,40).

Bei den weiblichen Untersuchten dieser Altersgruppe lag die mittlere Herzfrequenz bei 85,04 Schlägen/min (STD \pm 7,94) im Zeitraum von 24 Stunden. Der Mittelwert für den Tag betrug 95,42 Schläge/min (STD \pm 11,39) und nachts 70,87 Schläge/min (STD \pm 7,56).

In Kanal 1 maßen wir als Mittelwert für QTc über 24 Stunden 439,93 ms (STD \pm 14,56), am Tag 438,42 ms (STD \pm 13,41) und in der Nacht 441,41 ms (STD \pm 21,95).

Im Kanal 2 betrug die Werte 444,45 ms (STD \pm 15,79), 445,12 ms (STD \pm 14,28) und 443,01 ms (STD \pm 25,27).

Der Kanal 3 ergab die drei Mittelwerte für QTc von 438,54 ms (STD \pm 15,34), 435,43 ms (STD \pm 14,27) und 442,57 ms (STD \pm 19,67).

In dieser Gruppe ergaben sich signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz zwischen Tag und Nacht. 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 bzgl. der QTc-Zeiten nicht signifikant voneinander.

3.3.6 Ergebnisse der Gruppe 6

In der Altersgruppe 12-16 Jahre konnten 23 Mädchen und 32 Jungen rekrutiert und untersucht werden.

Wir konnten eine mittlere Herzfrequenz von 82,06 Schlägen/min ($STD \pm 6,93$) über einen Zeitraum von 24 Stunden bei den Jungen messen.

Der Tagwert betrug 92,89 Schläge/min ($STD \pm 8,36$) und der Nachtwert 64,42 Schläge/min ($STD \pm 6,54$).

Bei den QTc-Messungen in Kanal 1 ergaben sich der Mittelwert über 24 Stunden von 441,37 ms ($STD \pm 12,15$), für den Tag von 441,19 ms ($STD \pm 11,98$) und für die Nacht von 442,39 ms ($STD \pm 16,56$).

In Kanal 2 dagegen lagen die zu den entsprechenden Zeiten gemessenen Werte bei 439,76 ms ($STD \pm 14,57$), 440,37 ms ($STD \pm 16,48$) und bei 438,71 ms ($STD \pm 20,85$).

Der Kanal 3 ergab als Mittelwert für QTc über 24 Stunden 441,40 ms ($STD \pm 12,88$), für den Tag 440,84 ms ($STD \pm 12,42$) und für die Nacht 443,33 ms ($STD \pm 17,92$).

Bei der Auswertung der abgeleiteten Langzeit-EKGs der Mädchen errechneten wir eine mittlere Herzfrequenz von 84,44 Schlägen/min ($STD \pm 8,19$), gemessen über einen Zeitraum von 24 Stunden. Am Tag betrug die Frequenz 94,57 Schläge/min ($STD \pm 10,06$), und in der Nacht 69,75 Schläge/min ($STD \pm 7,51$).

In Kanal 1 gemessene QTc ergaben als Mittelwert über 24 Stunden 444,43 ms (STD \pm 16,76), für den Tag 442,56 ms (STD \pm 15,45) und für die Nacht 448,01 ms (STD \pm 23,52).

Kanal 2 lieferte folgende Messergebnisse für 24 Stunden, tags bzw. nachts: 442,02 ms (STD \pm 17,55), 443,44 ms (STD \pm 19,19) und 441,19 ms (STD \pm 21,19).

In Kanal 3 fanden wir den Mittelwert für QTc über 24 Stunden von 442,55 ms (STD \pm 16,55), für den Tag die mittlere QTc von 440,31 ms (STD \pm 16,75) und für die Nacht wurde eine mittlere QTc von 447,11 ms (STD \pm 20,00) errechnet.

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 ($p = 0,00$).

Außerdem unterschieden sich innerhalb der Gruppen bei den männlichen und weiblichen Probanden die Herzfrequenzen tagsüber und nachts signifikant.

Die QTc unterschieden sich in keinem der Kanäle, weder zwischen Mädchen und Jungen, noch zwischen Tag und Nacht signifikant.

3.3.7 Ergebnisse der Gruppe 7

In der Altersgruppe 16-18 Jahre wurden 5 jugendliche Mädchen und 4 jugendliche Jungen untersucht.

Die männlichen Jugendlichen hatten über 24 Stunden eine mittlere Herzfrequenz von 77,43 Schlägen/min (STD \pm 7,13), am Tag 85,70 Schläge/min (STD \pm 11,58) und nachts 61,55 Schlägen/min (STD \pm 9,37).

Für sie maßen wir im Kanal 1 als Mittelwert für QTc über 24 Stunden 423,99 ms (STD \pm 21,18), für den Tag lag die mittlere QTc bei 425,40 ms (STD \pm 20,31) und für die Nacht bei 421,53 ms (STD \pm 20,94).

In Kanal 2 ergab sich ein mittlerer QTc über 24 Stunden von 422,37 ms (STD \pm 17,36), für den Tag lag die mittlere QTc bei 424,93 ms (STD \pm 15,22) und für

die Nacht konnte eine mittlere QTc von 415,39 ms (STD \pm 24,51) errechnet werden.

Im Kanal 3 konnten entsprechend der Zeitabschnitte folgende mittlere QTc-Werte gemessen werden: 421,43 ms (STD \pm 20,17), 422,17 ms (STD \pm 18,11) und 420,04 ms (STD \pm 24,39).

Die untersuchten Mädchen hatten eine mittlere Herzfrequenz von 79,90 Schlägen/min (STD \pm 2,01), gemessen über den 24-Stunden-Zeitraum.

Der ermittelte Mittelwert für den Tag betrug bei ihnen 89,22 Schläge/min (STD \pm 4,55) und nachts 62,80 Schläge/min (STD \pm 1,40).

Der Kanal 1 lieferte für diese Subgruppe einen Mittelwert für QTc über 24 Stunden von 448,13 ms (STD \pm 18,81), für den Tag von 445,99 ms (STD \pm 19,40) und für die Nacht von 450,96 ms (STD \pm 19,09).

In Kanal 2 kamen bei der Berechnung folgende QTc-Werte heraus: über 24 Stunden 453,85 ms (STD \pm 29,41), am Tag von 453,48 ms (STD \pm 29,76) und in der Nacht wurde eine mittlere QTc von 455,19 ms (STD \pm 28,75) errechnet.

Kanal 3 erbrachte 446,59 ms (STD \pm 17,78) als Mittelwert für QTc über 24 Stunden, 443,40 ms (STD \pm 17,83) am Tag und 451,05 ms (STD \pm 18,32) in der Nacht.

Es ergaben sich weder für die Herzfrequenz noch für die QTc-Zeiten signifikante Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen. Die Herzfrequenz war bei den Mädchen tagsüber signifikant höher als nachts ($p = 0,0004$). Außerdem lag die QTc in Kanal 3 tagsüber signifikant unter der in der Nacht.

3.4 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte

Im folgenden Abschnitt werden in den **Abbildungen 3-1a,b,c,d bis 3-14a,b,c,d** für die Gruppen 1 bis 7 jeweils getrennt für Jungen und Mädchen die 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte jeweils für die Herzfrequenz HF und die QTc-Werte in Kanal 1, 2 und 3 dargestellt und besprochen.

Es wird der Bereich angegeben, in dem mit 95%iger Wahrscheinlichkeit der erwartete Wert liegt. Die definierten Nacht- (Uhr 00.00 - 5.00) und Tag-Zeiten (Uhr 9.00 - 19.00) wurden zur besseren Übersicht markiert.

3.4.1 Gruppe 1

3.4.1.1 Gruppe 1, Jungen

Die folgenden vier **Abbildungen 3-1a bis 3-1d** zeigen für die Altersgruppe 1 der Jungen die 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte jeweils für die Herzfrequenz HF und die QTc-Werte in Kanal 1, 2 und 3.

Bei der Betrachtung des Frequenz-Diagramms sieht man sehr breite Konfidenzintervalle, insbesondere in den frühen Morgenstunden und den definierten Tagstunden. In den Abend- und Nachtstunden sind die Intervalle weniger breit und auch die Varianz der Intervalle insgesamt ist geringer.

Diese Beobachtung trifft auch für die QTc-Werte in Kanal 1, 2 und 3 zu, wobei die Varianz der QTc2-Intervalle am größten, die der QTc3-Intervalle am geringsten ist.

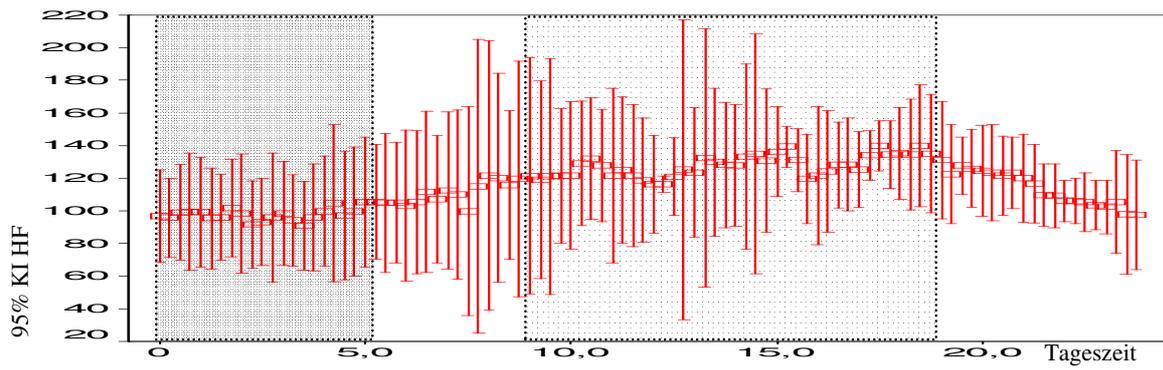


Abbildung 3-1a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Jungen in Gruppe 1

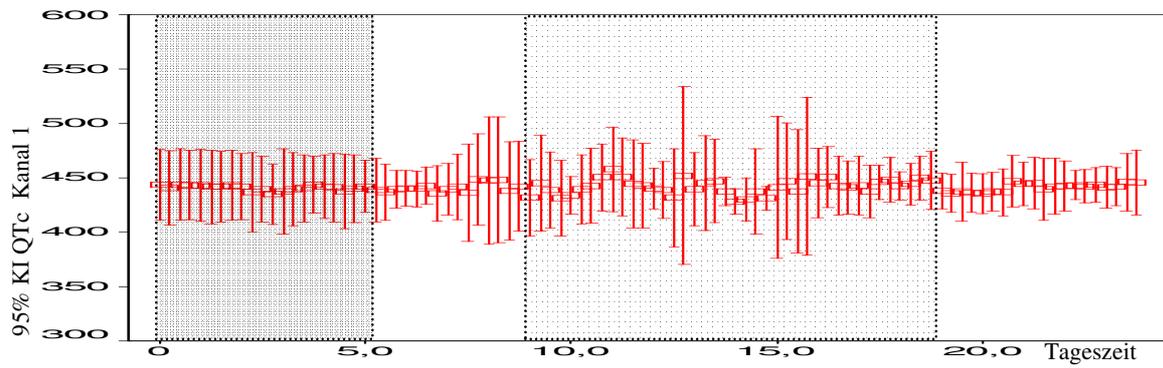


Abbildung 3-1b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 1

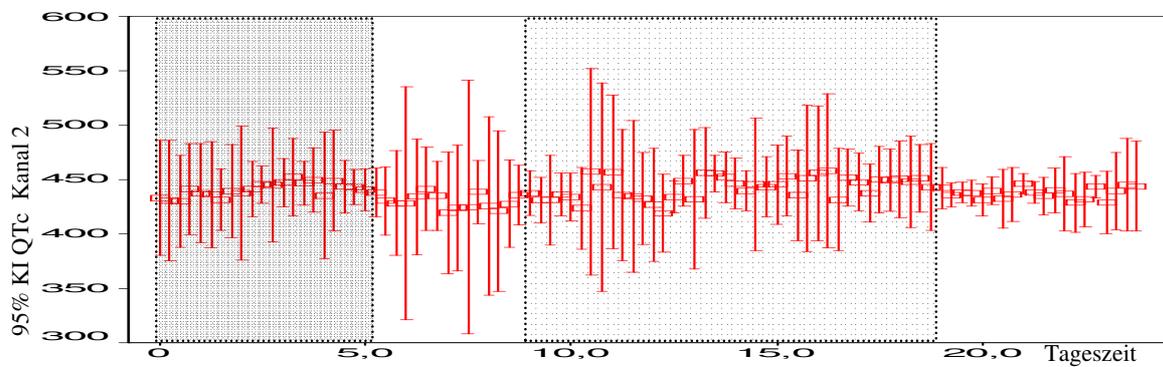


Abbildung 3-1c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 1

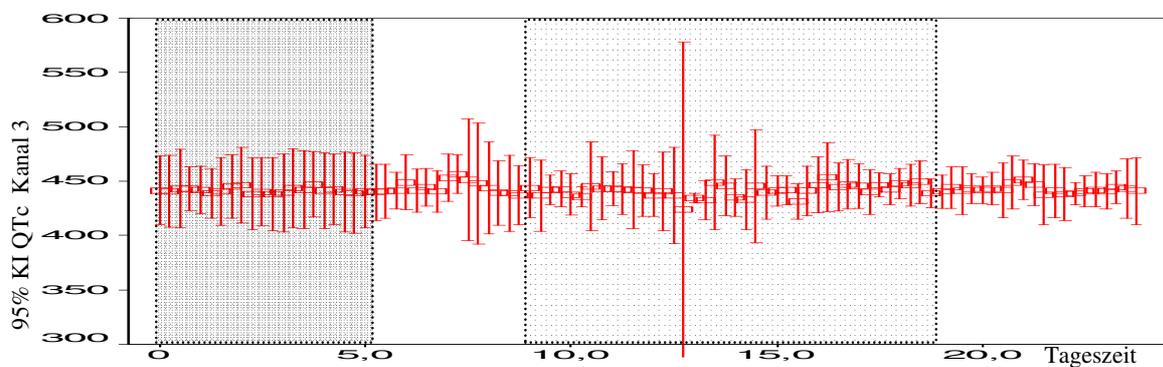


Abbildung 3-1d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 1

3.4.1.2 Gruppe 1, Mädchen

Abbildungen 3-2a bis 3-2d zeigen entsprechend für die Altersgruppe 1 der Mädchen die 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte jeweils für die Herzfrequenz HF und die QTc-Werte in Kanal 1, 2 und 3.

