

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN
PROF. DR. MICHAEL MELTER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ERWEITERTE FRÜHERKENNUNG ANGEBORENER HERZERKRANKUNGEN
IM RAHMEN DER KUNO KIDS GESUNDHEITSSTUDIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Antonia Valentine Potapow

2022

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN
PROF. DR. MICHAEL MELTER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ERWEITERTE FRÜHERKENNUNG ANGEBORENER HERZERKRANKUNGEN
IM RAHMEN DER KUNO KIDS GESUNDHEITSSTUDIE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Antonia Valentine Potapow

2022

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Melter
2. Berichterstatter:	PD Dr. Ekrem Üçer
Tag der mündlichen Prüfung:	10.10.2022

Inhalt

1. Einleitung.....	6
1.1. Elektrokardiographie im Neugeborenen- und Säuglingsalter	6
1.1.1. EKG-Interpretation und Normwerte.....	6
1.1.2. Altersspezifische Befunde.....	8
1.2. EKG-Screening im Neugeborenenalter	12
1.2.1. Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Kindstod und dem Long QT-Syndrom (LQTS).....	12
1.2.2. Long QT-Syndrom.....	13
1.2.3. EKG-Screening – Stand der Forschung.....	20
1.3. Zielsetzung der Arbeit	24
2. Studienpopulation und Methoden	25
2.1. Studiendesign und Studienpopulation	25
2.2. Methoden	25
2.2.1. EKG-Aufzeichnung und Auswertung.....	25
2.2.2. Alter bei EKG-Ableitung	26
2.2.3. Follow-Up bei QTc-Zeit-Verlängerung.....	26
2.2.4. Follow-Up bei anderen elektrokardiographischen Auffälligkeiten	26
2.2.5. Erhebung der Familienanamnese	27
2.2.6. Statistische Auswertung.....	27
3. Ergebnisse.....	29
3.1. Studienpopulation.....	29
3.2. Elektrokardiographische Merkmale im initialen EKG	29
3.2.1. Rhythmus.....	29
3.2.2. Lagetyp	30
3.2.3. Herzfrequenz.....	30
3.2.4. PQ-Zeit.....	32

3.2.5. QRS-Dauer	33
3.2.6. P-Welle	34
3.2.7. T-Welle.....	34
3.2.8. QT-Zeit.....	34
3.2.9. QTc-Zeit	35
3.3. Kinder mit QTc-Zeit-Verlängerung.....	38
3.3.1. Erstes Kontroll-EKG	38
3.3.2. Zweites Kontroll-EKG.....	40
3.4. Weitere Auffälligkeiten im initialen EKG	44
3.4.1. Supraventrikuläre Extrasystolen.....	44
3.4.2. Verlängerte QRS-Dauer und Zeichen der rechtskardialen Vergrößerung	45
3.4.3. Wolff-Parkinson-White-Muster	45
3.4.4. QTc-Zeit unterhalb der Norm	46
4. Diskussion	47
4.1. Elektrokardiographische Merkmale im initialen EKG	48
4.1.1. Rhythmus	48
4.1.2. Lagetyp	48
4.1.3. Herzfrequenz.....	50
4.1.4. PQ-Zeit.....	50
4.1.5. QRS-Dauer	51
4.1.6. T-Welle.....	52
4.1.7. QTc-Zeit	53
4.2. Weitere Auffälligkeiten im initialen EKG	58
4.2.1. Supraventrikuläre Extrasystolen.....	58
4.2.2. Verlängerte QRS-Dauer und Zeichen der rechtskardialen Vergrößerung	58
4.2.3. Wolff-Parkinson-White-Muster	60
4.2.4. QTc-Zeit unterhalb der Norm	61

4.3. Stärken und Limitationen der Studie	63
4.4. Bewertung und Ausblick	64
5. Zusammenfassung	65
6. Anhang	67
6.1. Abbildungsverzeichnis.....	67
6.2. Tabellenverzeichnis.....	67
6.3. Abkürzungsverzeichnis	68
6.4. Interviewfragen zur Familienanamnese.....	69
7. Literaturverzeichnis	70

1. Einleitung

1.1. Elektrokardiographie im Neugeborenen- und Säuglingsalter

Die Grundlage des menschlichen Herzschlags liegt in einer elektrischen Erregung der Herzmuskelzellen. Mithilfe der Elektrokardiographie kann die Summe dieser elektrischen Aktivität an der Körperoberfläche abgeleitet und graphisch dargestellt werden. (1)

Bereits ab dem Neugeborenenalter - den ersten vier Lebenswochen (2) - stellt das EKG eine einfach durchzuführende, nicht-invasive Untersuchungsmethode des Herzens dar. Die physiologischen Veränderungen der EKG-Morphologie im Rahmen der kindlichen Entwicklung machen die Elektrokardiographie und ihre Interpretation im Kindesalter zu einer anspruchsvollen Thematik. Veränderungen der Größe und Position des Herzens im Bezug zum Körper sowie der Größe und Lage der Herzkammern zueinander führen zu altersspezifischen EKG-Befunden. Die größten Veränderungen finden innerhalb der ersten 12 Lebensmonate - dem Säuglingsalter (3) - statt. (4)

1.1.1. EKG-Interpretation und Normwerte

Wünschenswert ist die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs. Da die automatisierte EKG-Interpretation, insbesondere im Neugeborenenalter, häufig nicht exakt ist, ist eine manuelle Auswertung der EKG-Aufzeichnung derzeit noch obligat. (5) Unabhängig vom Alter des Patienten bietet sich bei jeder EKG-Interpretation ein systematisches Vorgehen an, um alle relevanten Punkte zu erfassen. Ein Befund sollte folgende Aspekte beinhalten: Herzfrequenz, P-Wellen-Achse, Herzrhythmus, QRS-Achse, PR-/QRS-/QT-/QTc-Zeit, P-Wellen-Amplitude und Dauer, QRS-Amplitude, R/S-Verhältnis, Q-Zacken, ST-Segment und T-Welle. Eine aussagekräftige Befundung bedarf zudem immer der Kenntnis des Patientenalters, der Indikation, der Erkrankungen und Medikamente sowie des Elektrolytstatus des Patienten. (4)

Wichtig für die EKG-Interpretation sind weiterhin Vergleichswerte einer Population gleichaltriger Kinder. Derartige Normwerte wurden 1979 von Davignon und Kollegen anhand der EKG-Auswertungen von 2 141 Kindern erhoben. 1 030 Probanden waren zum Zeitpunkt der EKG-Ableitung 0 bis 12 Monate alt. (6) Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie verwendet diese Daten in ihren Guidelines zur Interpretation des Neugeborenen-EKGs. Tabelle 1 stammt aus der zuletzt genannten Quelle und zeigt die wesentlichen Normwerte innerhalb der ersten 3 Lebensmonate, aufgeteilt in 5 Altersgruppen. (5) Altersgruppe 1 umfasst Neugeborene, die jünger sind als 24 Stunden. Ab einem Alter von 24 Stunden werden die Kinder Gruppe 2 zugeordnet, ab einem Alter von 72 Stunden Gruppe 3 usw. (6) Klassischerweise gelten die Werte innerhalb der 2. und der 98. Perzentile als normal. Ein EKG sollte jedoch immer im Kontext zum Patienten, dessen klinischer Situation und der Fragestellung gesehen werden. (5)

