

Markus Fischer  
Dr. med.

## **Zirkadiane Varianz des frequenzkorrigierten QT-Intervalls im Kindes- und Jugendalter**

Geboren am 4.1.1974 in Bruchsal  
Examen am 9.5.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H.E. Ulmer

Der so genannte Risiko-Score nach Schwartz aus 1993 stellt noch immer die Grundlage der klinischen Diagnostik des Long-QT-Syndroms (LQTS) sowohl bei Erwachsenen als auch im Kindesalter dar. Der Score berücksichtigt neben anamnestischen und klinischen Daten in erster Linie die Dauer des frequenzadjustierten QT-Intervalls (QTc) aus dem Oberflächen-EKG. Dessen Gewichtung innerhalb des Scores ist so hoch angesetzt, dass dieser Parameter in vielen Fällen über die klinische Einschätzung des Vorliegens eines myokardialen Ionenkanaldefektes im Sinne eines LQTS entscheidet.

Die Abhängigkeit der Dauer des QT-Intervalls von biologischen Variablen, wie z.B. der Herzfrequenz, dem Geschlecht und dem Lebensalter, sowie von technischen Gegebenheiten, wie z.B. der Signalerkennung, der automatischen Erfassung und der elektronischen Nachverarbeitung, wurde in den letzten Jahren umfangreich untersucht und in der Literatur ausführlich diskutiert.

Erstaunlicherweise wurde die chronobiologische Streubreite z.B. in Form der zirkadianen Varianz des QTc-Wertes sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bisher nur wenig beachtet und damit möglicherweise in ihrer Bedeutung für die klinische Diagnose eines LQTS unterschätzt.

Bei 142 Kindern und Jugendlichen, davon 76 LQTS-Patienten im Alter von 0,04-19,9 Jahren (Median 10,1 Jahre) und 66 Probanden im Alter von 2,1-18,8 Jahren (Median 11,7 Jahre), wurden über 24 Stunden 12-Kanal-Langzeit-EKG's digital abgeleitet. Hieraus wurde halbautomatisch, d.h. visuell kontrolliert, alle 15 Minuten, in mindestens 6 Ableitungen desselben Schrages das QT-Intervall bestimmt. Die Frequenzadjustierung des QT-Intervalls erfolgte nach der Formel von Bazett.

Die 76 Patienten zeigten über die Dauer der 24-stündigen Aufnahme einen signifikant unterschiedlichen mittleren QTc-Wert von  $491,6 \text{ ms}^{1/2}$  im Vergleich mit den 66 Probanden mit einem mittleren QTc-Wert von  $414,8 \text{ ms}^{1/2}$ .

Mittels einem gemischten linearen Modell wurde gezeigt, dass ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Varianz der QTc Werte sowohl zwischen als auch innerhalb der beiden Gruppen, Patienten und Probanden, bestand. Die Varianz der QTc Werte zwischen den Probanden war geringer als die Varianz zwischen den Patienten und die Varianz der QTc Werte innerhalb der Probanden war kleiner als die Varianz innerhalb der Patienten.

Ein Unterschied zwischen 37 Patienten mit einer Tachykardioprophylaxe, von denen 36 Patienten einen Betablocker und 1 Patient ein Klasse IB Antiarrhythmikum einnahmen, und 39 Patienten ohne Tachykardioprophylaxe konnte in Bezug auf die QTc-Varianz nicht ermittelt werden.

Um das Ausmaß der Varianz zu erfassen, wurde die Streubreite der QTc-Werte innerhalb einer 24-stündigen Langzeit-EKG-Aufnahme bestimmt. Bei den LQTS-Patienten fand sich hierbei eine mittlere Streubreite von  $118,9 \pm 32,1 \text{ ms}^{1/2}$  und bei den Probanden von  $114,3 \pm 26,8 \text{ ms}^{1/2}$ . Statistisch war die mittlere Streubreite der QTc-Werte zwischen Patienten und Probanden nicht signifikant unterschiedlich.

Auch der Vergleich der 37 LQTS-Patienten mit Tachykardioprophylaxe mit den 39 LQTS-

Patienten ohne Tachykardieprophylaxe zeigte bei einer mittleren Streubreite von  $121,7 \pm 31,2$   $\text{ms}^{1/2}$  bzw.  $116,4 \pm 33,1$   $\text{ms}^{1/2}$  keinen signifikanten Unterschied.

Damit wurde gezeigt, dass sich durch Zuhilfenahme der QTc-Mittelwerte aus 24stündigen 12-Kanal-EKG-Aufzeichnungen eine Gruppe von LQTS-Patienten signifikant von einer Gruppe gesunder Probanden unterscheiden lässt, dass es aber aufgrund einer großen Streubreite in beiden Gruppen zu individuellen Überschneidungen kommen kann. Dies wurde u.a. anhand der maximalen QTc-Stundenmittelwerte veranschaulicht. Bei einem Grenzwert von  $460 \text{ms}^{1/2}$  beispielsweise für das maximale QTc-Stundenmittel konnte eine Zuordnung zu einer der beiden Gruppen mit einer Sensitivität von 97,4% und einer Spezifität von 81,8% vorgenommen werden.

Als Konsequenz aus den Ergebnissen dieser Untersuchung ergibt sich die Notwendigkeit, international einheitlich festzulegen, auf welche Weise der QTc-Wert gewonnen werden sollte, der in den Schwartz-Score eingebracht wird, um über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Long-QT-Syndroms klinisch zu entscheiden.