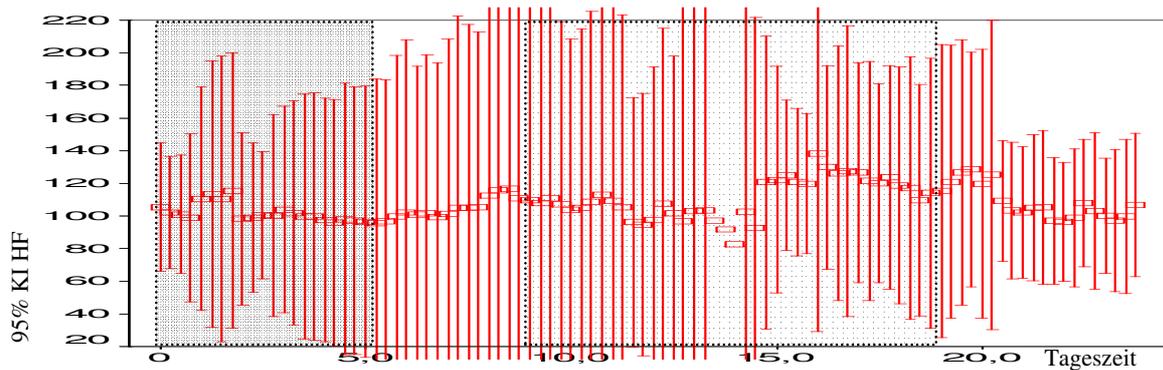


Abbildung 3-2a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 1

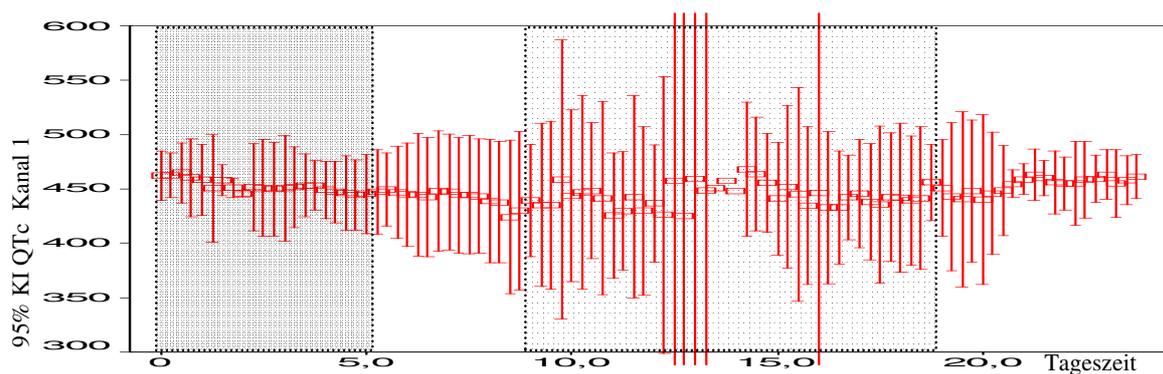


Abbildung 3-2b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 1

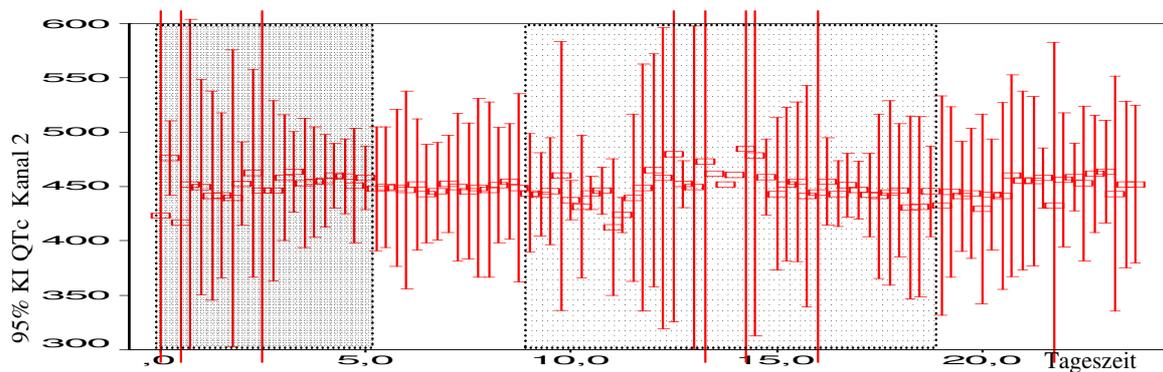


Abbildung 3-2c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 1

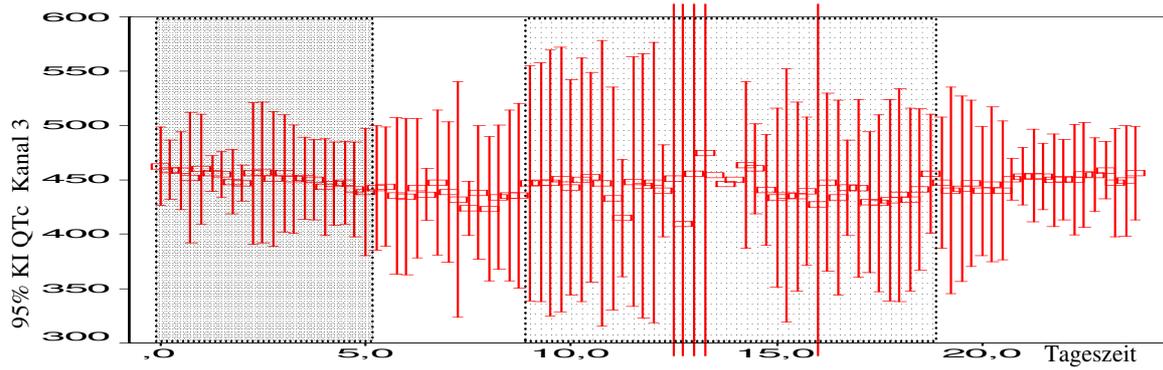


Abbildung 3-2d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 1

3.4.2 Gruppe 2

3.4.2.1 Gruppe 2, Jungen

Abbildungen 3-3a bis 3-3d illustrieren für die Altersgruppe 2 der Jungen mit $n = 6$ Probanden die 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte jeweils für die Herzfrequenz HF und die QTc-Werte Kanal 1-3.

Die Spannweite der Intervalle ist auch hier recht groß, insbesondere für die Herzfrequenz. Man sieht in den Tagstunden breitere Vertrauensbereiche als nachts. Für die QTc-Intervalle kann man in keinem der drei Kanäle eine derartige Beobachtung machen. Kanal 3 hat insgesamt die engsten Konfidenzintervalle.

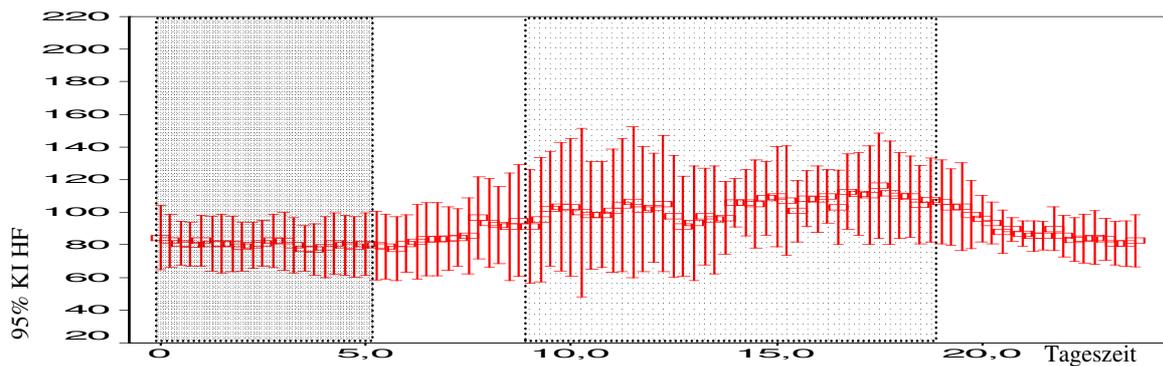


Abbildung 3-3a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Jungen in Gruppe 2

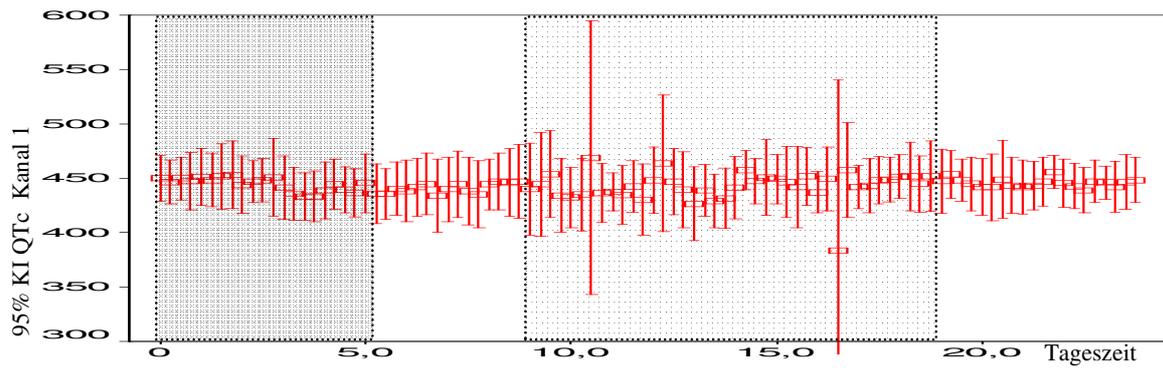


Abbildung 3-3b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 2

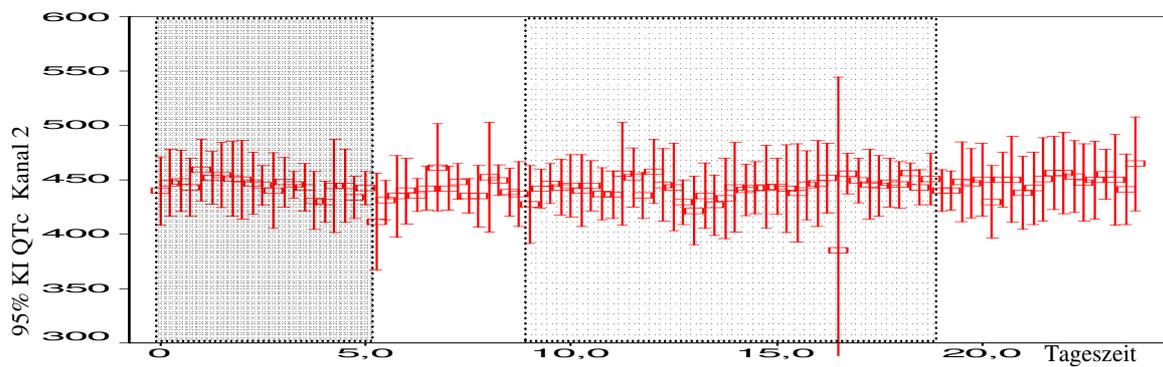


Abbildung 3-3c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 2

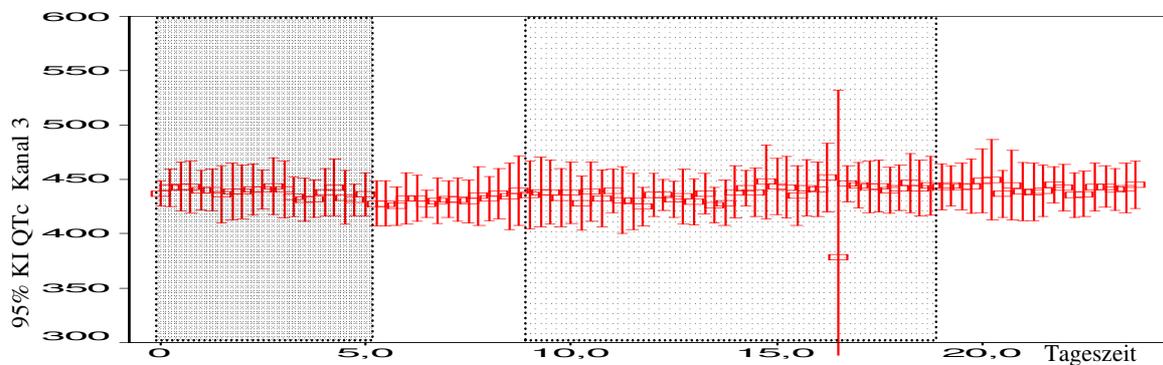


Abbildung 3-3d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 2

3.4.2.2 Gruppe 2, Mädchen

Abbildungen 3-4a bis 3-4d zeigen nun die 95%-Konfidenzintervalle für die Mädchen dieser Gruppe. Die Breite aller Intervalle wird entsprechend der größeren Probandenzahl immer geringer.

Die unterschiedliche Breite der HF-Intervalle tags vs. nachts ist erkennbar, ist aber weniger ausgeprägt sichtbar als bei allen bisherigen Darstellungen. Auch bei

der Betrachtung der QTc-Intervalle erscheint zumindest im Kanal 1 und 3 eine, wenn auch nur geringe, Zunahme der Breite in den frühen Morgenstunden und zu Beginn der Tagzeit.

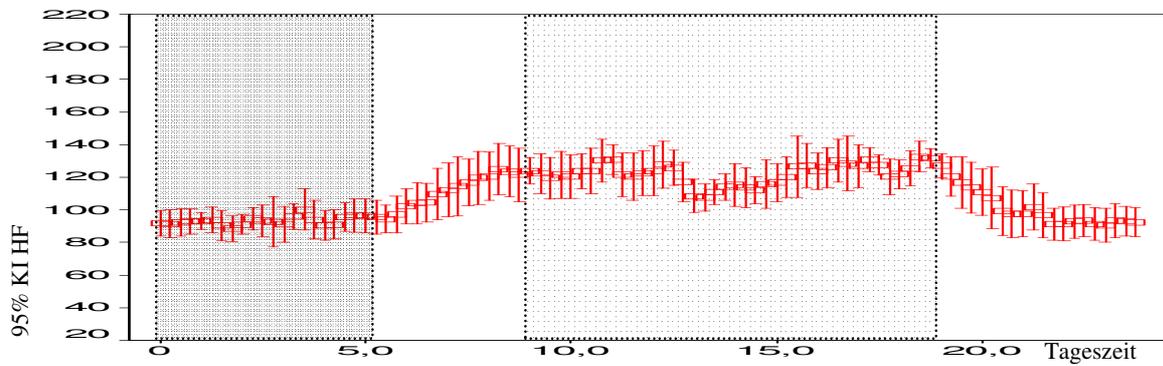


Abbildung 3-4a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 2

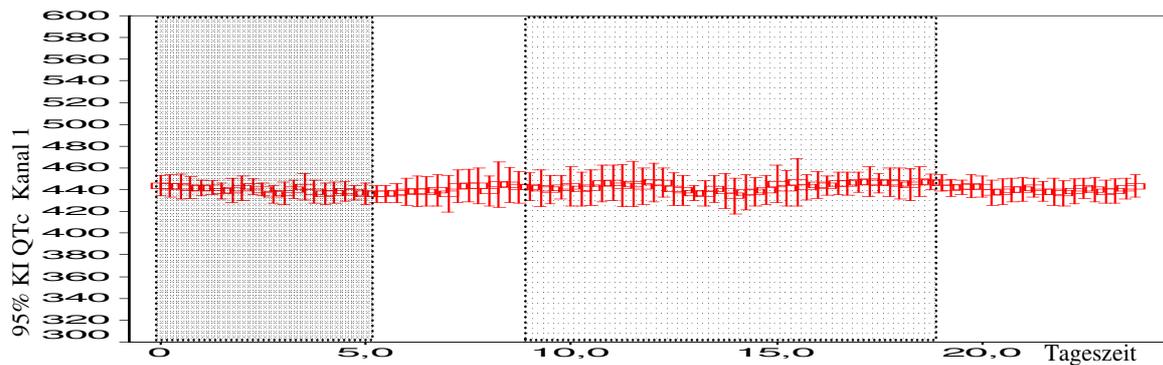


Abbildung 3-4b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 2

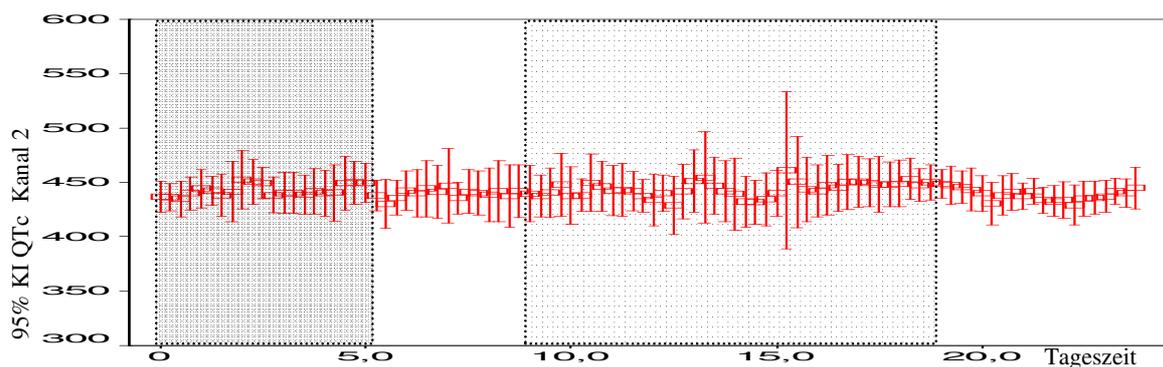


Abbildung 3-4c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 2

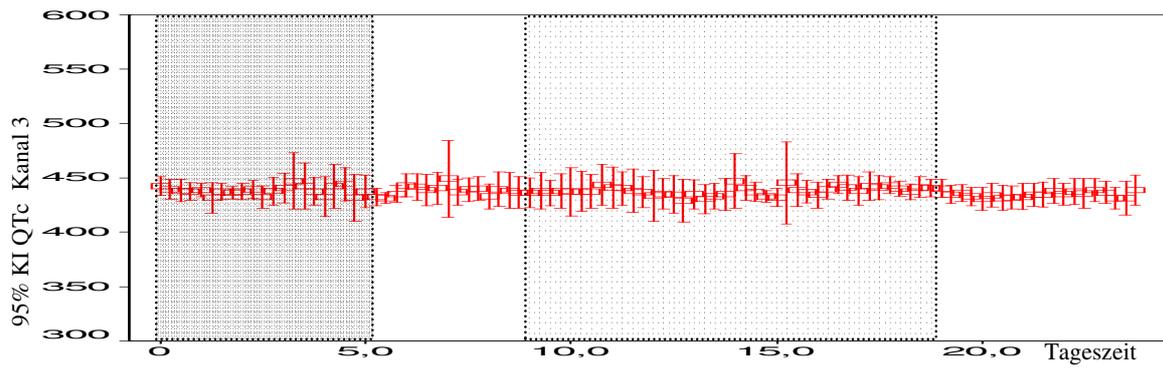


Abbildung 3-4d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 2

3.4.3 Gruppe 3

3.4.3.1 Gruppe 3, Jungen

Für die Probanden dieser Subgruppe zeigen die **Abbildungen 3-5a bis 3-5d** die 95%-Vertrauensbereiche für die Herzfrequenz sowie die QTc1-3. Die Frequenzintervalle sind nur von geringer Breite, die während der Nachtstunden wiederum weiter abnimmt. Bei der Betrachtung der Intervalle für QTc1, 2 und 3 haben die Kanäle 1 und 2 erneut die engsten Konfidenzbereiche, weisen aber beide auch vereinzelte Extremwerte auf.