Tabelle 1. EKG-Normwerte nach Davignon aus Quelle (5)

Age group	Heart rate (beats . min ⁻¹)	Frontal plane QRS axis ^a (degrees)	P wave amplitude (mm)	P-R interval ^a (s)	QRS duration ^a V ₅
0-1 days	93-154 (123)	+59 to +192 (135)	2-8	0-08-0-16 (0-11)	0-02-0-08 (0-05)
1-3 days	91-159 (123)	+64 to +197 (134)	2-8	0-08-0-14 (0-11)	0-02-0-07 (0-05)
3-7 days	90-166 (129)	+77 to +187 (132)	2-9	0-08-0-14 (0-10)	0-02-0-07 (0-05)
7-30 days	107-182 (149)	+65 to +160 (110)	3-0	0-07-0-14 (0-10)	0-02-0-08 (0-05)
1-3 months	121-179 (150)	+31 to +114 (75)	2-6	0-07-0-13 (0-10)	0-02-0-08 (0-05)

Tabelle 1. Die Tabelle zeigt Normwerte für die EKG-Interpretation in den ersten 3 Lebensmonaten. Für Herzfrequenz, QRS-Achse, PR-Zeit und QRS-Dauer sind jeweils die 2. und 98. Perzentile sowie der Mittelwert angegeben.

1.1.2. Altersspezifische Befunde

Ausführliche Leitlinien zur Interpretation des Neugeborenen-EKGs wurden 2002 von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie veröffentlicht. (5) Im Folgenden sollen lediglich einige altersspezifische Normalbefunde beschrieben werden.

Herzfrequenz

Neugeborene und Säuglinge weisen eine höhere Herzfrequenz auf als Erwachsene. In Phasen der Erregung können beim Neugeborenen Werte bis zu 230 Schläge/Minute erreicht werden. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter bestehen hier noch keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. (5) Normwerte für die ersten 3 Lebensmonate sind in Tabelle 1 zu finden. Im ersten Lebensjahr liegt die Herzfrequenz im Allgemeinen zwischen 110 und 180 Schlägen/Minute. (7) Ein Maximum wird zwischen dem 1. und dem 2. Lebensmonat erreicht. Anschließend kommt es zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz. Die Werte im 6. Lebensmonat entsprechen in etwa den Werten zum Zeitpunkt der Geburt. In den folgenden 6 Monaten bleibt die Herzfrequenz relativ stabil. (5) Danach kommt es erneut zu einer allmählichen Verminderung, bis die Werte eines Erwachsenen erreicht sind. (5, 7) Im ersten Lebensjahr kann, insbesondere während des Schlafens, vorübergehend eine physiologische Sinusbradykardie von bis zu 80 Schlägen/Minute auftreten. (7)

Rhythmus / P-Wellen-Achse

Das primäre Schrittmacherzentrum des Herzens ist der Sinusknoten. Der Sinusrhythmus ist gekennzeichnet durch ein regelmäßiges Auftreten von P-Wellen, denen unmittelbar ein QRS-Komplex folgt. (1) Die P-Wellen-Achse liegt hierbei zwischen 0° und $+90^\circ$. (5) Somit ist die P-Welle in Ableitung II ($+60^\circ$) positiv und in Ableitung aVR (-150°) negativ. (1) Eine Veränderung der P-Wellen-Achse und Morphologie kann unter anderem durch ein Schrittmacherzentrum verursacht sein, welches außerhalb des Sinusknotens lokalisiert ist. Im Kindesalter kann die Schrittmacherfunktion vorübergehend von anderen Zellen des Vorhofmyokards oder dem AV-Knoten übernommen werden. Man spricht von einem sogenannten „wandernden Schrittmacher“. Liegt parallel keine klinisch relevante Bradykardie vor, bedarf dieses Phänomen keiner Behandlung. (5)

Lagetyp / QRS-Achse

Die elektrische Herzachse entspricht der Hauptausbreitungsrichtung der elektrischen Erregung projiziert auf die Frontalebene. Sie bestimmt den Lagetyp und wird anhand des Hauptvektors der QRS-Komplexe in den Extremitätenableitungen ermittelt. (1) Die elektrische Herzachse beim reifen Neugeborenen liegt zwischen $+55^\circ$ und $+200^\circ$. Im Alter von einem Monat liegt die obere Grenze bei $+160^\circ$ (5), am Ende des ersten Lebensjahres bei $+100^\circ$. (7) Zum Zeitpunkt der Geburt besteht beim reifen Neugeborenen physiologischer Weise ein Überwiegen der rechtsventrikulären Muskelmasse. (4) Das Vorliegen eines Rechtstyps ist daher im Gegensatz zum Erwachsenenalter normal. (5) Ursächlich hierfür sind die hämodynamischen Bedingungen des fetalen Kreislaufs. Vor der Geburt pumpt der rechte Ventrikel das Blut gegen den hohen Widerstand der pulmonalen Gefäße und über den Ductus arteriosus Botalli in die Aorta. Das Blut aus dem linken Ventrikel hingegen gelangt direkt in den systemischen Kreislauf und in die Blutgefäße der Plazenta, in welchen nur ein geringer Widerstand herrscht. Postnatal nimmt die relative Masse des rechten Ventrikels aufgrund der veränderten Druckverhältnisse ab und die des linken Ventrikels zu. (4, 7) Das Verhältnis zwischen dem linken und dem rechten Ventrikel steigt von $0,8 : 1$ zum Zeitpunkt der Geburt auf $1,5 : 1$ im Alter von einem Monat, bis es schließlich im Erwachsenenalter bei $2,5 : 1$ liegt. (4) Entsprechend dem Verhältnis des elektrisch erregbaren Gewebes verändert sich der Lagetyp im Allgemeinen von rechts nach links. Tritt bereits im frühen Kindesalter ein Linkstyp auf, kann dies ein Hinweis auf einen kongenitalen Herzfehler sein. (7)

R/S-Verhältnis

Das Verhältnis der beiden Ventrikel zueinander spiegelt sich auch im R/S-Verhältnis in den Brustwandableitungen wider. Die R-Zacke in Ableitung V1 stellt die depolarisierende Aktivität des rechten Ventrikels, die S-Zacke die des linken Ventrikels dar. In Ableitung V6 verhält es sich entsprechend umgekehrt. Im ersten Lebensmonat überwiegt die elektrische Aktivität des rechten Ventrikels. Dementsprechend herrscht in Ableitung V1 ein R/S-Verhältnis > 1 , in Ableitung V6 ein R/S-Verhältnis < 1 . (7)

PQ-Zeit

Die Messung der PQ-Zeit erfolgt vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn der Q- bzw. R-Zacke, falls keine Q-Zacke vorhanden ist (PR-Zeit). (5) Im Folgenden wird aus Gründen der Übersichtlichkeit einheitlich die Bezeichnung PQ-Zeit verwendet.