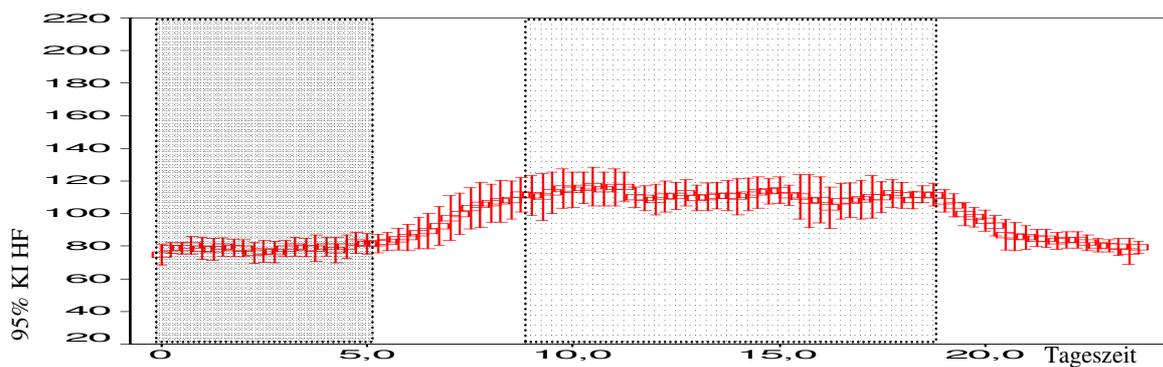


Abbildung 3-5a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Jungen in Gruppe 3

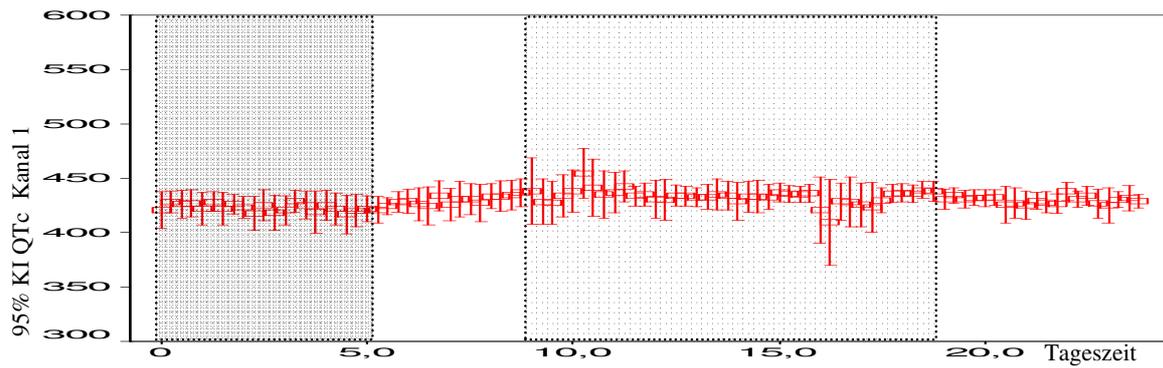


Abbildung 3-5b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 3

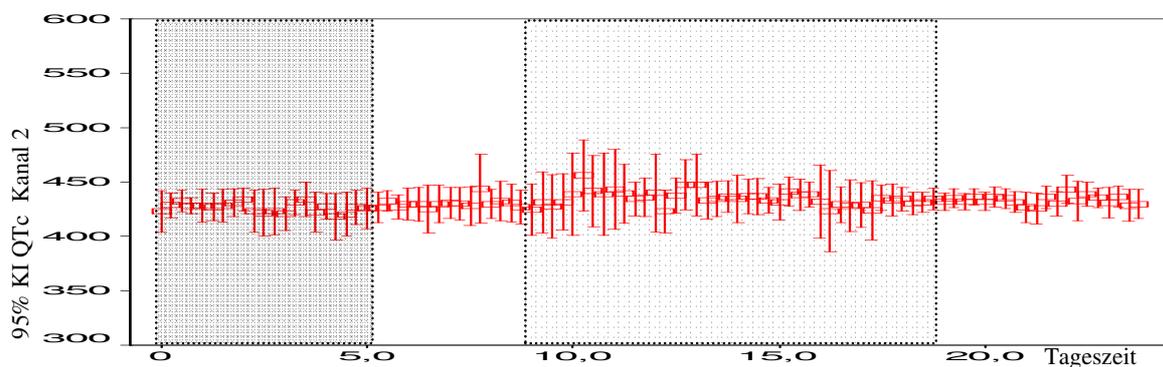


Abbildung 3-5c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 3

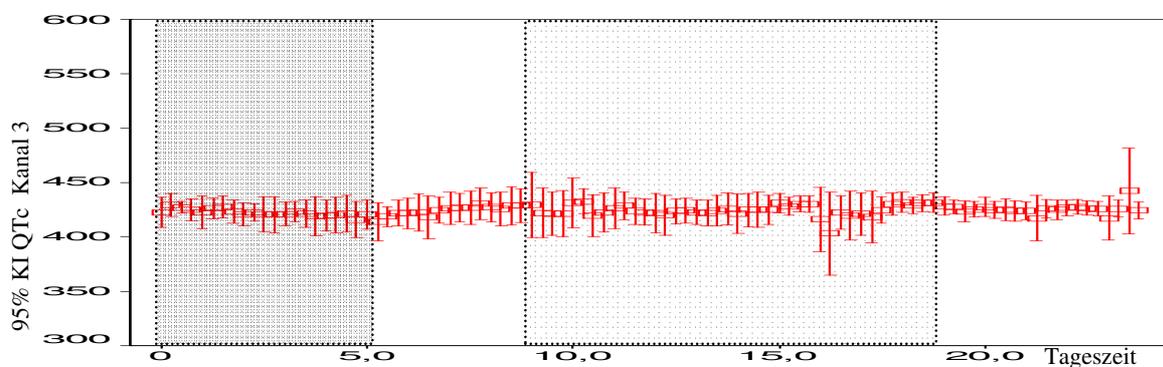


Abbildung 3-5d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 3

3.4.3.2 Gruppe 3, Mädchen

Bei der Betrachtung der entsprechenden Vertrauensbereiche der Mädchen fallen bei der Betrachtung des Herzfrequenz-Diagramms mehrere ca. doppelt so breite Intervalle in den Nachmittagsstunden und einzelne noch breitere in den Nacht-

stunden auf (s. **Abb. 3-6a**). Die QTc-Intervalle sind eng und insbesondere für die Kanäle 1 und 3 über die Zeit von 24 h kaum divergierend (s. **Abb. 3-6b-c**)

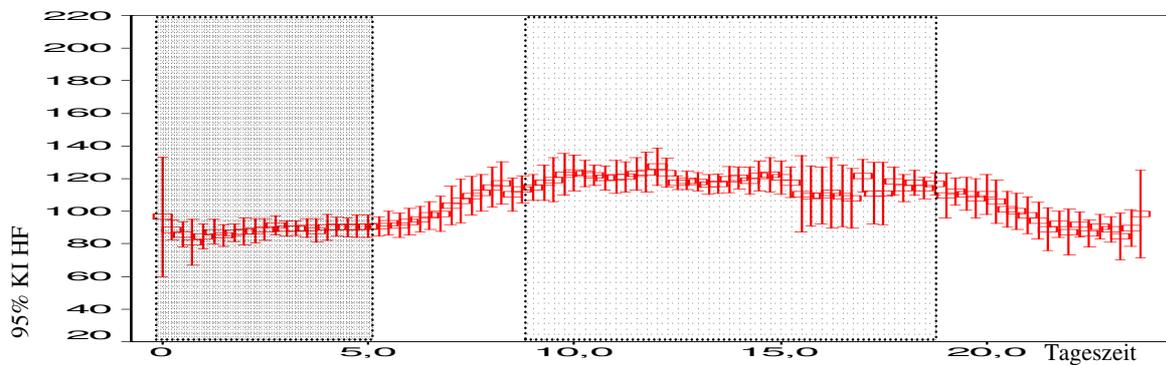


Abbildung 3-6a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 3

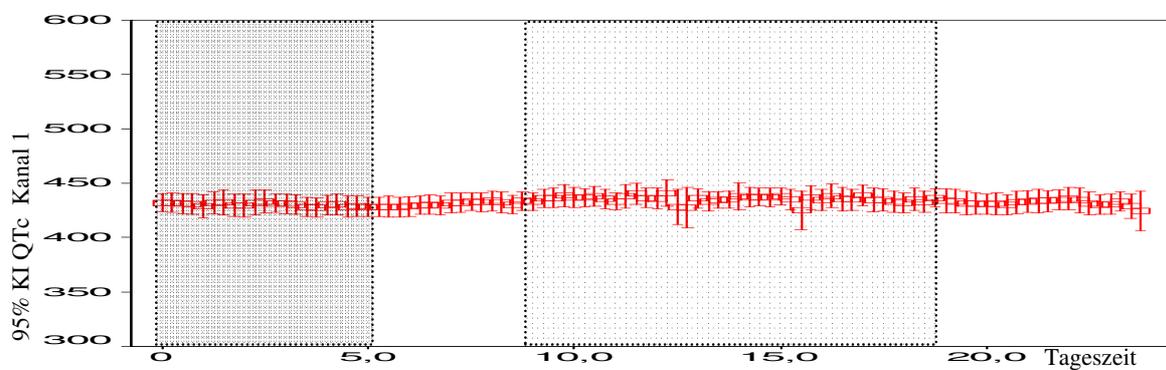


Abbildung 3-6b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 3

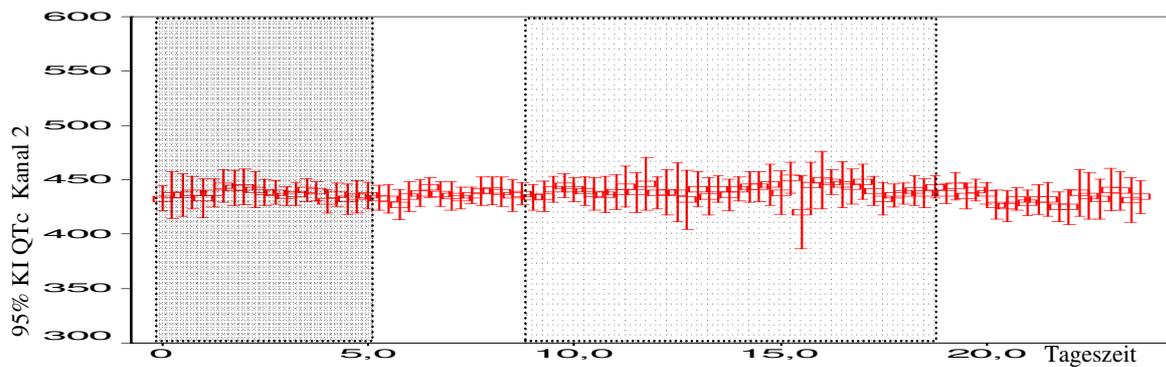


Abbildung 3-6c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 3

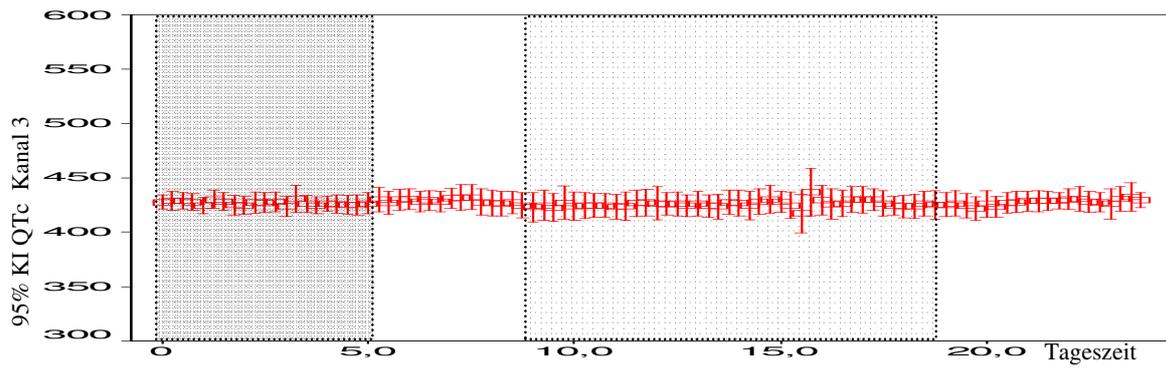


Abbildung 3-6d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 3

3.4.4 Gruppe 4

3.4.4.1 Gruppe 4, Jungen

Die erstellten 95%-Konfidenzintervalle der männlichen Probanden der Altersgruppe 4 spiegelt durch die geringe Breite die relativ hohe Teilnehmerzahl wider. Auch hier erkennt man wieder die etwas größere Varianz bezüglich der Herzfrequenz am Tage. Die QTc-Intervalle sind allesamt homogen bis auf einzelne Extremwerte und unterscheiden sich kaum voneinander (s. **Abb. 3-7a - d**).

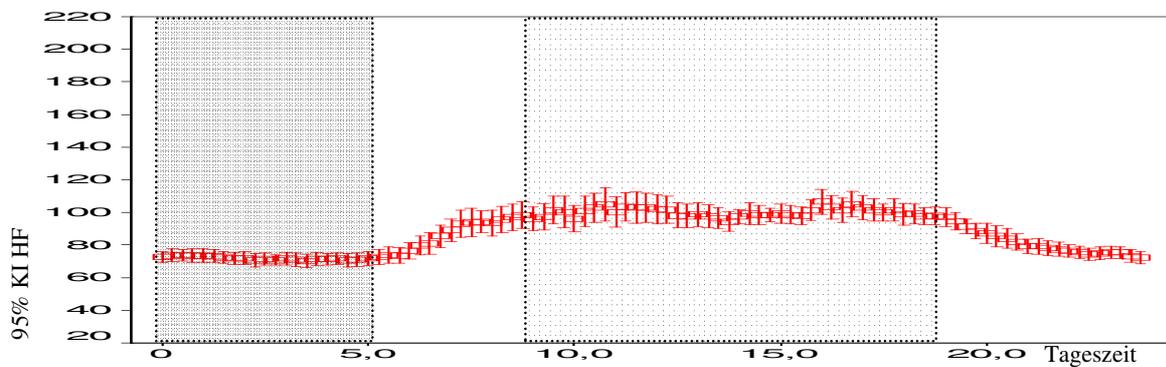


Abbildung 3-7a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Jungen in Gruppe 4

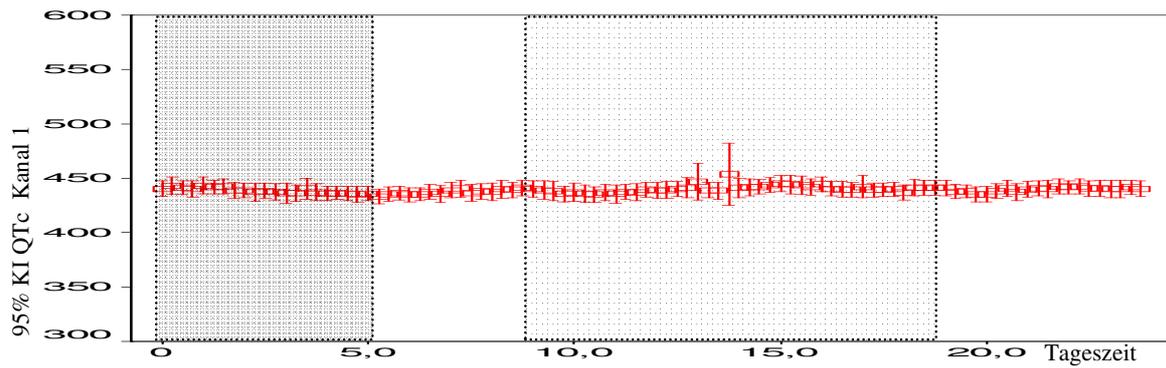


Abbildung 3-7b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 4

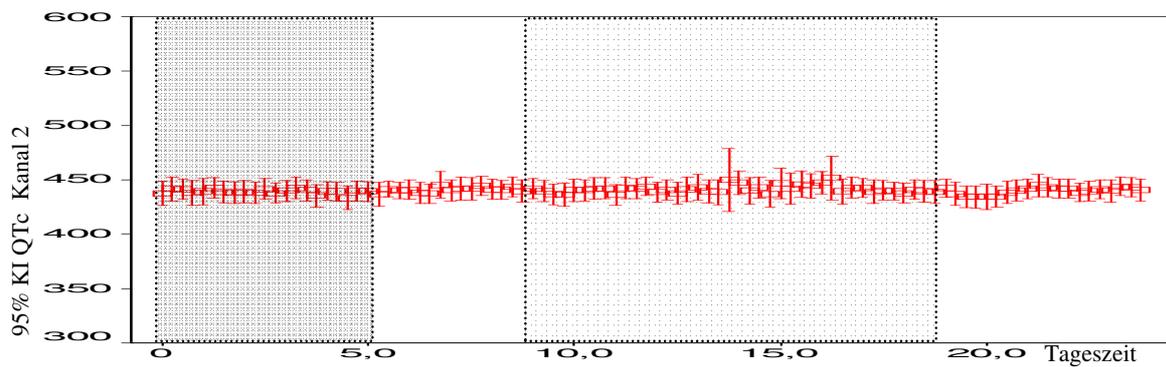


Abbildung 3-7c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 4

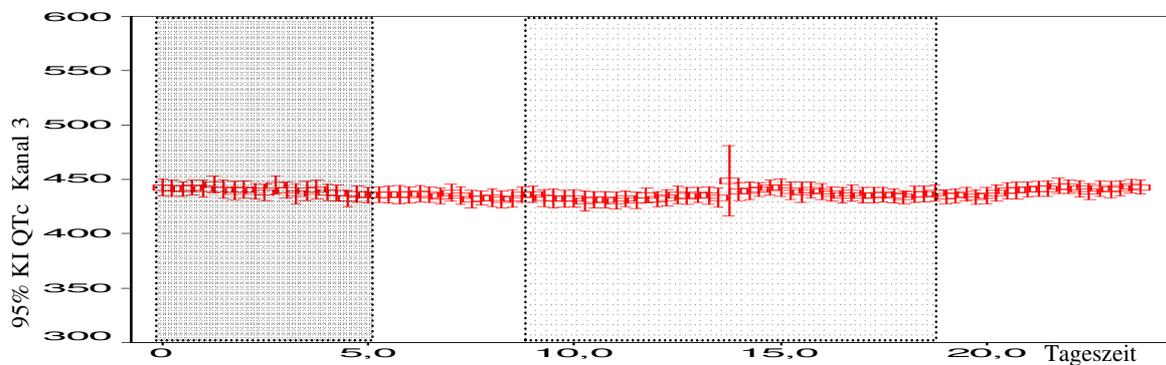


Abbildung 3-7d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 4

3.4.4.2 Gruppe 4, Mädchen

Bei der hohen Probandenzahl von 43 sind die 95% Konfidenzintervalle so eng, dass in dem gewählten Darstellungsmaßstab die Änderung der Intervallbreite der HF Mittelwerte gerade noch erkennbar ist (s. **Abb. 3-8a**). Bei den QTc-Intervallen fallen wiederholte breitere Intervalle während der Nacht, dieses mal aber in allen Kanälen, auf (s. **Abb. 3-8b-c**).