Die PQ-Zeit ist bei Kindern generell kürzer als bei Erwachsenen. (7) Sie steigt mit zunehmendem Alter und sinkt mit zunehmender Herzfrequenz. (5) Tabelle 1 zeigt die Normwerte innerhalb der ersten 3 Lebensmonate. Im Neugeborenenalter liegt der Mittelwert ab dem 4. Lebenstag bei 100 ms. Der obere Grenzwert beträgt nach dem 1. Lebenstag 140 ms. (5) Eine Verlängerung der PQ-Zeit über den altersentsprechenden Normwert hinaus entspricht einem AV-Block I°. (7)

QRS-Dauer und Morphologie

Die Phase der ventrikulären Depolarisation, gemessen zwischen dem Beginn der Q- und dem Ende der S-Zacke, ist im Kindesalter kürzer als beim Erwachsenen. Die Ursache hierfür liegt in der geringeren Herzgröße und der damit geringeren Masse an elektrisch erregbarem Gewebe. (7) Normwerte für die ersten 3 Lebensmonate, gemessen in Ableitung V₅, sind in Tabelle 1 zu finden. Der Mittelwert in dieser Altersspanne liegt bei 50 ms, der obere Grenzwert zwischen 70 und 80 ms. (5) Eine verlängerte QRS-Dauer spricht für einen Rechts- oder Linksschenkelblock. (7)

Vom Neugeborenen- bis ins Kindesalter können in den rechten Brustwandableitungen sekundäre R-Zacken (r' oder R') auftreten. (5) 7 % der Kinder unter 5 Jahren zeigen einen RSR'-Komplex. Ist die QRS-Dauer < 10 ms verlängert und die Amplitude der R'-Zacke in V₁ < 15 mm im ersten bzw. < 10 mm nach dem ersten Lebensjahr, hat dies keinen pathologischen Wert. (4)

QT-Zeit

Die QT-Zeit umfasst das Intervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle. Die Messung erfolgt in den Ableitungen II, V₅ und V₆, wobei der längste Wert in die Beurteilung eingeht. Aufgrund der schnellen Herzfrequenz im Neugeborenenalter ist das Ende der T-Welle nicht immer eindeutig zu bestimmen. In diesen Fällen sollte eine Tangente an den deszendierenden Teil der T-Welle gezeichnet werden. Der Schnittpunkt der Tangente und der isoelektrischen Linie definiert das Ende der T-Welle. (5)

Die QT-Zeit hängt von der Herzfrequenz ab und wird daher mithilfe der Bazett-Formel frequenzkorrigiert (QTc). Die QTc-Zeit entspricht der QT-Zeit in Sekunden geteilt durch die Wurzel des vorausgegangenen RR-Intervalls in Sekunden: $QT_c = QT / (\sqrt{RR})$. Voraussetzung für eine exakte Korrektur ist das Vorliegen eines stabilen Sinusrhythmus. (5) Zudem sollte beachtet werden, dass die Anwendung der Bazett-Formel bei schnellen Herzfrequenzen zu einer Überkorrektur bzw. bei langsamen Herzfrequenzen zu einer Unterkorrektur führt. (8, 9) Sie ist dennoch die im klinischen Gebrauch am häufigsten angewendete Korrekturformel. (5)

Im Neugeborenenalter bestehen noch keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. (10) Die mittlere QTc-Zeit am 4. Lebenstag liegt bei 400 ± 20 ms, der obere Grenzwert bei 440 ms. (11) Mit einem Mittelwert von 409 ± 15 ms erreicht die QTc-Zeit im zweiten 2. Lebensmonat ihr Maximum. Anschließend sinken die Werte bis zum 6. Lebensmonat wieder auf Geburtsniveau. (12) Eine Verlängerung der QT-Zeit kann ein Anzeichen für eine elektrische Instabilität der Herzmuskelzellen sein und somit auf ein erhöhtes Arrhythmie-Risiko hinweisen. (7) Da die QT-Zeit intraindividuellen Schwankungen unterliegt, sollte bei einer QTc-Verlängerung ein Kontroll-EKG abgeleitet werden. (5)

ST-Strecke und T-Welle

Im Neugeborenenalter können ST-Hebungen bis zu 1 mm auftreten. Als isoelektrische Linie sollte bei Neugeborenen und Säuglingen die Strecke zwischen der T- und der P-Welle herangezogen werden. (5)

Die Ausrichtung der T-Wellen in den Brustwandableitungen kann innerhalb der ersten Lebensstage stark variieren. Nach der ersten Lebenswoche ist die T-Welle in Ableitung V1 negativ, in V5 und V6 positiv. (5) Eine positive T-Welle in V1 nach der ersten Lebenswoche spricht für einen anhaltend erhöhten Widerstand in den Pulmonalarterien und kann auf eine kardiovaskuläre Erkrankung hindeuten. (7)

1.2. EKG-Screening im Neugeborenenalter

Die Bedeutung der Elektrokardiographie als mögliche Routine-Untersuchung im Neugeborenenalter wurde in den vergangenen Jahrzehnten wiederholt diskutiert. Auslöser für diese Diskussion war insbesondere die Identifikation einer verlängerten QT-Zeit im EKG als Risikofaktor für den plötzlichen Kindstod (SIDS).

1.2.1. Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Kindstod und dem Long QT-Syndrom (LQTS)

1976 äußerte Schwartz die Vermutung, ein Teil der Fälle von plötzlichem Kindstod könne die Folge einer verlängerten QT-Zeit und der dadurch begünstigten kardialen Arrhythmien sein. (13) Gestützt wurde diese Hypothese in den darauffolgenden Jahren durch die Analyse der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc) am 3. bis 4. Lebensstag bei über 33 000 Neugeborenen. Innerhalb der prospektiven Studie starben 24 Probanden an einem plötzlichen Kindstod. Der Mittelwert der QTc-Zeit dieser Studienteilnehmer war signifikant länger, verglichen mit der mittleren QTc-Zeit der Kinder, die überlebten oder aufgrund anderer Ursachen verstarben. 12 der 24 Fälle von plötzlichem Kindstod zeigten eine verlängerte QTc-Zeit > 440 ms. Dieser Wert entsprach der 97,5. Perzentile der Gesamtpopulation. (11)

Erste Evidenz auf molekulargenetischer Ebene brachten die Untersuchungen eines 44 Tage alten Säuglings mit Kammerflimmern sowie eines typischen Falls von plötzlichem Kindstod. Beide Kinder erwiesen sich als Träger einer LQTS-verursachenden Mutation. (14, 15) In Folge dieser Einzelfallbeschreibungen wurde die Häufigkeit LQTS-auslösender Mutationen in Fällen von plötzlichem Kindstod zunächst innerhalb einer kleineren Kohorte (16) und schließlich im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie an 201 SIDS-Fällen untersucht. Hierbei konnten 19 der 201 Kinder (9,5 %) als Mutationsträger identifiziert werden. (17) Beruhend auf diesen Untersuchungen und der Häufigkeit Genotyp-negativer LQTS-Patienten nimmt man an, dass 10-15 % der Fälle von plötzlichem Kindstod in Zusammenhang mit dem Long QT-Syndrom stehen. (18)