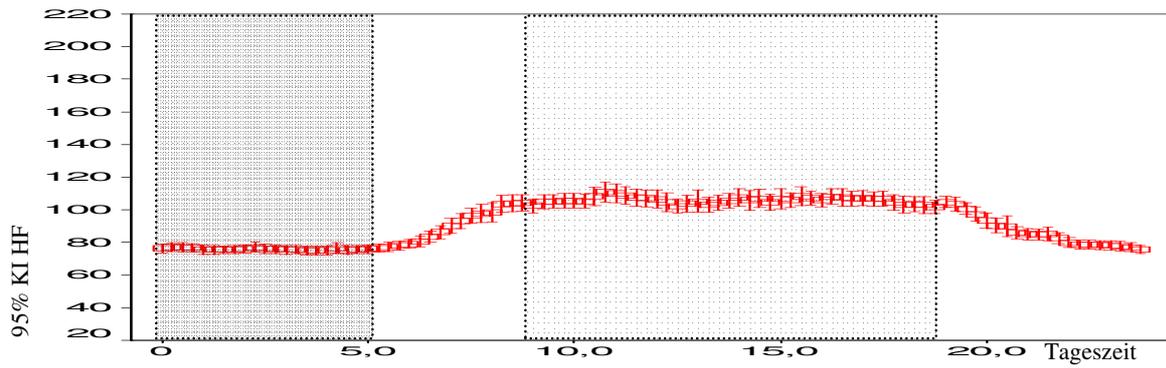


Abbildung 3-8a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 4

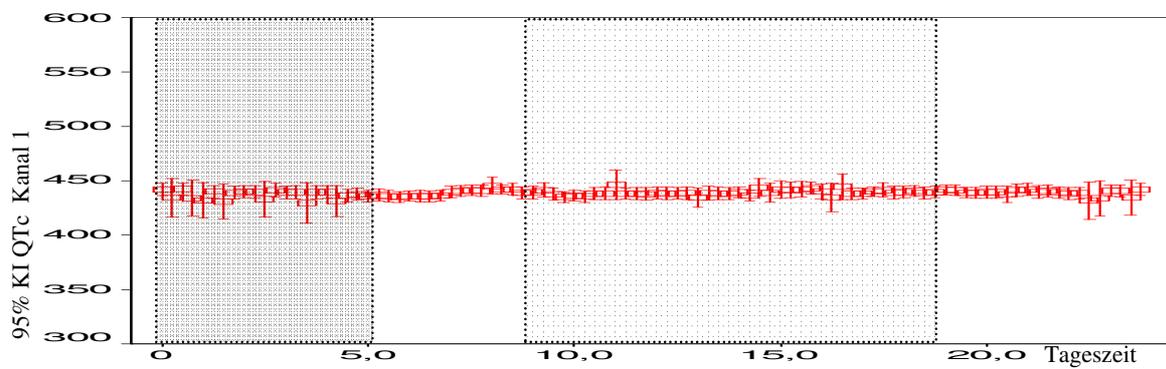


Abbildung 3-8b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 4

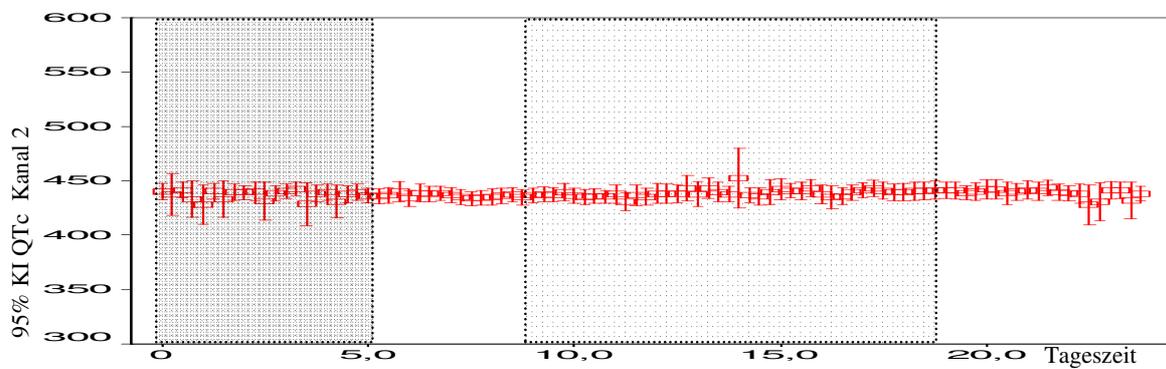


Abbildung 3-8c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 4

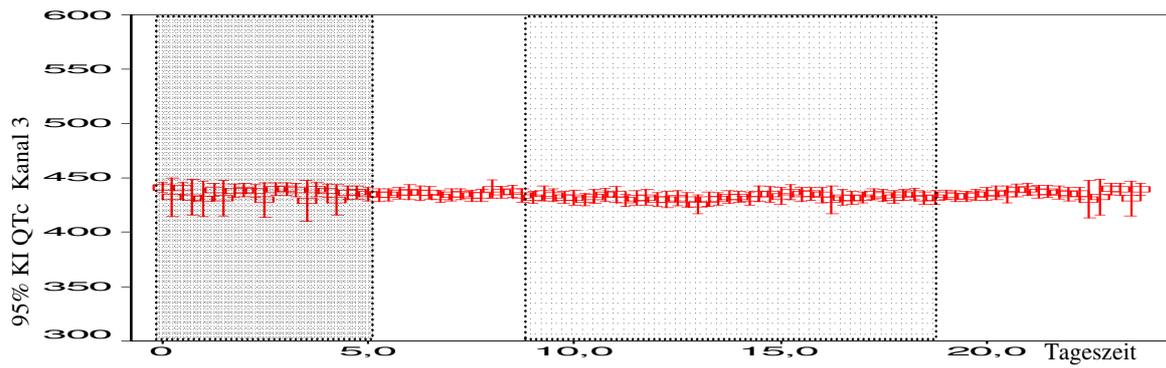


Abbildung 3-8d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 4

3.4.5 Gruppe 5

3.4.5.1 Gruppe 5, Jungen

Durch die hohe Probandenzahl, mit 57 Untersuchten war es die größte Untergruppe. Es sind bei der Betrachtung aller vier 95% Konfidenzintervall-Diagramme keine beschreibbaren Unterschiede mehr zu erkennen. Extremwerte kommen ebenfalls nicht vor (s. **Abb. 3-9a-d**).

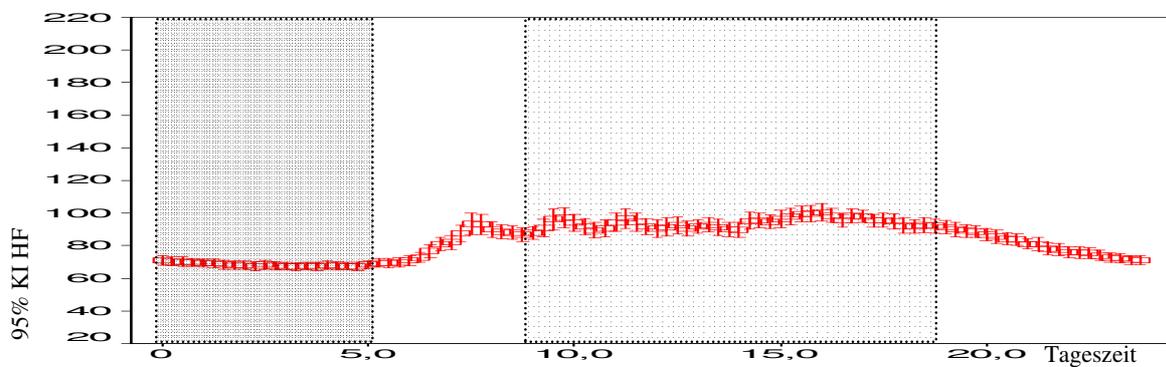


Abbildung 3-9a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Jungen in Gruppe 5

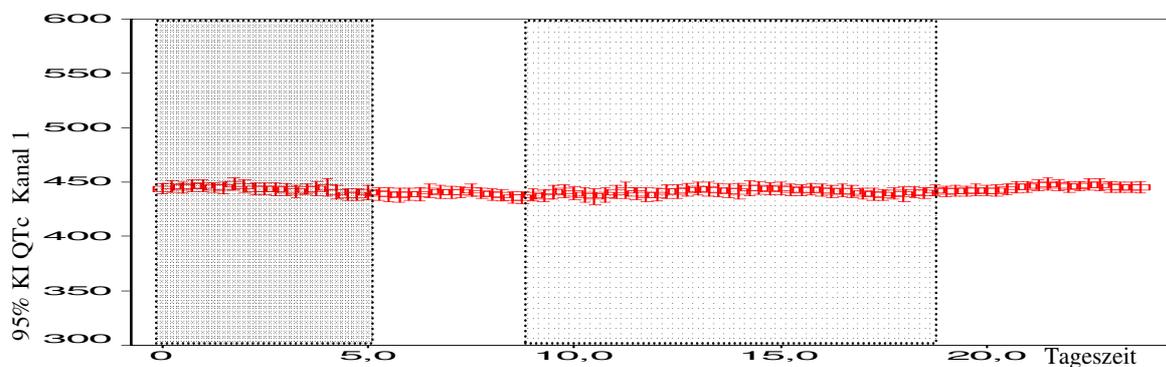


Abbildung 3-9b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 5

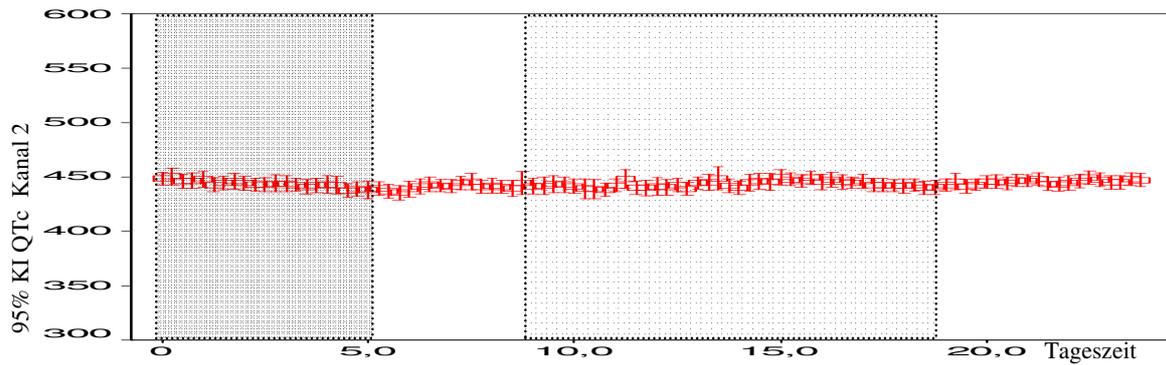


Abbildung 3-9c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 5

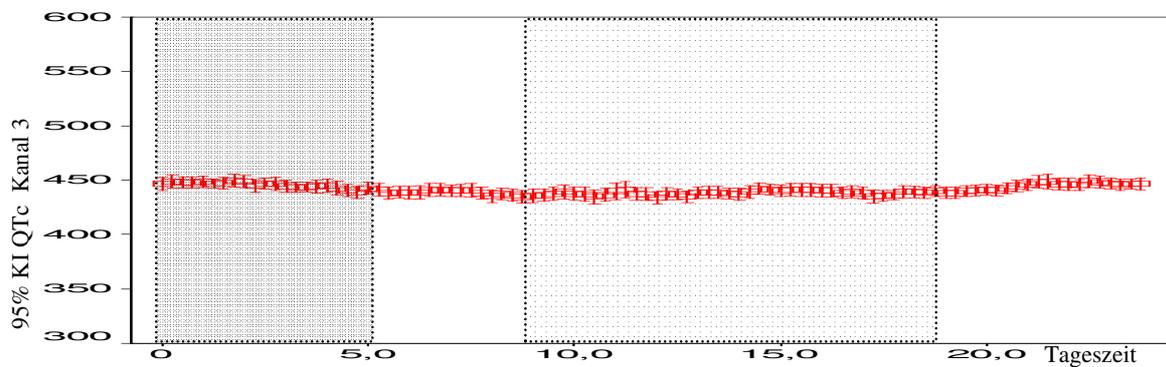


Abbildung 3-9d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 5

3.4.5.2 Gruppe 5, Mädchen

Die Konfidenzintervalle dieser Subgruppe (s. Abb. 3-10a-d) sind, bei einer fast gleichen Probandenzahl, mit der der Jungen aus der Altersgruppe 4 vergleichbar und weisen keine nennenswerten Unterschiede auf.