1.2.2. Long QT-Syndrom

Klinische Präsentation

Das idiopathische Long QT-Syndrom (LQTS) gehört zu den kardialen Ionenkanalerkrankungen, die sich häufig bereits während der Kindheit manifestieren. (19, 20) Mit einer Prävalenz von 1 : 2 000 ist es häufiger als viele Jahre angenommen. (21) Typische Kennzeichen sind eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG sowie das Auftreten von Torsade-de-Pointes-Tachykardien. Ausgelöst durch physischen oder psychischen Stress, in manchen Fällen jedoch auch in Ruhe oder während des Schlafens, führen diese zu vorübergehenden Synkopen oder aber zum Herzstillstand und zum plötzlichen Tod. (19, 22)

Zu den familiären Formen des LQTS zählen das autosomal-dominant vererbte Romano-Ward-Syndrom (RWS) sowie das autosomal-rezessive Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS). (22, 23) Patienten, die vom selteneren, jedoch schwerwiegenderen JLNS betroffen sind, leiden zusätzlich an sensorineuraler Schwerhörigkeit. Ursache hierfür sind veränderte Ionenströme im Innenohr. (22, 24)

Genetische Grundlage

Das kongenitale LQTS zählt zu den genetisch bedingten Herzrhythmusstörungen. Es tritt sowohl familiär als auch sporadisch auf, wobei etwa 35 % auf de-novo Mutationen zurückzuführen sind. (18) Die Erkrankung wird anhand des betroffenen Gens in verschiedene Subgruppen unterteilt. (Tabelle 2) In den Jahren 1995 und 1996 wurden die drei Hauptformen LQT 1-3 identifiziert. (25–27) Sie sind bei ca. 90 % der genotypisierten Patienten zu finden. (22, 28, 29) Alle heute bekannten Gene kodieren für Untereinheiten kardialer Ionenkanäle oder für Proteine, die an der Modulation kardialer Ionenströme beteiligt sind. Die zugrundeliegenden Mutationen bedingen eine Verzögerung der ventrikulären Repolarisation, welche sich in einer verlängerten QT-Zeit im EKG zeigt. (28)

Tabelle 2. LQTS Gene (22)

Gene	Syndrome	Frequency	Locus	Protein (Functional Effect)
<i>KCNQ1</i> (LQT1)	RWS, JLNS	40–55	11p15.5	Kv7.1 (↓)
<i>KCNH2</i> (LQT2)	RWS	30–45	7q35–36	Kv11.1 (↓)
<i>SCN5A</i> (LQT3)	RWS	5–10	3p21–p24	NaV1.5 (†)
<i>ANKB</i> (LQT4)	RWS	<1%	4q25–q27	Ankyrin B (↓)
<i>KCNE1</i> (LQT5)	RWS, JLNS	<1%	21q22.1	MinK (↓)
<i>KCNE2</i> (LQT6)	RWS	<1%	21q22.1	MiRP1 (↓)
<i>KCNJ2</i> (LQT7)	AS	<1%	17q23	Kir2.1 (↓)
<i>CACNA1C</i> (LQT8)	TS	<1%	12p13.3	L-type calcium channel (†)
<i>CAV3</i> (LQT9)	RWS	<1%	3p25	Caveolin 3 (↓)
<i>SCN4B</i> (LQT10)	RWS	<1%	11q23.3	Sodium channel-β4 (↓)
<i>AKAP9</i> (LQT11)	RWS	<1%	7q21–q22	Yotiao (↓)
<i>SNTA1</i> (LQT12)	RWS	<1%	20q11.2	Syntrophin α1 (↓)
<i>KCNJ5</i> (LQT13)	RWS	<1%	11q24	Kir3.4 (↓)

LQTS indicates long-QT syndrome; *KCNQ1*, potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1; RWS, Romano-Ward syndrome; JLNS, Jervell and Lange-Nielsen syndrome; *KCNH2*, potassium voltage-gated channel, subfamily H, member 2; *SCN5A*, sodium voltage-gated channel, type V, α subunit; *ANKB*, ankyrin B; *KCNE1*, potassium voltage-gated channel, ISK-related subfamily, member 1; MinK, minimal K⁺ ion channel; *KCNE2*, potassium voltage-gated channel, ISK-related subfamily, member 2; *MiRP*, MinK-related peptide 1; *KCNJ2*, potassium channel, inwardly rectifying, subfamily J, member 2; AS, Andersen syndrome; *CACNA1C*, calcium voltage-dependent channel, L type, α-1C subunit; TS, Timothy syndrome; *CAV3*, caveolin 3; *SCN4B*, sodium voltage-gated channel, type IV, β subunit; *AKAP9*, A-kinase anchor protein 9; *SNTA1*, syntrophin α1; *KCNJ5*, potassium channel, inwardly rectifying, subfamily J, member 5.

Functional effect: (↓) loss-of-function or (†) gain-of-function at the cellular in vitro level.

Tabelle 2. Das kongenitale LQTS ist genetisch bedingt und wird anhand der zugrunde liegenden Mutation in verschiedene Subgruppen unterteilt. Die Tabelle zeigt die Häufigkeiten der betroffenen Gene mit jeweiliger Bezeichnung als LQT 1-13, die entsprechenden Genloci und die betroffenen Proteine. Weiterhin kann eine Zuordnung zu verschiedenen Syndromen, namentlich dem Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS), dem Romano-Ward-Syndrom (RWS) sowie den beiden seltenen Syndromen Timothy- und Andersen-Syndrom (TS, AS), erfolgen. Zu den häufigsten Typen zählen das LQT 1-3.

Diagnostik

Die Diagnostik des LQTS erfolgt in erster Linie anhand elektrokardiographischer Merkmale, der klinischen Präsentation und der Familienanamnese. Zusätzlich folgt der klinischen Beurteilung heute in vielen Fällen eine molekulargenetische Untersuchung der betroffenen Person sowie deren Familienmitglieder. Zu den Differentialdiagnosen des kongenitalen LQTS zählen unter anderem vasovagale und orthostatische Synkopen, epileptische Erkrankungen und ein medikamenten-induziertes Long QT-Syndrom. (28)

1985 wurden die ersten Diagnose-Richtlinien in Form von Haupt- und Nebenkriterien veröffentlicht. (30) Mit zunehmender Kenntnis über die Charakteristika des LQTS wurden diese Kriterien 1993 zum sogenannten „Schwartz Score“ erweitert (31) und schließlich in den Jahren 2006 und 2011 aktualisiert. (22, 32) (Tabelle 3)

Tabelle 3. LQTS Diagnosekriterien (22)

		Points
Electrocardiographic findings*		
A	QTc, † ms	
	≥480	3
	460–479	2
	450–459 (men)	1
B	QTc † 4th minute of recovery from exercise stress test ≥480 ms	1
C	Torsades-de-Pointes ‡	2
D	T-wave alternans	1
E	Notched T wave in 3 leads	1
F	Low heart rate for age §	0.5
Clinical history		
A	Syncope ‡	
	With stress	2
	Without stress	1
B	Congenital deafness	0.5
Family history		
A	Family members with definite LQTS II	1
B	Unexplained sudden cardiac death younger than age 30 among immediate family members II	0.5

LQTS indicates long-QT syndrome.

*In absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features.

†QTc calculated by Bazett formula where $QTc = QT / \sqrt{RR}$.

‡Mutually exclusive.

§Resting heart rate below the second percentile for age.

IIThe same family member cannot be counted in A and B.

Score: ≤1 point: low probability of LQTS; 1.5–3 points: intermediate probability of LQTS; ≥3.5 points: high probability.

Tabelle 3. Der von Schwarz und Kollegen entwickelte Score zur Diagnostik des LQTS berücksichtigt neben elektrokardiographischen Merkmalen die klinische Präsentation des Patienten sowie dessen Familienanamnese. Bei einem Punktwert ≥ 3,5 besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines LQTS, bei 1,5 bis 3 Punkten eine mittlere Wahrscheinlichkeit. Bei einem Punktwert von 0 oder 1 ist ein LQTS unwahrscheinlich.

Die berücksichtigten elektrokardiographischen Merkmale umfassen die QTc-Zeit sowie die QTc-Zeit nach Belastung, morphologische Auffälligkeiten der T-Welle, das Auftreten von Torsade-de-Pointes-Tachykardien sowie eine altersbezogen zu niedrige Herzfrequenz. (22)

Das Vorgehen zur Bestimmung der QTc-Zeit wurde bereits in Kapitel 1.1.2. *Altersspezifische Befunde* beschrieben und sollte nach den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie erfolgen. (5) Besonders bei Säuglingen und tachykarden Patienten gilt zu beachten, dass die Anwendung der Bazett-Formel bei hohen Herzfrequenzen zu einer Überkorrektur führt. (28) Im Erwachsenenalter werden die signifikant längeren QTc-Zeiten bei Frauen berücksichtigt (22, 33), wohingegen diese Unterschiede im Neugeborenenalter nicht vorliegen. (10)

Die QTc-Zeit nach Belastung fand 2011 Einzug in die diagnostischen Kriterien. (34) Sy und Kollegen publizierten zuvor einen dreistufigen Algorithmus zur Diagnostik bei asymptomatischen Verwandten genotypisierter LQTS-Patienten. Dieser beinhaltet neben der QTc-Zeit im Ruhe-EKG auch die QTc-Zeit 1 Minute und 4 Minuten nach Belastung. (35) Grundlage war die Beobachtung, dass Patienten mit einem LQTS nicht in der Lage sind, die QTc-Zeit bei einem Anstieg der Herzfrequenz adäquat zu verkürzen. Eine paradoxe Verlängerung der QTc-Zeit bei Belastung und in der darauffolgenden Erholungsphase findet sich bei Patienten mit dem LQT1 und dem LQT2 in unterschiedlicher Ausprägung. (34, 35)

Neben der QTc-Zeit-Verlängerung finden sich im EKG häufig morphologische Auffälligkeiten der T-Welle, wie eine Kerbung oder ein T-Wellen-Alternanz. (22) Unter letzterem versteht man eine Veränderung der T-Wellen-Amplitude bzw. Ausrichtung mit jedem Herzschlag als Ausdruck einer elektrischen Instabilität. (28, 36)

Die Torsade-de-Pointes-Tachykardie als mögliche Vorstufe des Kammerflimmerns beschreibt eine Sonderform der ventrikulären Tachykardie. Im EKG zeigt sich ein charakteristisches wellenförmiges Bild durch die wechselnde Amplitude und Ausrichtung der QRS-Komplexe um die isoelektrische Linie. (37)

Eine altersentsprechend zu niedrige Herzfrequenz bei LQTS-Patienten wurde insbesondere im Kindesalter beobachtet. (23, 38) Bereits in der Fetalzeit kann dies ein erstes Anzeichen der Erkrankung sein. (39)

Wichtige klinische Kriterien sind neben diesen Auffälligkeiten im EKG das Auftreten von Synkopen sowie die kongenitale Schwerhörigkeit, welche auf ein JLNS

hindeuten könnte. (24) Auch eine positive Familienanamnese hinsichtlich des LQTS oder eines plötzlichen Herztodes bei direkten Verwandten erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung. (22)

Insgesamt sind bis zu 9 Punkte bei der Anwendung des Scores zu erreichen. Bei $\geq 3,5$ Punkten besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit an einem LQTS erkrankt zu sein. Hingegen ist bei einem Punktwert von 0 oder 1 die Wahrscheinlichkeit gering. Bei 1,5 bis 3 Punkten, und demnach einer mittleren Wahrscheinlichkeit für ein LQTS, sollte die EKG-Ableitung wiederholt und ein Langzeit-EKG aufgezeichnet werden, um eine mögliche Änderung der QTc-Zeit zu detektieren. (22, 32)

Ein molekulargenetisches Screening sollte immer dann in Erwägung gezogen werden, wenn aufgrund der klinischen Parameter ein LQTS vermutet wird. Auch ein Kaskaden-Screening von Familienmitgliedern ist unter Umständen sinnvoll, um sogenannte „Silent-Mutation“-Träger zu identifizieren. (22, 28) Es handelt sich hierbei um Mutationsträger mit normaler QTc-Zeit und klinischer Symptombefreiheit. Ursache ist eine unvollständige Penetranz des LQTS. (40, 41) Der Anteil der „Silent-Mutation“-Träger beträgt je nach Genotyp zwischen 10 % und 36 %. (42) Zwar erleiden diese Patienten seltener kardiale Ereignisse, jedoch besteht vor allem bei der Einnahme von K⁺-Kanal-blockierenden Medikamenten ein erhöhtes Risiko für bedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien. (32)

Therapie

Die Letalität unter unbehandelten Patienten ist hoch. Etwa 20 % der symptomatischen Patienten sterben innerhalb eines Jahres nach der ersten Synkope, 50 % innerhalb von 15 Jahren. (30)

Die Mehrheit der kardialen Ereignisse ereignet sich in Situationen oder Phasen einer erhöhten Sympathikusaktivität. Durch den Einsatz antiadrenerger Therapien kann die Prognose des Long QT-Syndroms stark verbessert werden. Eine uneingeschränkte Therapieempfehlung besteht für alle Betroffenen, die Symptome zeigen. Hingegen ist bei bislang symptomfreien Patienten mit verlängerter QT-Zeit und/oder positiver Familienanamnese eine individuelle Entscheidung erforderlich. (28, 30)

Unter Berücksichtigung etwaiger Kontraindikationen stellt die Einnahme von β -Blockern die Therapie erster Wahl bei symptomatischen Patienten dar. Eine relative Kontraindikation besteht für Betroffene mit Asthma bronchiale oder Diabetes mellitus. Das am häufigsten eingesetzte Medikament ist Propranolol in einer Dosierung von 2-4 mg/kg Körpergewicht/Tag in 3 Einzeldosen. Eine zunehmend eingesetzte Alternative stellt Nadolol dar. Durch seine längere Halbwertszeit reduziert sich die Häufigkeit der Einnahme auf zweimal täglich. Die Dosierung beträgt 1-1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag. (28, 43) Der kardioselektive β -Blocker Metoprolol hat sich bei der Behandlung des LQT1 und LQT2 als weniger effektiv erwiesen und sollte nicht verwendet werden. (44)