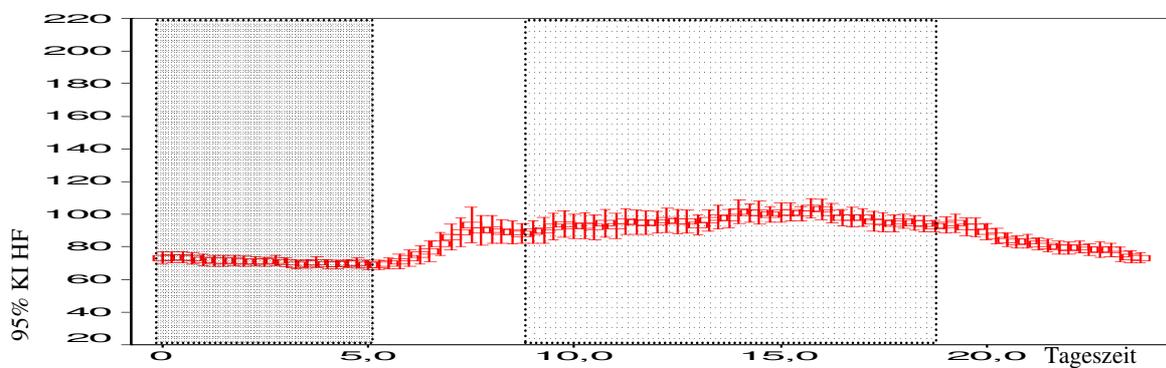


Abbildung 3-10a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 5

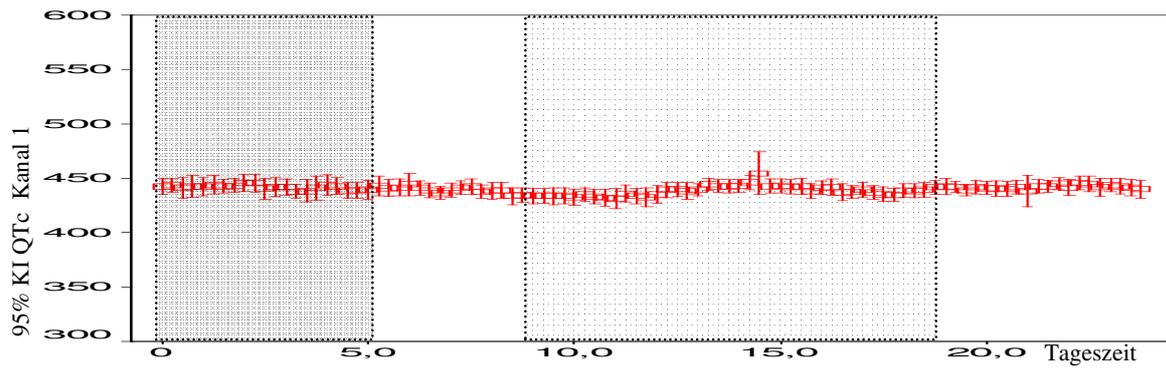


Abbildung 3-10b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 5

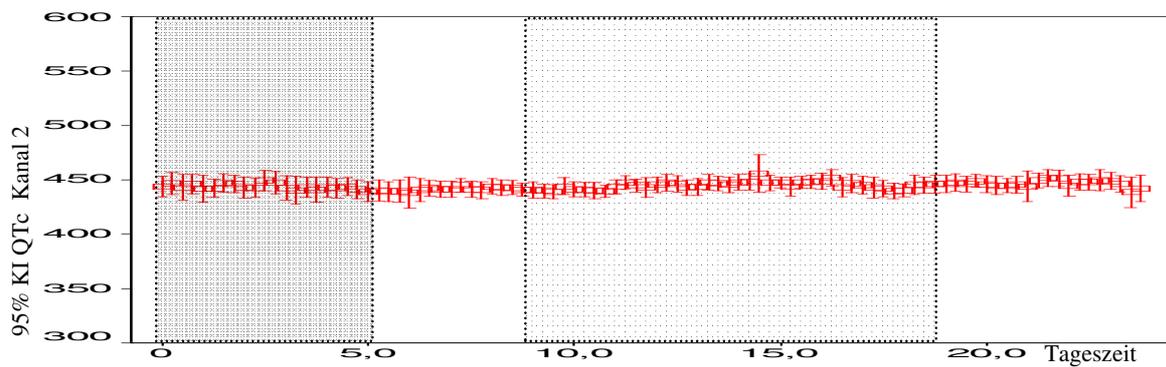


Abbildung 3-10c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 5

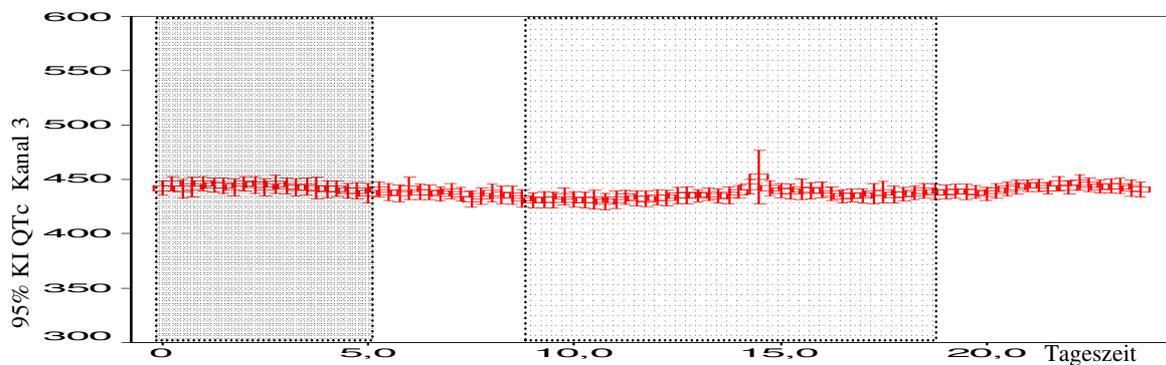


Abbildung 3-10d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 5

3.4.6 Gruppe 6

3.4.6.1 Gruppe 6, Jungen

Die gleichen Informationen wie in der zuvor beschriebene Untergruppe (Gruppe 5, Mädchen) enthalten die 95% Konfidenzintervalle bei den 32 männlichen 12 – 16 jährigen (s. **Abb. 3-11a-d**). Man erkennt wieder die etwas breiteren Intervalle bei den HF Mittelwerten während des Tagstunden. Die Intervalle für QTc 1-3

sind alle gleichförmig eng und nur die im Kanal 2 etwas breiter als die in den beiden anderen Kanälen.

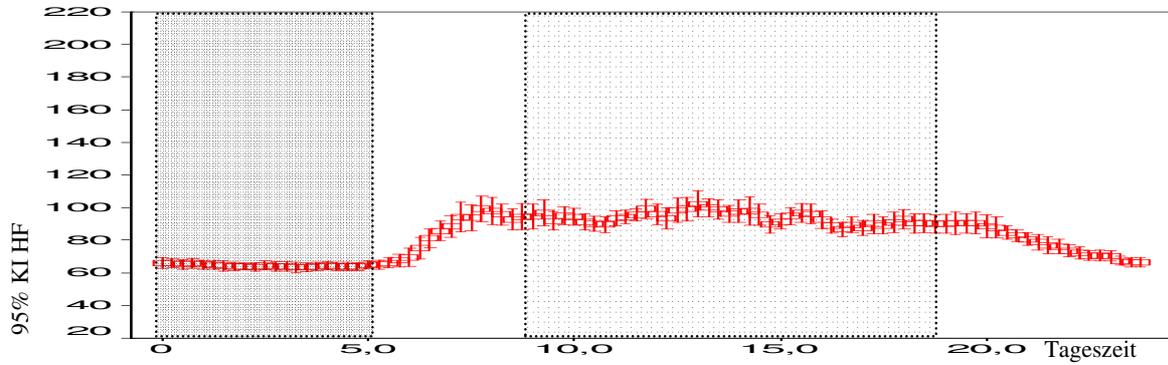


Abbildung 3-11a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Jungen in Gruppe 6

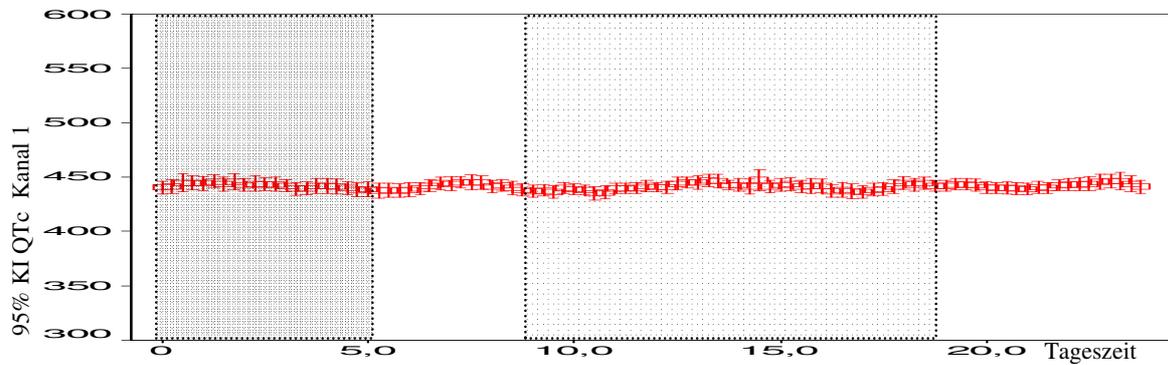


Abbildung 3-11b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 6

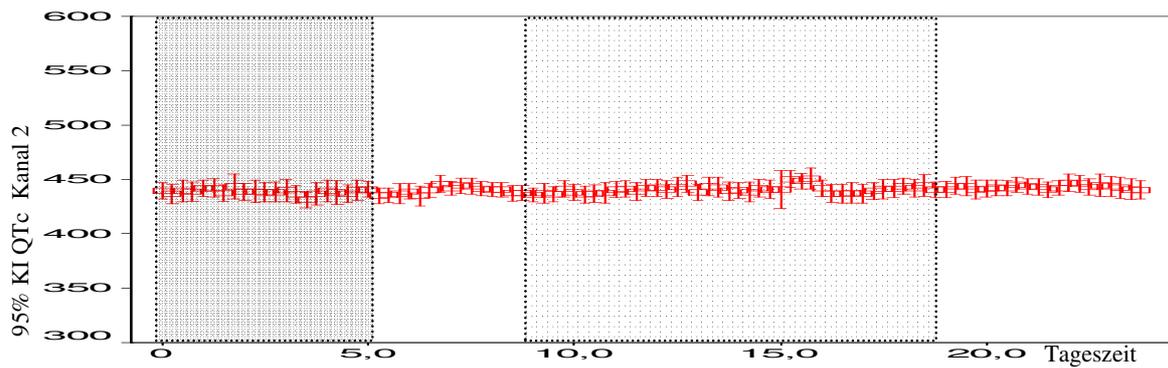


Abbildung 3-11c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 6

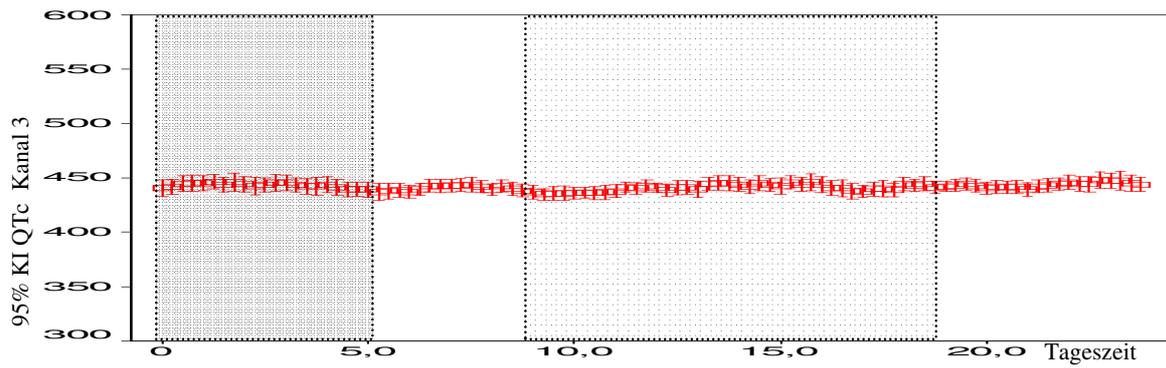


Abbildung 3-11d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 6

3.4.6.2 Gruppe 6, Mädchen

Bis auf insgesamt etwas breitere Konfidenzintervalle bei allen vier untersuchten Parametern (s. **Abb. 3-12a-d**) und einzelnen Extremwerten in den drei QTc-Diagrammen gegen 14.00 Uhr als Folge der etwas geringeren Untergruppenstärke lassen sich keine Unterschiede zu den männlichen Altersgenossen erkennen.

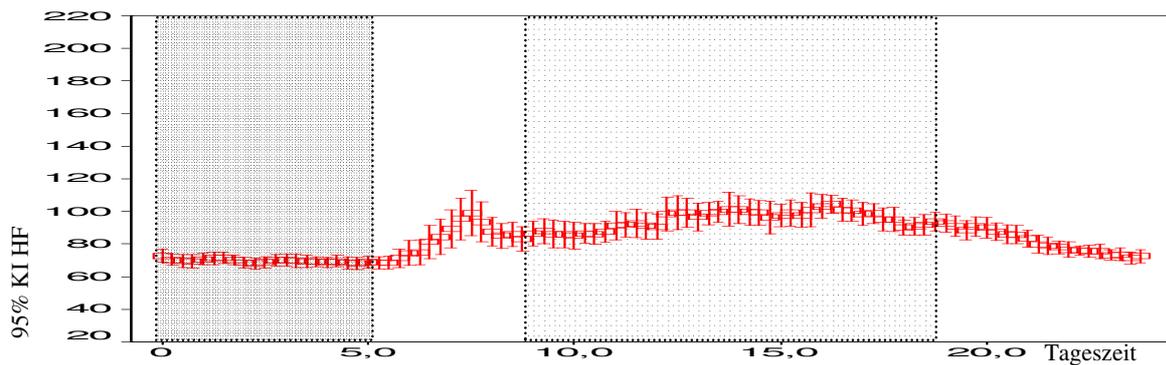


Abbildung 3-12a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 6

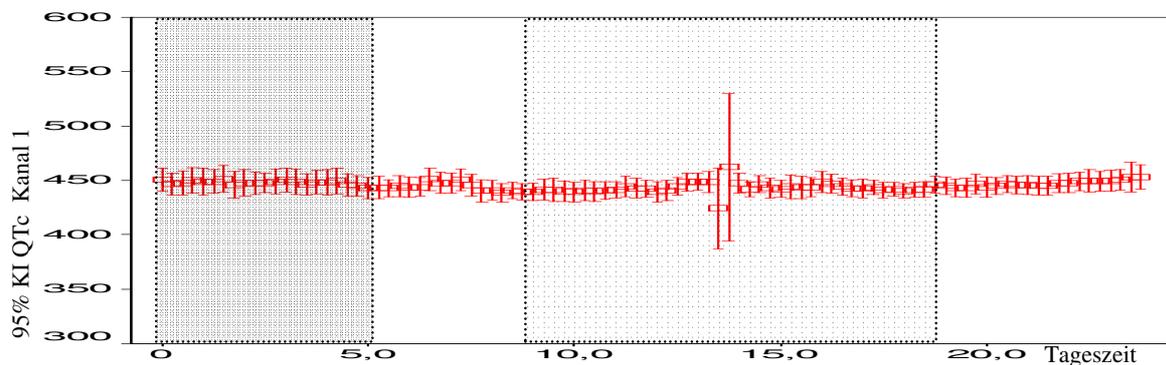


Abbildung 3-12b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 6

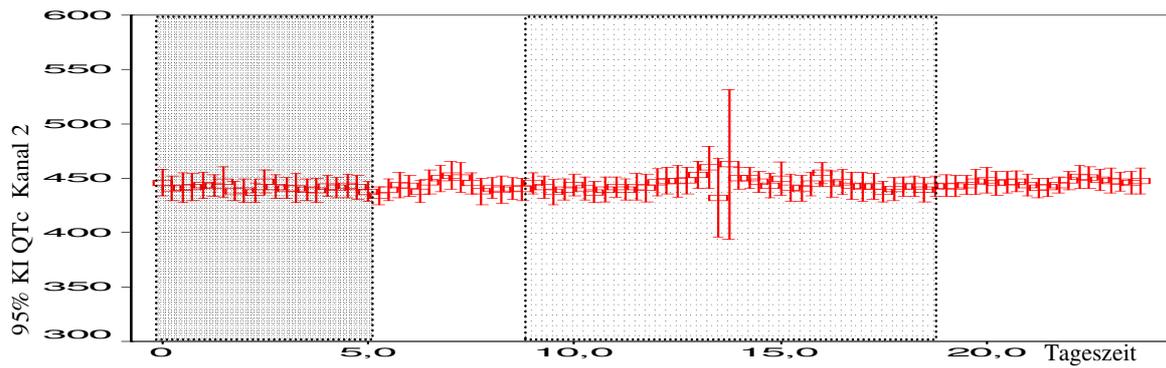


Abbildung 3-12c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 6

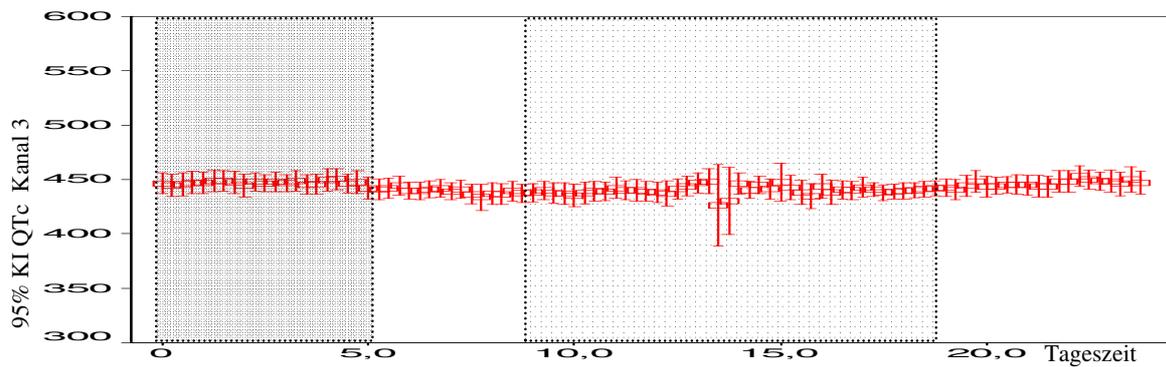


Abbildung 3-12d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 6

3.4.7 Gruppe 7

3.4.7.1 Gruppe 7, Jungen

Bei einer nur sehr geringen Gruppengröße von 5 Probanden sind die in den **Abbildungen 3-13a-d** gezeigten Konfidenzintervalle wieder sehr breit, mit insbesondere bei den HF Mittelwerten starken Schwankungen. Subjektiv weisen die Vertrauensbereiche für QTc in Kanal 3 die geringsten Schwankungen auf.