Insgesamt zeigt die Therapie mit β -Blockern sehr gute Ergebnisse. In einer Studie an 869 Patienten mit unbekanntem Genotyp zeigte sich eine signifikante Reduktion der Häufigkeit kardialer Ereignisse nach Behandlungsbeginn. Die Letalität unter Therapie lag bei 2 %. (45)

Das Therapieansprechen variiert jedoch zwischen den verschiedenen Formen des LQTS. (19, 45, 46) Besonders Personen, die von einem LQT1 betroffen sind, profitieren von einer Behandlung mit β -Blockern. (46, 47) Im Vergleich dazu benötigen Patienten mit dem LQT3 oftmals weiterführende Behandlungsmaßnahmen. (19, 46) Zu den besonders schwerwiegenden Formen des LQTS zählen das Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom und das sehr seltene Timothy-Syndrom. Betroffene sind durch eine alleinige β -Blocker-Therapie im Allgemeinen nur unzureichend geschützt. (22, 24, 48) Im Rahmen einer Studie zeigten 47 von 92 Patienten (51 %) mit dem Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom unter β -Blocker-Behandlung kardiale Symptome. 27 % erlitten einen kardialen Arrest bzw. einen plötzlichen Herztod. (24)

Bestehen trotz medikamentöser Behandlung Symptome bei Betroffenen oder ist die Einnahme von β -Blockern aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich, sind eine linksseitige kardiale Sympathektomie sowie die Implantation eines Defibrillators weiterführende Therapieoptionen. (5, 28) Die Entscheidung sollte unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Anamnese und Klinik, Elektrokardiographie und Genetik für jeden Patienten individuell getroffen werden. (22, 28, 49)

Mit zunehmendem Verständnis der genetischen Grundlagen entwickelt sich die Therapie immer mehr in Richtung einer Genotyp-spezifischen Behandlung. (19) Zu den allgemeinen Empfehlungen zählen die Vermeidung auslösender Situationen für kardiale Ereignisse und der Verzicht auf QT-Zeit-verlängernde pharmakologische Substanzen. (19, 28) Eine fortlaufend aktualisierte Liste dieser Medikamente ist unter <https://crediblemeds.org/> zu finden.

1.2.3. EKG-Screening – Stand der Forschung

Das Interesse an einer möglichst frühen Erkennung eines LQTS lässt sich durch den Zusammenhang zum plötzlichen Kindstod, die hohe Letalität der Erkrankung sowie durch die Effektivität aktueller Behandlungsmöglichkeiten erklären. Im Rahmen verschiedener Studien wurden daher der potenzielle Nutzen und die Durchführbarkeit eines EKG-Screenings zur Diagnostik des LQTS im Neugeborenenalter untersucht.

Von 2001 bis 2006 wurde innerhalb einer italienischen Studie bei 44 596 Neugeborenen am 15. bis 25. Lebenstag ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. Elektrokardiographische Kontrollen ab einer QTc-Zeit von > 450 ms sowie molekulargenetische Untersuchungen ab > 470 ms bzw. im Studienverlauf ab > 460 ms führten zu einer Reihe eindrücklicher Ergebnisse und Empfehlungen. Kinder, deren QTc-Zeit im ersten Lebensmonat > 460 ms liegt und bis zum Alter von einem Lebensjahr verlängert bleibt, haben laut Autoren eine Wahrscheinlichkeit von 90 %, Träger einer LQTS-verursachenden Mutation zu sein. Bei einer QTc-Zeit von 460 bis 485 ms im ersten Lebensmonat liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Normalisierung innerhalb des ersten Lebensjahres bei 75 %. Bei zuletzt genannten Kindern sollte ein genetisches Screening daher erst im Alter von einem Jahr durchgeführt werden, wohingegen bei einer wiederholt gemessenen QTc-Zeit von > 485 ms zeitnah eine Untersuchung erfolgen sollte. Weiterhin empfehlen die Autoren eine β -Blocker-Therapie für alle Kinder, deren QTc-Zeit in mindestens zwei EKG-Aufzeichnungen > 470 ms liegt. Die Intention besteht darin, lebensbedrohliche kardiale Ereignisse im ersten Lebensjahr zu vermeiden. Eine Re-Evaluation sollte, aufgrund einer möglichen Normalisierung der QTc-Zeit, im Alter von einem Jahr erfolgen. Bis zum Ende der Studie wurde bei 17 von 43 080 kaukasischen Kindern die Diagnose eines kongenitalen Long QT-Syndroms gestellt. (18)

Diese Arbeit, welche bislang die genauesten Ergebnisse zur Prävalenz des kongenitalen LQTS lieferte, diente als Vorbild für weitere EKG-Studien in unterschiedlichen Ländern.

So untersuchte eine 2011 vollendete Studie in Japan die EKG-Ableitungen von über 4 000 Kindern im Alter von einem Monat. EKG-Kontrollen fanden ab einer QTc-Zeit von ≥ 470 ms statt. Kontrollen bei einer QTc-Zeit ≥ 450 ms und < 470 ms dienten der Untersuchung des verwendeten Cut-Off-Wertes. Letztendlich wiesen 4 der 4 285 Studienteilnehmer eine anhaltende Verlängerung der QTc-Zeit auf. Molekulargenetische Analysen wurden bei 3 Kindern durchgeführt und zeigten in einem Fall eine krankheitsverursachende Mutation im KCNH2-Gen. (50)

Im Rahmen einer kleineren Studie in Spanien fanden bei 1 305 Neugeborenen EKG-Ableitungen innerhalb der ersten 48 Lebensstunden statt. Hierbei lag die QTc-Zeit von 18,33 % der Kinder bei ≥ 440 ms. 59 Studienteilnehmer zeigten eine QTc-Zeit > 470 ms. Bei 2 der zuletzt genannten 59 Kindern bestand die QTc-Verlängerung bis zum Alter von einem Lebensmonat fort. Die Studienergebnisse deuten zudem auf Unterschiede hinsichtlich der Länge der QTc-Zeit zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen hin. (51)

Die Autoren der drei beschriebenen Arbeiten befürworteten die Durchführung eines EKG-Screenings im Neugeborenenalter zur Identifikation von Kindern mit einer verlängerten QT-Zeit. (18, 50, 51)

Neben diesen Studien, die primär den klinischen Nutzen untersuchten, wurde 2006 eine Arbeit zur Kosteneffizienz eines möglichen EKG-Screenings veröffentlicht. Die Berechnung der Kosten bezog sich auf die Umsetzung eines flächendeckenden EKG-Screenings in einem großen europäischen Land und erfolgte mithilfe eines Entscheidungsbaums und den Möglichkeiten „Screening“ und „kein Screening“. Innerhalb der primären Analyse, welche lediglich die Früherkennung des LQTS berücksichtigte, betragen die Kosten pro gerettetem Lebensjahr 11 740 €. Auch bei Veränderung aller Modell-Parameter um ± 30 % blieben die Kosten stets unter 20 400 €. Demzufolge wäre ein Screening-Programm für große europäische Länder kosteneffizient. Die sekundäre Analyse untersuchte das Screening zusätzlich als mögliche Methode zur Diagnostik kongenitaler Herzfehler. Studienergebnisse zeigten zuvor, dass ein EKG-Screening nicht ausschließlich zur Erkennung des LQTS geeignet ist. Durch EKG-Aufzeichnungen bei über 30 000 klinisch unauffälligen Neugeborenen konnten insgesamt 4 Kinder mit einer Aortenisthmusstenose bzw.

einem Bland-White-Garland-Syndrom identifiziert werden. Unter Berücksichtigung dieser beiden Erkrankungen und dem LQTS lieferte die Analyse noch bessere Ergebnisse. Pro gerettetem Lebensjahr betragen die Kosten 7 022 €. Insgesamt bewertet die Untersuchung ein flächendeckendes EKG-Screening im Neugeborenenalter in großen europäischen Ländern als kosteneffizient. Die Autoren befürworten ein EKG im ersten Lebensmonat zur Früherkennung asymptomatischer Kinder mit einem LQTS und anderen angeborenen Herzfehlern. Eine frühe Diagnose dieser Erkrankungen könne unerwartete Todesfälle bei Säuglingen, Kindern und jungen Erwachsenen verhindern und eine adäquate Behandlung ermöglichen. (52)

Schwächen dieser Kostenanalyse wurden 2007 in einem Leserbrief von van Hare und Kollegen angesprochen. Sie kritisierten die zu niedrig angesetzten Kosten, welche insbesondere durch falsch-positive LQTS-Diagnosen entstünden. Problematisch bei der Früherkennung des LQTS mithilfe eines EKG-Screenings sei die Tatsache, dass es keinen einfachen Follow-Up-Test gibt, mit dem ein LQTS sicher ausgeschlossen werden kann. Das Vorgehen bei asymptomatischen Patienten mit verlängerter QT-Zeit sei zeitaufwändig und belastend für die betroffenen Familien und Ärzte. Molekulargenetische Untersuchungen seien zu teuer für eine flächendeckende Anwendung und nicht umfassend genug, um die Erkrankung sicher auszuschließen. Unweigerlich würde ein EKG-Screening so zu einer Reihe falsch-positiver LQTS-Diagnosen und den damit einhergehenden Behandlungskosten führen. Für den betroffenen Patienten würde die Diagnose, neben einer überflüssigen Therapie mit möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen, auch eine emotionale Belastung bedeuten. (53)

Auch andere Autoren stehen einem generellen EKG-Screening kritisch gegenüber. Thematisiert werden die Abhängigkeit der Kosten und des Nutzens von einer Vielzahl von Faktoren wie dem rahmengebenden Gesundheitssystem, der Genauigkeit der Interpretation sowie den Kosten und psychosozialen Aspekten im Umgang mit falsch-auffälligen Ergebnissen. So sind die Sensitivität und die Spezifität maßgeblich davon abhängig, ab welchem Grenzwert die QTc-Zeit als verlängert gewertet wird. Zudem wird der ideale Zeitpunkt einer EKG-Ableitung diskutiert. In den ersten Lebenstagen unterliegt die QT-Zeit relativ hohen Schwankungen und ist häufig vorübergehend verlängert. Eine EKG-Screening in diesem Zeitraum birgt somit die Gefahr vieler falsch-auffälliger Befunde. Demgegenüber steht die Intention einer möglichst frühen Diagnose, um das Risiko eines plötzlichen Kindstodes zu

verringern. Letztendlich sei die Inzidenz des plötzlichen Kindstodes aufgrund dessen multifaktorieller Genese durch ein EKG-Screening kaum zu senken. (54)

Die geäußerten Zweifel und Einwände gegen die Einführung eines Routine-EKGs im Neugeborenenalter spiegeln sich auch in einer Umfrage unter nordamerikanischen Kinderkardiologen wider. Die Mehrheit der 363 teilnehmenden Ärzte zeigte sich skeptisch. Zwar stimmten 47 % zu, dass ein EKG im Alter von 2 bis 4 Wochen als Screening-Untersuchung für das Long QT-Syndrom verwendet werden kann, jedoch bejahten nur 31 % die Aussage, ein EKG-Screening könne die Inzidenz des plötzlichen Kindstodes senken. Sowohl ein verpflichtendes als auch ein optionales Screening-Angebot wurden von jeweils 69 % bzw. 49 % abgelehnt, wobei der Anteil der Befürworter eines Pflicht-Screenings bei zunehmender Berufserfahrung nachließ. (55)

Bis heute bleiben die Meinungen hinsichtlich der Einführung eines EKG-Screenings im Neugeborenenalter kontrovers.

1.3. Zielsetzung der Arbeit

Bislang existieren keine repräsentativen Daten aus Deutschland, die für oder gegen die Einführung eines Routine-EKGs im Neugeborenenalter sprechen würden.

Im Rahmen der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ sollte daher untersucht werden, ob ein EKG-Screening in den ersten Lebenstagen einen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich der Früherkennung des Long QT-Syndroms und anderer angeborener Herzerkrankungen erbringt.

In diesem Zusammenhang sollten außerdem elektrokardiographische Merkmale einer großen Geburtskohorte erfasst und mit bislang geltenden Normwerten verglichen werden.

Hierfür wurden die EKG-Ableitungen von 1 000 asymptomatischen Neugeborenen ausgewertet.

Die vorliegende Arbeit widmet sich folgenden Fragestellungen:

- Stimmen die elektrokardiographischen Merkmale der aktuellen Studienpopulation mit den bislang geltenden Normwerten überein?
- Wie groß ist der Anteil der Neugeborenen mit einer verlängerten frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc)?
- Wie groß ist der Anteil der Kinder mit anhaltender QTc-Zeit-Verlängerung?
- Ist der gewählte Ableitungszeitpunkt für die Beurteilung der QTc-Zeit geeignet?
- Ist ein EKG-Screening in den ersten Lebenstagen zur Früherkennung des Long QT-Syndroms geeignet?
- Welche anderen Erkrankungen sind mithilfe eines EKG-Screenings zu diagnostizieren?
- Welche Auffälligkeiten im EKG führen zur Diagnose einer Herzerkrankung?

2. Studienpopulation und Methoden

2.1. Studiendesign und Studienpopulation

Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden im Rahmen der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ erhoben. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Geburtskohortenstudie an der Kinder-Universitätsklinik Ostbayern, Klinik St. Hedwig Regensburg. Die grundlegende Fragestellung der Studie ist, inwiefern sich vorgeburtliche und frühkindliche Faktoren auf die gesundheitliche Entwicklung von Kindern auswirken. Alle Mütter, die in der Klinik St. Hedwig entbinden, werden innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt zur Studienteilnahme eingeladen. Nach einem schriftlichen Einverständnis wird unter anderem ein strukturiertes Interview mit der Mutter geführt sowie ein 12-Kanal-EKG beim Neugeborenen abgeleitet. Detaillierte Informationen zur gesamten Studie und zum Studiendesign sind an anderer Stelle zu finden. (56)

Im Zeitraum von Juni 2015 bis Oktober 2016 wurde bei 1 000 Neugeborenen ein EKG aufgezeichnet. Es wurden lediglich gesund erscheinende Kinder in das Projekt eingeschlossen, da die Rekrutierung ausschließlich auf der allgemeinen Wochenbettstation stattfand.