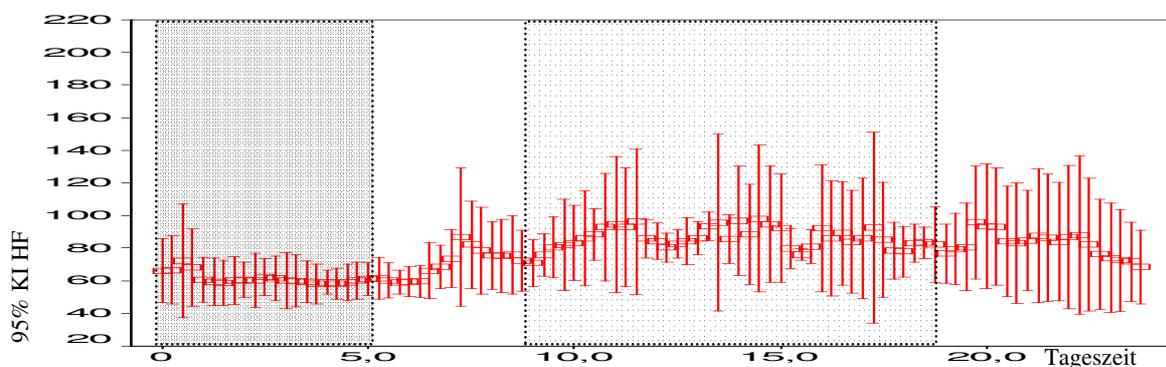


Abbildung 3-13a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Jungen in Gruppe 7

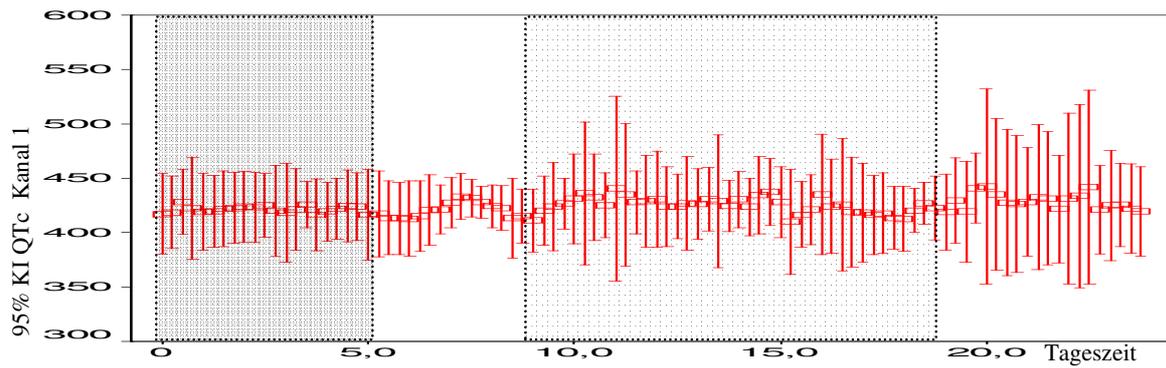


Abbildung 3-13b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 7

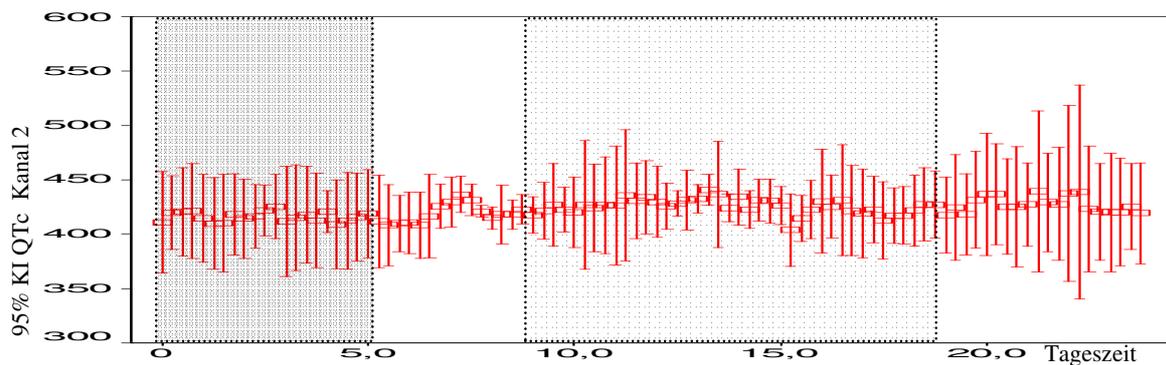


Abbildung 3-13c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 7

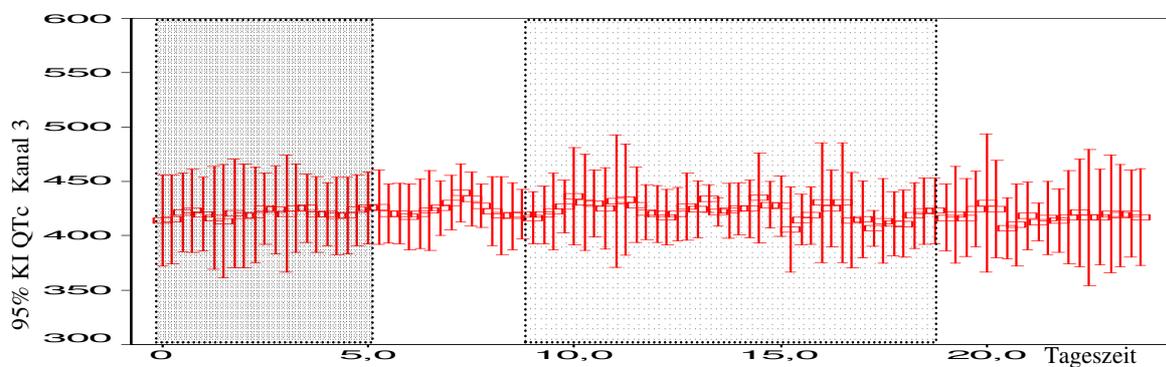


Abbildung 3-13d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Jungen in Gruppe 7

3.4.7.2 Gruppe 7, Mädchen

Trotz einer nur 4 Mädchen umfassenden Untersuchungsgruppe zeigt das Diagramm der HF Mittelwerte relativ enge Intervalle (s. **Abb. 3-14a**). Dies gilt insbesondere für die Nachtstunden. Die QTc Mittelwerte aller drei Kanäle sind zwar breiter als in Gruppen mit höherer Probandenzahl (s. **Abb. 3-14c-d**), schwanken aber dennoch recht wenig.

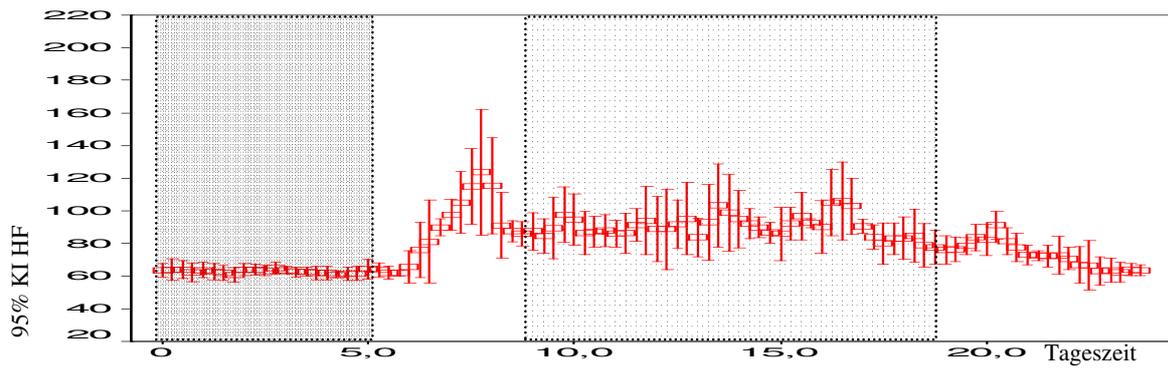


Abbildung 3-14a 95% Konfidenzintervall für HF Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 7

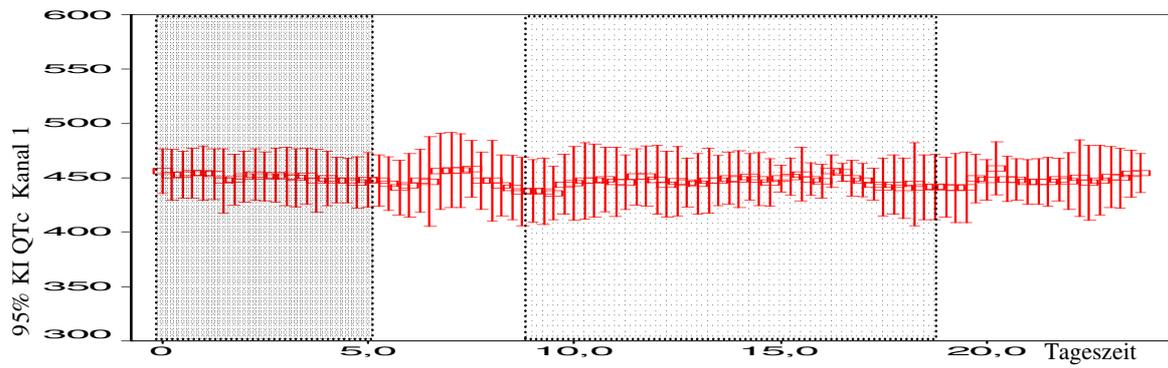


Abbildung 3-14b 95% Konfidenzintervall für QTc1 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 7

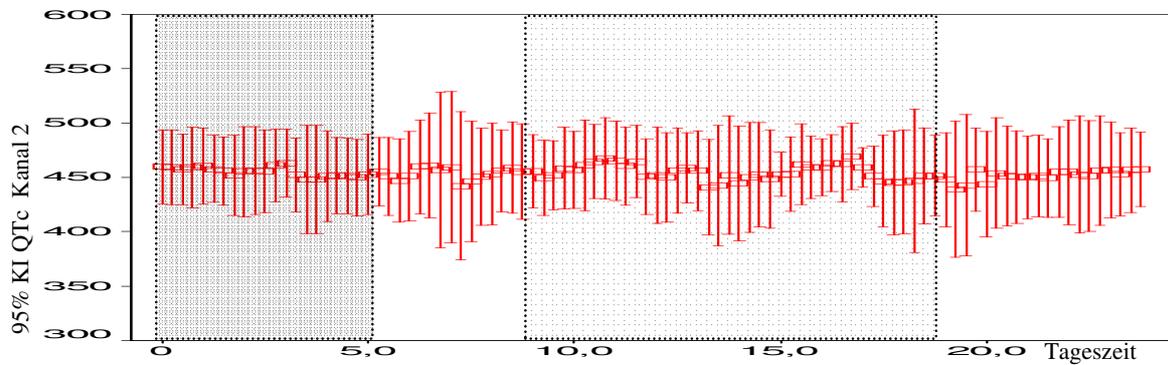


Abbildung 3-14c 95% Konfidenzintervall für QTc2 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 7

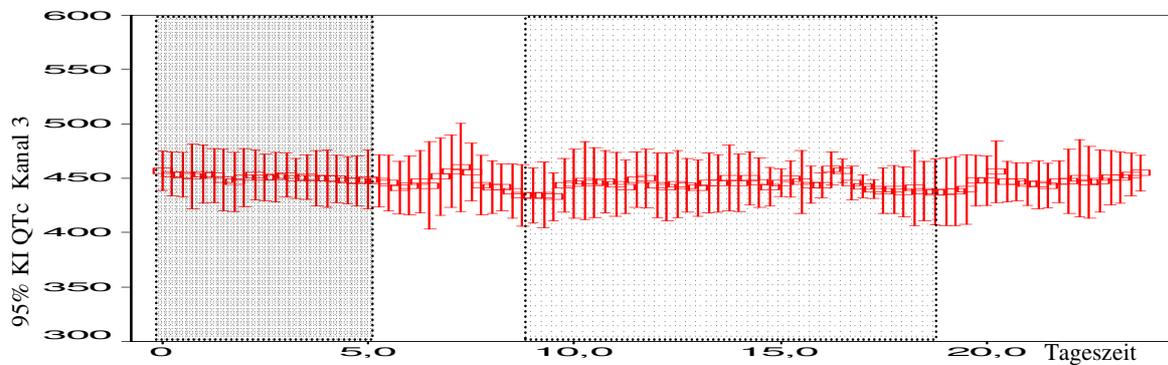


Abbildung 3-14d 95% Konfidenzintervall für QTc3 Mittelwerte der Mädchen in Gruppe 7

4 Diskussion

Das klinische Interesse an der QT-Zeit im EKG wurde erstmals geweckt, als das Long-QT-Syndrom durch die Autoren *Jervell* und *Lange-Nielsen* im Jahr 1956 entdeckt wurde [26]. Bei dem Long-QT-Syndrom handelt es sich um eine erbliche, evtl. bereits im Säuglingsalter manifeste Erkrankung, die durch EKG-Veränderung im Sinne eines verlängerten QT-Intervalls gekennzeichnet ist. Unbehandelt kann sie zu Torsade de points und Kammerflimmern und damit zum plötzlichen Herztod führen [20].

Bei Kindern wird ein Zusammenhang mit dem plötzlichen Kindstod („Sudden infant death syndrom = SIDS“) vermutet, konnte aber bisher nicht sicher bewiesen werden [43][45][46][54].

Zur Diagnosestellung wird üblicherweise zunächst ein Ruhe-EKG abgeleitet und die gemessene QT-Zeit entsprechend der Herzfrequenz korrigiert. Diese Frequenzkorrektur, die auch bei der Auswertung von Langzeit-EKGs (s.u.) notwendig ist, ist ohnehin schon nicht unproblematisch und unumstritten.

Wie bereits Bazett 1920 [4] nachweisen konnte, ist die QT-Zeit stark frequenzabhängig. Für die Berechnung der frequenzkorrigierten Repolarisierungszeit QTc stehen verschiedene Formeln zur Verfügung [1] [4][14]. International durchgesetzt hat sich die Formel nach *Bazett*, so dass auch wir sie für unsere Berechnungen genutzt haben. Trotz der weiten Verbreitung ist diese Formel nicht unumstritten, da sie je nach vorliegender Herzfrequenz die QTc-Zeit über- bzw. unterkorrigiert [5][31][36]. Der Hauptvorteil der Formel liegt aber wohl in ihrer Einfachheit [23]. Auch *Davignon* et al, die 1980 Normwerte für das kindliche Ruhe-EKG veröffentlichten [10], verwendeten für die QTc-Berechnung die Formel nach *Bazett* [4]. Die bei ihnen zu findenden Werte, insbesondere diejenigen für QTc sind aber nicht automatisch auf die Langzeit-EKG-Bedingungen zu übertragen, weil die Ableitpunkte und hierdurch bedingt die Vektorenausrichtung in Bezug auf die Elektroden eine andere ist. Ferner ist die QT-Dauer nicht nur von der Herzfrequenz, sondern möglicherweise auch von einer Vielzahl anderer Vari-

ablen wie z.B. Tages- und Nachtzeit, Alter, Geschlecht und anderen abhängig. Zudem erfasst das Ruhe-EKG nur einen Zeitraum von wenigen Sekunden oder Minuten und ist damit nicht für den gesamten Tag repräsentativ.

Die Elektrodenanordnung beeinflusst ebenfalls die Dauer der gemessenen QT-Zeit.

Neben dem Ruhe-EKG wurde für die Diagnosesicherung als weitere Untersuchungsmethode für Erwachsene das Belastungs-EKG validiert [20], da unter körperlicher Belastung die relative QT-Zeit länger wird [20]. Diese Methode ist aber nicht für alle Kinder anwendbar. Kleinkinder können z.B. nicht auf einem Fahrradergometer oder Laufband gezielt belastet werden. Als mögliche weitere diagnostische Maßnahme steht für alle Patienten, d.h. auch Kinder aller Altersgruppen, eine Langzeit-EKG-Aufzeichnung zur Verfügung.

Bei der Nutzung der aufgeführten Untersuchungsmethoden ergeben sich für das Kindesalter nun folgende Probleme: erstens existieren altersspezifische QTc-Normalwerte zwar für das Ruhe-EKG [10], diese sind aber nicht zwangsläufig bei der 24h-EKG-Beurteilung anwendbar; zweitens sind – wie bereits erwähnt – nicht alle Kinder für eine Fahrradergometrie geeignet. Selbst wenn man ein Langzeit-EKG ableitet, mit der Absicht gezielt Phasen körperlicher Belastung zu erfassen, so stößt man auch hier wieder auf die fehlenden Normwerte und die Tatsache, dass die körperlichen Belastungen nicht standardisiert sind.

Diesem Faktum Rechnung tragend, haben wir uns in unserer Studie auch nicht auf den Vergleich einzelner Belastungssituationen konzentriert. Wir haben vielmehr beabsichtigt durch einen Tag-Nacht-Vergleich, d.h. durch einen Vergleich von Zeiten mit mehr oder weniger starker körperlicher Belastung, Unterschiede der korrigierten QT-Zeit herauszufiltern.

Allerdings kann ein Tag-Nacht-Vergleich auch Unterschiede in der QTc-Zeit liefern, die als Folge anderer physiologischer Faktoren, und nicht der körperlichen Belastung, zustande kommen. Die Frage nach tageszeitlichen Schwankungen der QTc-Zeit stand bei bisher durchgeführten Untersuchungen an Erwachsenen ebenfalls im Vordergrund [32][33][57].

Unstrittig ist, dass die QT-Zeit von einer Reihe physiologischer Variablen, wie z.B. der Herzfrequenz, dem Geschlecht oder dem Lebensalter abhängig ist [20] [48]. Dementsprechend haben wir diesen letztgenannten Variablen in unserer Studie besondere Aufmerksamkeit gewidmet, um neben tageszeitlichen Unterschieden auch geschlechtsspezifische und altersabhängige Differenzen herauszufinden. Da die Herzfrequenz selbst maßgeblich die absolute QT-Zeit beeinflusst, haben wir nicht nur die QT-Zeiten gemessen und anschließend frequenzkorrigiert, sondern den Verlauf der Herzfrequenz parallel mit beobachtet.

Studien zur frequenzkorrigierten QT-Zeit im Langzeit-EKG gesunder Kinder liegen nur in kleiner Zahl mit entweder methodischen Mängeln (s. u.) oder geringerer Probandenzahl (s. u.) vor [28] [41][47][49].

Einzelne Untersuchungen bei Kindern haben, wie dies bei Erwachsenen schon lange bekannt ist, ebenfalls durch Langzeit-EKG-Untersuchungen eine zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenz beobachtet. *Scott, Southhall* und *Lindinger* führten Anfang der 80er Jahre derartige Untersuchungen durch [28][47][49]. Zusammenfassend wurden in die 3 Studien 323 Kinder zwischen 6 und 14 Jahren eingeschlossen [28][47][49]. In allen genannten Studien lag die nächtliche Herzfrequenz bei den untersuchten Probanden signifikant niedriger als die am Tage.

Konform mit diesen Untersuchungen [28][47][49], fanden auch wir für beide Geschlechter tageszeitliche Schwankungen mit signifikant niedriger Herzfrequenz am Tag als in der Nacht. Diese physiologische Veränderung erklärt sich durch die Änderung des Sympathikotonus im Tagesverlauf. Die gemachte Beobachtung betraf alle Altersgruppen und beide Geschlechter gleichermaßen mit zwei Ausnahmen, nämlich den weiblichen Säuglingen (0,5-1 Jahr) und den männlichen Adoleszenten (16-18 Jahre). Mutmaßlich sind es in diesen beiden Untergruppen die geringe Probandenzahl von $n=3$ bzw. $n=4$, die einen erwarteten und auch vorhandenen Unterschied nicht statistisch signifikant werden lassen.

Zusätzlich konnten wir bei unseren Probanden beobachten, dass die Herzfrequenz mit zunehmendem Alter sowohl während des Tages, als auch in der

Nacht, abnimmt. Diese Feststellung spiegelt die Ergebnisse vieler anderer Studien wider [11][28][47][49].

Des Weiteren sind, auch bei Kindern, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Herzfrequenz über einen Tag-Nacht-Rhythmus hinreichend bekannt [12][29][34][36][39][40]. Einen signifikanten Unterschied fanden wir nur in den Gruppen der 3-5 und der 5-8-jährigen sowohl tagsüber, als auch nachts und über den gesamten 24h-Zeitraum. Alle anderen Vergleiche blieben bis auf eine Ausnahme (Mädchen vs. Jungen in der Nacht in Gruppe 1 (1/2 bis 1 Jahr) ohne signifikante Differenz. Warum wir die in der Literatur zu findenden Ergebnisse hinsichtlich eines Geschlechtervergleiches nur in zwei Altersgruppen bestätigt fanden, kann mit den uns vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Nach unserer Kenntnis war unsere Studie die erste, die bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis 18 Jahren, anhand einer großen Probandenzahl im Langzeit-EKG, eine tageszeitliche Abhängigkeit und geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich nicht nur der Herzfrequenz, sondern auch - und vor allem - bezüglich der QTc-Zeiten untersuchte. Die bereits erwähnten Autoren *Scott*, *Southhall* und *Lindinger* [28][47][49] führten im Gegensatz zu uns keine QTc-Berechnungen durch. Eine derartige Ergänzung der Studienparameter erfolgte allein bei *Romano et al* (s. u.) [41]. Mit 282 gesunden kindlichen Probanden ist unsere Studie zudem die derzeit größte verfügbare. Bisherige Studien konnten nur auf wesentlich weniger Kinder zurückgreifen [28][41][47][49].

Bei der 24h-EKG-Untersuchung der QTc-Zeit bei Kindern ergeben sich erste methodische Probleme durch die Tatsache, dass es keine Normwerte gibt. Schon aus diesem Grund zielten wir auf eine größtmögliche Teilnehmerzahl ab. Unbefriedigend waren die inhomogenen Gruppengrößen. Für die größeren Gruppen lassen sich die errechneten QTc-Werte aber als Richtwerte nutzen und sich gut mit älteren oder zukünftigen Studien vergleichen.

Eines der Studienziel, nämlich die Gewinnung von Normwerten, konnte somit nicht für alle Altersgruppen erreicht werden.

Wie bereits erwähnt, ist die einzige andere Studie, die neben der Herzfrequenz die QTc-Intervalle im Langzeit-EKG bei Kindern untersuchte, diejenige von *Romano et al* [41]. Allerdings war das Hauptstudienziel allein die Erstellung von Normwerten. Hier nahmen zudem nur 32 Probanden (20 Jungen, 12 Mädchen) im Alter von 6 bis 11 Jahren teil. Das heißt in dieser Studie fehlten die unter sechsjährigen, zu denen bei uns alleine 54 Probanden gehörten, und die über 11-jährigen, zu denen bei uns 64 Probanden gehörten.

Nicht nur die erheblichen Unterschiede in der Probandenzahl, sondern auch durch nicht übereinstimmende Altersgruppeneinteilung und insbesondere auch durch technische Unterschiede im Sinne verschiedener Methoden der EKG-Aufzeichnung und -Auswertung ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studie von *Romano et al* mit der Unsrigen eingeschränkt.

Zunächst hatte das Aufzeichnungsgerät bei der vorgenannten Untersuchung nur 2 Ableitungskanäle für das Langzeit-EKG gegenüber unseren 3 Kanälen. Der Vorteil mehrerer Ableitungskanäle wird bei der Betrachtung der Konfidenzintervalle deutlich, denn man sieht vielfach in den Kanälen 1 und 3 engere Intervalle als im Kanal 2. Der Vorteil mehrerer unabhängiger Kanäle liegt generell darin, dass es wahrscheinlicher ist, wenigstens in einer Ableitung gute und verlässliche QT-Daten zu erhalten, da unter Umständen einzelne Ableitungen durch Rauschartefakte oder Elektrodenlösung für die Messung ausfallen können.

Weiterhin hielten wir es für essentiell, bei der Ableitung des Langzeit-EKGs definierte Ableitpunkte zu wählen, um auch an dieser Stelle eine optimale Vergleichbarkeit wie im Routine EKG zu erhalten. Wir konnten damit ausschließen, dass Lagebeziehungen der Elektroden einen Einfluß auf die QT-Dauer haben könnten. Erst die definierten und standardisierten Ableitpunkte ermöglichten unseres Erachtens einen direkten Vergleich der verschiedenen Altersgruppen und Geschlechter.

Aus der veröffentlichten Studienbeschreibung von *Romano* [41] hingegen geht nicht hervor, ob und inwieweit definierte Ableitpunkte genutzt wurden.

Zwar nahmen die Untersucher der letztgenannten Studien für die Auswahl der Ableitungen ein zuvor geschriebenes Ruhe-EKG zu Hilfe und orientierten ihre Ableitungen an derjenigen Ableitung, in der das längste QT-Intervall gemessen worden war. Sie gingen davon aus, dass man tatsächlich vor dem Start des Langzeit-EKGs im Ruhe-EKG einzelne Ableitungen bewerten und gerade für die QT-Ermittlung dann diejenigen wählen könne, in welchen der Beginn der Q-Zacke und das Ende der T-Welle exakt zu erkennen sind. Allerdings ist damit ein direkter Vergleich nicht möglich, da die verglichenen Vektoren nicht übereinstimmen. Um diese methodischen Mängel auszugleichen, wählten wir, wie bereits erwähnt, definierte Ableitpunkte, wie auch für das Ruhe-EKG Ableitungen definiert sind. Durch die in den letzten Jahren sich rasant entwickelnde elektronische Datenverarbeitung kann davon ausgegangen werden, dass unsere computergestützte Auswertung zuverlässiger sein dürfte. In diesem Zusammenhang seien besonders die sichere Erkennung des Beginns und des Endes des QT-Intervalls und die genutzte Auswertetechnik durch 15s-Intervalle erwähnt. Zwar wäre als weiterer Fortschritt eine beat-to-beat-Analyse der QTc technisch möglich, sie ist aber wegen mangelnder Editierbarkeit letztlich nicht praktikabel.

Ein unseres Erachtens zusätzlicher, sehr wichtiger technischer Vorteil neuerer Untersuchungen, wie der Unseren, liegt in der Verfügbarkeit digitaler Speichermedien. Aufgrund des Veröffentlichungsjahres 1988 gehen wir davon aus, dass von *Romano et al* [41] ebenso wie von *Bernuth et al* 1989 [55], der dies explizit erwähnte, die EKG-Ableitungen auf Magnetbänder aufgezeichnete. Da die Magnetbänder selbst bei guter Gerätetechnik noch relevanten Gleichlaufschwankungen unterworfen sein können, muss davon ausgegangen werden, dass diese Schwankungen auch die QT-Variabilität erhöhen.

Um derartige Probleme zu vermeiden, wurden unsere Daten auf einem digitalen Speicher aufgezeichnet. Damit umgingen wir die Gefahr, dass durch die Magnetbänder selbst QT-Schwankungen und Artefakte entstanden.

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern lassen sich für die 16-18 jährigen die gleichen Normwerte wie für Erwachsene annehmen [10]. Daher wurde die relativ geringe Anzahl von Probanden in dieser Altersgruppe unserer Studie auch nicht forciert vergrößert.

Unbefriedigender bzgl. der Gruppengröße (3 Mädchen, 5 Jungen), und durch andere Studien und Untersuchungen nicht abgedeckt, ist dagegen die Altersgruppe der Säuglinge. Bereits in der Einleitung wurde erwähnt, dass die größten Veränderungen von EKG-Amplituden und Vektoren der De- und Repolarisation sich in den ersten Lebensjahren registrieren lassen. Mit weiterem Wachstum fallen die Veränderungen geringer aus [20].

Gerade für das Säuglingsalter wären außerdem zuverlässige QT- und QTc-Werte besonders interessant, da immer wieder ein Zusammenhang zwischen einem Long-QT-Syndrom und dem plötzlichem Kindstod (SIDS) vermutet wird [43]. Säuglinge die jünger als 6 Monate waren, und die vom SIDS am stärksten bedroht sind, konnten wir leider gar nicht rekrutieren und untersuchen.

Weitere Studien mit dieser Altersgruppe wären daher sehr empfehlenswert und wurden am Universitätsklinikum Münster bereits initiiert.

Ein besonderes Augenmerk richteten wir bei unserer Studie auf das Herausfiltern von QTc-Differenzen, die sich zwischen Tag und Nacht bzw. zwischen Wachen und Schlafen ergeben. Mit diesem Ziel ist dies die einzige Studie mit einer derart hohen Teilnehmerzahl, welche über einen 24h-Rhythmus die QTc-Zeiten berechnete.

Wir fanden aber in allen Altersgruppen und bei beiden Geschlechtern - bis auf wenige Ausnahmen - weder einen signifikanten noch einen tendenziellen Unterschied bezüglich der frequenzkorrigierten QT-Zeit. Ausnahmen bildeten zum einen die männlichen Probanden der Gruppe 5 (8-12 Jahre) und auch nur in zweien der drei Kanäle: QTc1 und QTc3 waren tagsüber signifikant niedriger als in der Nacht. Für QTc2 fanden wir keinen signifikanten Unterschied. Konträr war dagegen das Ergebnis der Gruppe der 3-5-jährigen: hier lagen die QTc-

Zeiten bei beiden Geschlechtern in Kanal 1 tagsüber signifikant höher als nachts. In den beiden Kanälen 2 und 3 fanden sich keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz. Als weitere Ausnahme findet man bei den Mädchen ab einem Alter von 8 Jahren (Gruppen 5, 6 und 7) nachts einen höheren QTc-Wert als tags, aber wiederum nur in einem Kanal, d. h. diesmal Kanal 3. Es muss aber bei allen erwähnten mathematisch signifikanten Differenzen von maximal 10 ms offen bleiben, ob diese eine klinische Relevanz haben. Außerdem ist die Richtung der Veränderung nicht einheitlich, d. h. sie ist mal tags höher als nachts, mal umgekehrt. Ob die verwendete Korrekturformel hier einen Einfluß durch Über- bzw. Unterkorrektur hat, kann spekuliert werden. Weil die erwähnten Gruppen eine ausreichend hohe Probandenzahl aufweisen, halten wir statistische Probleme auf dieser Ebene für ausgeschlossen.

Zusammenfassend konnten wir also weder für Jungen noch für Mädchen jedweden Alters eindeutige Tag/Nacht-Differenzen der QTc-Werte - die in allen Kanälen sichtbar sein sollten - feststellen.

Anders als bei der Herzfrequenz, die die erwartete zirkadiane Rhythmik aufwies, fanden wir bei den QTc-Zeiten keine derartige Rhythmik. Dies steht im Gegensatz zu den Aussagen von *Molnar et al* [32]. Diese Arbeitsgruppe hatte bei 21 allerdings erwachsenen Probanden Langzeit-EKG-Messungen durchgeführt und bei der gemittelten QTc-Dauer ebenfalls eine zirkadiane Rhythmik erkannt [32]. Die QTc-Dauer war bei ihren Untersuchungen im Wachzustand kürzer als im Schlaf. Ob es sich dabei tatsächlich um eine nur bei Erwachsenen zu findende Differenz handelt oder aber um ein stochastisches Problem (geringe Probandenzahl) oder methodische Fehler (mangelnde Definition der Ableitpunkte) kann nicht abschließend beurteilt werden.

Da es auch keine vergleichbaren Untersuchungen bei Kindern gibt, die ähnliche oder konträre Ergebnisse hätten liefern können, wie wir sie im Tag-Nacht-Vergleich fanden, hilft das Literaturstudium diesbezüglich nicht weiter. Kein Ansatz zur Erklärung kann unsere Tag/Nacht-Definition sein, da wir nur die QTc-Zeiten miteinander verglichen, die gemessen wurden, wenn alle Kinder

wach waren oder schliefen. So konnten einzelne noch wache bzw. noch schlafende Kinder die gemittelten QTc-Zeiten nicht in die eine oder andere Richtung verändern, sofern ein Unterschied vorgelegen hätte. In diesem Zusammenhang ist auch die Betrachtung der Konfidenzintervalle interessant. In den Gruppen mit ausreichend hoher Teilnehmerzahl sieht man keine Zu- oder Abnahme der Intervallbreite im Sinne einer Tag-Nacht-Rhythmik.

Unseren Daten nach, ist die durchschnittliche korrigierte QT-Zeit über 24 Stunden im Langzeit-EKG länger als im Ruhe-EKG zu einer beliebigen Tageszeit. Berücksichtigt man die, nach unseren Ergebnissen, fehlende Tag-Nacht-Rhythmik könnte dies auf die unterschiedlichen Ableitungspunkte zurückzuführen sein. Ein direkter Vergleich scheint daher nicht sinnvoll.

Ob nun die Messung der QTc-Intervalle im Langzeit-EKG, z.B. bei der Erfassung eines Long-QT-Syndroms einen diagnostischen Benefit darstellt, kann ohne weitere Studien nicht abschließend beurteilt werden. Denkbar wäre, dass verlängerte QTc-Zeiten durch Mittelung im Langzeit-EKG eher auffallen würden, da z.B. auch einzelne extrem lange QT-Zeiten, welche durchaus ihre klinische Bedeutung haben könnten, oder auch nur phasenweise auftretende QT-Verlängerung mit in die Berechnung einfließen.

Umgekehrt könnte es aber auch sein, dass phasenweise oder nur kurzfristig auftretende QT-Verlängerungen im Langzeit-EKG durch Mittelung mit einer größeren Anzahl von normalen QT-Zeiten untergehen würden. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit viel größer, dass phasenweise oder kurzfristig auftretende pathologisch lange QT-Intervalle im Ruhe-EKG nicht erfasst werden.

Da sich im Kindesalter keine durchgehenden signifikanten Unterschiede der frequenzkorrigierten QT-Zeiten im Tagesverlauf ergeben, kann man davon ausgehen, dass die im Ruhe-EKG bestimmte Stichprobe als valide gelten kann.

Neben der Betrachtung der Tagwerte vs. der Nachtwerte verglichen wir auch die Geschlechter untereinander.

Untersuchungen der QTc-Zeiten bzgl. geschlechtsspezifischer Unterschiede fanden bisher vornehmlich bei Erwachsenen statt [39]. Im Ruhe-EKG ergaben sich in verschiedenen Studien Unterschiede der QTc-Zeit zwischen den Geschlechtern. Bei Erwachsenen findet sich in der Literatur eine kürzere QTc-Zeit im Langzeit-EKG bei Männern als bei Frauen [4][29][29][32][36].

Unsere Untersuchung zeigt bezüglich der QTc-Zeiten in keiner Altersgruppe, in keinem der abgeleiteten Kanäle, einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Dies gilt sowohl während des gesamten Ableitungszeitraumes, als auch isoliert für den Tag bzw. die Nacht. Auffällig war jedoch, dass die QTc-Dauer bei den 16-18-jährigen Mädchen zwar nicht signifikant, aber tendenziell, länger war als bei den gleichaltrigen Jungen. Die Unterschiede betragen bis zu 30ms. Sucht man in anderen Studien mit Kindern dieser Altersgruppe oder jungen Erwachsenen, so findet man vergleichbare Ergebnisse [39]. Von *Pham et al* [37] wird diskutiert, dass dieser Unterschied durch die Pubertätsentwicklung d.h. hormonelle Veränderung bei männlichen Jugendlichen verursacht wird. Wir sind dagegen der Meinung, dass diese Erklärung nicht zwingend ist, da im Alter von 16 Jahren bei 97% der jungen Männern die Pubertätsentwicklung abgeschlossen ist. Zudem sind nicht nur die QTc-Werte der Jungen auffallend kurz mit zunehmendem Alter, sondern auch diejenigen der Mädchen auffallend lang. Letztendlich konnten wir keine hinreichende Erklärung für die Beobachtung finden, verweisen aber noch einmal ausdrücklich auf die geringe Probandenzahl dieser Altersgruppe (4 männliche und 5 weibliche Jugendliche) in unserer Studie. Die Konfidenzintervalle mit ihrer großen Breite spiegeln diese Problematik wider.

Neben den durch unsere Studie untersuchten möglichen Einflußfaktoren auf die QTc-Zeit gibt es andere Größen, die einen bekannten oder zu untersuchenden Effekt haben bzw. haben könnten. Dazu scheint auch die Körpergröße zu gehören [12]. Da das Wachstum eines gesunden Kindes aber eng mit dem Alter korreliert, ist es schwierig, diese Einflussgrößen getrennt voneinander zu bewerten.

Weitere Studien dazu wären sicher sinnvoll. Keinen Einfluß scheint dagegen das Körpergewicht auf die QTc-Dauer zu haben [13][15]. Dennoch haben wir, um etwaige Einflüsse eines Über- oder Untergewichtes auf die QTc-Zeit zu vermeiden, für unsere Studie ausschließlich Kinder rekrutiert, deren Gewicht und Größe im altersbezogenen Normbereich zwischen der 3.-97. Perzentile lagen.

Wünschenswert sind zudem Studien, die Langzeit-EKG-Untersuchungen mit gleichem Studiendesign wie die vorliegende Studie an gesunden Kindern, auch bei Kindern mit QT-Syndrom durchführen. Sie könnten prüfen, ob die Ergebnisse dieser Patienten denen der gesunden Probanden hinsichtlich Tag/Nacht-Differenz, Geschlechterunterschied oder Altersgruppendifferenzen entsprechen. Würden aber die pathologisch verlängerten QTc-Zeiten bei Long-QT-Patienten im 24h-EKG mehr auffallen, könnte sich das Holter-EKG als diagnostische Methode auch hier etablieren.

Zusammenfassend konnten wir für unsere Studie eine große Zahl von Probanden gewinnen, aber daraus leider keine homogen großen Gruppen bilden. Wir fanden für nahezu alle Probandengruppen erwartungsgemäße Differenzen bezüglich der Herzfrequenz zwischen Tag und Nacht. Die Ergebnisse der sehr aufwendigen und umfangreichen QTc-Messungen ergaben aber weder bei Jungen noch bei Mädchen signifikante und eindeutige Tag-Nacht-Differenzen. Die zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenz spiegelte sich also nicht in der QTc-Zeit wider. Außerdem konnten wir keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern oder zwischen den Altersgruppen feststellen. Zwar konnten wir insgesamt 282 Kinder und Jugendliche rekrutieren und untersuchen, die Zahl war aber – nicht zuletzt auch wegen stark unterschiedlicher Gruppengrößen - leider dennoch zu klein um Normwerttabellen zu erstellen. Die erhobenen Daten der Gruppen 3, 4, 5 und 6 können aber gut als Richtwerte herangezogen werden, insbesondere da keine anderen Daten in der Literatur vorhandenen sind.

Das letztendliche Ziel sollten zuverlässige Normwerte für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zu unterschiedlichen Tageszeiten sein. Damit ist dann eine

sichere Beurteilung der QTc-Zeit möglich und vor allem die Unterscheidung zwischen pathologischen und normalen QTc-Intervallen, denn es gilt weiter:

“There are comparatively few people who are not in greater danger of having their peace and happiness destroyed by an erroneous diagnosis of cardiac abnormality based on a faulty interpretation of an electrocardiogram than of being injured or killed by an atomic bomb” (Frank Wilson) [18]

5 Zusammenfassung

Die Bestimmung von QT-Zeiten und insbesondere frequenzkorrigierten QT-Zeiten hat seit langem und speziell seit der Entdeckung des Long-QT-Syndroms mit möglicherweise letalen tachykarden Rhythmusstörungen große Bedeutung, sowohl im Ruhe-EKG als auch im Langzeit-EKG. Für Letzteres fehlen für das Kindes- und Jugendalter Normwerte und damit auch eindeutig pathologische Werte aber weitestgehend. Ebenso gab es bisher Unsicherheiten bezüglich Geschlechts und Tag- Nacht-Differenzen.

Die vorgelegte Studie kann durch ihre große Probandenzahl erstmals Richtwerte für die frequenzkorrigierte QT-Zeit im 24-Stunden EKG gesunder Jungen und Mädchen vorlegen.

Das letztendliche Ziel sollten zuverlässige Normwerte für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zu unterschiedlichen Tageszeiten sein. Damit ist dann eine sichere Beurteilung der QTc-Zeit möglich und vor allem die Untersuchung zwischen pathologischen und normalen QTc-Intervallen.

6 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] Andresen D, Leitner E-R, Wegschneider K und Schroder R (1982) *Nachweis komplexer tachykarder ventrikulärer Rhythmusstörungen im Langzeit-EKG.* Dtsch med Wschr 107, 571-574
- [3] 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
- [4] Bazett HC (1920) *An analysis of the time-relations of electrocardiograms.* Heart 353-70
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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
- [8] Bethge K.P. und Gonska B.D. (1985) *Langzeit-Elektrokardiographie: Wertigkeit und Zuverlässigkeit unterschiedlicher Systeme.* Z. Kardiol. 74, 567-579
- [9] Bethge, K.P. und Gonska, B. D. (1988) *Stellenwert verschiedener Konzepte der Langzeit-Elektrokardiographie.* Wien. Med. Wochenschr. 138, 5-12

- [10] 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
- [11] Dickinson DF and Scott O (1984) *Ambulatory electrocardiographic monitoring in 100 healthy teenage boys*. *Br Heart J* 51: 179-83
- [12] Eberle T, Hessling G, Ulmer HE and Brockmeier K (1998) *Prediction of normal QT intervals in children*. *J Electrocardiol* 31 Suppl: 121-5
- [13] 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
- [14] Fridericia LS (1920) *Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken*. *Acta Med Scand*: 469-486
- [15] Fukushige T, Yoshinaga M, Shimago A, Nish J, Kono Y, Nomura Y, Miyata K, Imamura M, Shibata T, Nagashima M and Niimura (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
- [16] Funck-Brentano C and Jaillon P (1993) *Rate-corrected QT interval: techniques and limitations*. *Am J Cardiol* 72: 17B-22B
- [17] Garson A, Jr. (1993) *How to measure the QT interval - what is normal?* *Am J Cardiol* 72: 14B-16B
- [18] Garson A, Jr, (1998) *Electrocardiography*, Williams & Wilkins, Baltimore
- [19] 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
- [20] Gutheil H (1998) *EKG im Kindes- und Jugendalter. Indikation, Interpretation, klinische Konsequenzen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

- [21] 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-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications*. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 47: 219-33
- [22] 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
- [23] Hnatkova K and Malik M (1999) *"Optimum" formulae for heart rate correction of the QT interval*. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 1683-7
- [24] Kalkreuth, M.E. (1992) *Das Handbuch der Langzeit-Elektrokardiographie*. Steinkopff, Darmstadt
- [25] Kühn, P. (1988) *Langzeit-Elektrokardiographie (Qualitätsstandards, Richtlinien für die Befundformulierung)*. *Wien. Med. Wochenschr.* 138, 2-5
- [26] 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
- [27] 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
- [28] Lindinger A and Hoffmann W (1984) *Langzeit-EKG-Befunde bei herzgesunden Kindern*. *Pädiatrie and Pädologie*: 59-70
- [29] Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E and Moss AJ (1989) *Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization*. *Circulation*. 80: 1301-8

- [30] 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
- [31] 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
- [32] 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
- [33] 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
- [34] Moss AJ (1993) *Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review.* Am J Cardiol 72: 23B-25B
- [35] 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
- [36] Pearl W (1996) *Effects of gender, age, and heart rate on QT intervals in children.* Pediatr Cardiol 17: 135-6
- [37] Pham TV and Rosen MR (2002) *Sex, hormones, and repolarization.* Cardiovasc Res 53: 740-51
- [38] 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

- [39] 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
- [40] 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
- [41] 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*. Olin Cardiol 11: 839-42
- [42] 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
- [43] 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
- [44] Schwartz PJ, Moss k , Vincent GM and Crampton RS (1993) *Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update*. Circulation 88: 782-4
- [45] 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
- [46] Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi C, 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
- [47] 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

- [48] So C.S. (1980) *Praktische Elektrokardiographie*. Selecta Verlag, München
- [49] 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
- [50] Steinbeck, G (1994) *Qualitätssicherung in der Kardiologie. Ergometrie/Langzeit-EKG*. Z. Kardiol. 83, Suppl. 6, 21-25
- [51] Stoermer J, Heck W (1971) *Pädiatrischer EKG Atlas*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- [52] Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville and Schwartz PJ (1997) *Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings*, Eur Heart 18: 1000-6
- [53] 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 Cardiol 75:1277-8
- [54] 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
- [55] 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
- [56] Witte. J und Dänschel (1990) *EKG-Langzeitregistrierung- Grundlagen, Methoden, klinische Bedeutung*. Z. Ärztl. Fortbild. Jena 84, 419-425
- [57] Yergani V.K., Berger R., Pohl R., Balon R. (2005) *Effect of Age on Diurnal Changes of 24-Hour QT Interval Variability*. Pediatr Cardiol 26: 39-44

8 Danksagung

Allen Personen, die an der Entstehung und Realisierung dieser Studie, sowie an der Erstellung der vorliegenden Promotionsarbeit mitgewirkt haben, möchte ich danken.

Herrn Prof. Dr. med. Vogt danke ich ganz herzlich für die Möglichkeit, die vorliegende Dissertation in der Abteilung Kinderkardiologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durchführen zu dürfen und für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Die Arbeit wurde unter der Betreuung von Herrn Dr. med. Thomas Krasemann durchgeführt. Er ermöglichte die praktische Durchführung der Studie und beriet mich bei der Auswertung der Ergebnisse, sowie der Erstellung dieses Manuskriptes.

Ohne seine kompetente, freundliche Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke ihm sehr für sein Verständnis in den vielen unterschiedlichen Phasen während der Entwicklung der vorliegenden Arbeit, für seine geduldige Zusammenarbeit bei der Durchsicht und Bearbeitung des Manuskriptes, sowie seine persönliche Unterstützung bei der Lösung aufgetretener Schwierigkeiten.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Burghardtsmaier für seinen großartigen Einsatz bei der Durchführung der statistischen Auswertung der Ergebnisse, seine Hilfsbereitschaft und fachkundige Beratung.

Ein herzliches Dankeschön auch allen Mitarbeitern der kinderkardiologischen Ambulanz, für die allseits tatkräftige und motivierte Mitarbeit bei der Durchführung der Studie.

Danken möchte ich an dieser Stelle auch allen Probanden und deren Eltern für die Teilnahme an der Studie, die diese Studie erst ermöglicht haben.

Ferner danke ich Herrn Dr. med. Ansgar Tigges für seine wertvollen Anregungen, sein beständiges Engagement mich zu motivieren, sowie seine konstruktive Kritik.

Ausdrücklich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, deren Liebe mich mein Leben lang begleitet und mich bestärkt meine Ziele zu verfolgen. Ich danke ihnen für ihre bedingungslose Unterstützung und Motivation auf dem Weg zu diesen Zielen.

Meinem Mann danke ich für die technische Unterstützung bei der graphischen Gestaltung der vorliegenden Arbeit, sowie seine unermüdliche Geduld und Verständnis.

Bei allen Freunden und Bekannten, die mir mit viel Verständnis, Rat und Tat zur Seite standen möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich bedanken, sowie bei meinem Schwager Niklas Borns für seinen kompetenten Rat bei EDV-Problemen.

9 Anhang

**Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
- Kardiologie -**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt

Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
- Kardiologie - • D-48129 Münster



Universitätsklinikum
Münster

D-48129 Münster,

Hausadresse:
Albert-Schweitzer-Straße 33
D-48149 Münster

Vermittlung: (02 51) 83 – 0
Durchwahl: (02 51) 83 – 4 77 73
Fax: (02 51) 83 – 4 77 65

Liebe Eltern!

Die Mithilfe Ihrer Kinder ist für uns wichtig: Um nämlich kranken Kindern effektiv helfen zu können, müssen wir oftmals zunächst wissen, was eigentlich gesund bedeutet, d.h. was normal ist. Für Erwachsene gibt es für viele Untersuchungen bereits sogenannte Normalwerte, für Kinder und Jugendliche fehlen diese oft. Wie umseitig erklärt wird, möchten wir mit unserer Langzeit-EKG-Studie dazu beitragen, kranken Kindern zu helfen. Wir würden uns freuen, wenn Ihr Kind dafür an unserer Studie teilnehmen könnte. Wenn Sie Fragen haben, stehen meine Mitarbeiter oder ich jederzeit zur Verfügung.

Wenn Ihr Kind teilnehmen darf, vereinbaren Sie bitte einen Termin für die Untersuchung unter der Telefonnummer 02 51 / 83 4 77 73. Zur Untersuchung bringen Sie bitte das unterschriebene umseitige Aufklärungsformular mit.

Herzlichen Dank schon im Voraus!

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

Dr. med. T. Krasemann

Aufklärungs- und Einwilligungsfomular

Sehr geehrte Eltern,

es gibt Erkrankungen, die schon bei Kindern zu einem plötzlichen Herztod führen können, sogenannte „Long-QT-Syndrome“. Dabei treten im EKG und nach stärkeren Belastungen bestimmte EKG-Veränderungen auf. Die für eine Diagnosestellung üblichen Untersuchungen sind aber nur für Erwachsene getestet. Manche können insbesondere bei kleineren Kindern nicht durchgeführt werden: So können Kleinkinder nicht auf einem Fahrradergometer gezielt belastet werden, weil sie eben zu klein sind. Auch ein Laufband scheidet aus, weil sie zum Teil nicht in der Lage sind zu verstehen, was sie tun sollen. Daher ist es notwendig, neue Methoden zu entwickeln, um die Diagnose stellen zu können.

Mit der Untersuchung mittels Langzeit-EKG möchten wir versuchen, diesem Ziel näher zu kommen. Bisher gibt es aber noch keine Normalwerte, die es ermöglichen, krankhafte von gesunden Befunden zu unterscheiden.

Mit dieser Studie möchten wir Normalwerte erstellen. Dazu wird Ihrem gesunden Kind ein Langzeit-EKG angelegt, das über 24 Stunden ein EKG aufzeichnet. Hierfür werden am Brustkorb einige Klebelektroden befestigt, die durch Kabel mit dem etwa walkman-großen Aufzeichnungsgerät verbunden sind. Nach 24 Stunden nehmen Sie die Kabel und das Gerät einfach ab und lassen es uns zukommen.

Die Untersuchung ist ungefährlich und hat keinerlei Nebenwirkungen. Ihr Kind kann sich- bis auf Schwimmen und Leistungssport- normal bewegen.

Die Auswertung erfolgt dann computergestützt. Hierfür wurde eine neue Software entwickelt:

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können die Teilnahme Ihres Kindes an der Untersuchung jederzeit, ohne Angabe von Gründen, widerrufen.

Sämtliche Daten werden- entsprechend der ärztlichen Schweigepflicht- vertraulich behandelt und nur für die Studie ausgewertet.

Wir sind über die Studie ausführlich aufgeklärt worden.

Wir sind damit einverstanden, dass die gewonnenen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken ausgewertet werden und zur Überprüfung des Aufzeichnungsgerätes ggf. anonymisiert an die Herstellerfirma weitergeleitet werden.

Wir haben ein Exemplar des Aufklärungsformulars zum Mitnehmen erhalten.

Wir sind mit der Teilnahme unseres Kindes....., geb., an der Langzeit-EKG-Studie einverstanden.

.....
(Unterschriften der Erziehungsberechtigten)

.....
(Unterschrift d. aufklärenden Arztes)*

*erfolgt bei Teilnahme