2.2. Methoden

2.2.1. EKG-Aufzeichnung und Auswertung

Die Ableitung des EKGs fand am Tag der Geburt oder den 6 darauffolgenden Kalendertagen durch das Doktorandenteam der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ statt. Hierbei wurde versucht, einen möglichst späten Ableitungszeitpunkt während des postnatalen Klinikaufenthalts zu wählen. Eine EKG-Aufzeichnung am Tag der Geburt fand insbesondere im Rahmen ambulanter Entbindungen statt.

Neben dem EKG-Gerät MAC 5500 HD der Firma GE Healthcare kamen pro Studienteilnehmer zehn Klebeelektroden der Firma Ambu, Blue Sensor, NF-50-A/12 zum Einsatz. Aufgezeichnet wurde ein 12-Kanal-EKG, bestehend aus den Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger sowie den Brustwandableitungen nach Wilson. Die Papiervorschubgeschwindigkeit betrug 50 mm/s, zur Aufzeichnung des Rhythmusstreifens 25 mm/s.

Die standardisierte Befundung der EKG-Aufzeichnungen erfolgte durch die Abteilung für Kinderkardiologie vor der Entlassung aus der stationären Betreuung. Sie

umfasste jeweils die Auswertung von Rhythmus, Lagetyp, Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Dauer, QT-Zeit, QTc-Zeit, P-Wellen-Morphologie sowie Ausrichtung der T-Wellen in den Brustwandableitungen.

Zur Berechnung der QTc-Zeit wurde in den Ableitungen II, V5 und V6 eine manuelle Bestimmung der QT-Zeit an jeweils 2 QRS-Komplexen vorgenommen. Diese wurde mit Hilfe der Bazett-Formel frequenzkorrigiert: $QTc = QT / (\sqrt{RR})$. (5) Der Mittelwert der sechs Messungen wurde dokumentiert.

2.2.2. Alter bei EKG-Ableitung

Da die genauen Uhrzeiten der Geburt und der EKG-Aufzeichnungen nicht für alle Studienteilnehmer dokumentiert sind, ist das Alter der Probanden bei den EKG-Ableitungen nicht exakt anzugeben.

Im Folgenden wird daher eine Einteilung anhand von Kalendertagen verwendet. Die Nummerierung der Tage erfolgt fortlaufend mit Beginn beim Tag der Geburt als Tag 0. Die darauffolgenden Kalendertage werden analog als Tag 1, 2, 3 usw. bezeichnet.

2.2.3. Follow-Up bei QTc-Zeit-Verlängerung

Nach dem Vorbild der Arbeit von Schwartz und Kollegen (18) wurde in der aktuellen Studie für die QTc-Zeit ein Cut-Off-Wert von 450 ms verwendet. Bei Probanden mit einer QTc-Zeit > 450 ms erfolgte die Ableitung eines Kontroll-EKGs.

Bei einer anhaltenden QTc-Zeit-Verlängerung folgte eine umfassende kinder-kardiologische Abklärung.

2.2.4. Follow-Up bei anderen elektrokardiographischen Auffälligkeiten

Das diagnostische Prozedere bei anderen elektrokardiographischen Auffälligkeiten erfolgte für jeden Studienteilnehmer individuell je nach klinischem und elektrokardiographischem Befund. Zu den regelhaft durchgeführten Maßnahmen und Untersuchungen zählten eine stationäre Überwachung oder ambulante Weiterbetreuung, EKG-Kontrollen sowie klinische und echokardiographische Untersuchungen. Eine genaue Beschreibung des Vorgehens ist jeweils in Kapitel 3. *Ergebnisse* zu finden.

2.2.5. Erhebung der Familienanamnese

Neben der Untersuchung jedes Studienteilnehmers wurde zudem die Familienanamnese im Hinblick auf Herzerkrankungen erhoben. Diese war Teil des strukturierten Interviews, welches das Doktorandenteam nach der Geburt mit den Müttern durchführte.

Die hierbei gestellten Fragen deckten folgende Punkte ab: plötzlicher, unerwarteter, unerklärter Tod vor dem 50. Geburtstag, unerklärliche Schwindelzustände oder Krampfanfälle, verdickter Herzmuskel, vergrößertes Herz, Herzrhythmusstörungen, Herzklappenfehler, Herzinfarkt/Herzattacke vor dem 50. Geburtstag, Herzschrittmacher/Defibrillator, Taubheit bei/seit Geburt, Long QT-Syndrom. (siehe 6.4. *Interviewfragen zur Familienanamnese*)

2.2.6. Statistische Auswertung

Alle ermittelten und verwendeten Daten wurden pseudonymisiert auf dem Studien-Server der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ gespeichert. Im Falle einer weiterführenden medizinischen Betreuung sind zusätzliche Informationen zum jeweiligen Patienten über die Kliniksoftware SAP eingeholt worden.

Die Auswahl der Analysemethoden sowie die Durchführung der statistischen Analysen wurden von Mitarbeitern im Wissenschafts- und Entwicklungscampus Regensburg (WeCARE) mit der Software SPSS.24 durchgeführt. Grundlage war ein ausführlicher Analyseplan, in dem die zu untersuchenden Variablen und Fragestellungen spezifiziert waren. Deskriptive Statistiken wurden berechnet. Für nominal skalierte Merkmale werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Numerische Variablen werden in der Form Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Des Weiteren wurden Perzentilen ermittelt und gegebenenfalls durch Interpolation errechnet. Üblicherweise werden die 2. und 98. Perzentile als unterer und oberer Grenzwert angegeben. Lediglich bei der Betrachtung der QTc-Zeit erfolgte die Berechnung der 2,5. und 97,5. Perzentile zur besseren Gegenüberstellung mit vorherigen Studienergebnissen.

Bei allen numerischen Variablen, die im initialen EKG erfasst wurden, ist aufgrund der großen Stichprobengröße und den Parametern der deskriptiven Statistik (Mittelwert, Median, Interquartilsabstand) von einer Normalverteilung auszugehen. Zur Veranschaulichung erfolgt die Darstellung mittels Box-Whisker-Plots.

Für die nachfolgenden Gruppenvergleiche wurde der ungepaarte t-Test verwendet. Korrelationen wurden mithilfe der Pearson-Produkt-Moment-Korrelation untersucht. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant bewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Vom 27. Juni 2015 bis zum 21. Oktober 2016 wurde bei 1 000 Neugeborenen (478 w, 522 m) innerhalb von 7 Kalendertagen nach der Geburt ein 12-Kanal-EKG abgeleitet.

Abbildung 1 stellt die Ableitungszeitpunkte des initialen EKGs dar. So fanden 55,4 % der EKG-Aufzeichnungen am Kalendertag 2 und 94,4 % an den Kalendertagen 1-3 nach Geburt statt. Insbesondere im Rahmen ambulanter Entbindungen erfolgten 1,7 % der EKG-Ableitungen am Kalendertag 0, entsprechend dem Tag der Geburt.

Abbildung 1. Zeitpunkt der initialen EKG-Ableitung

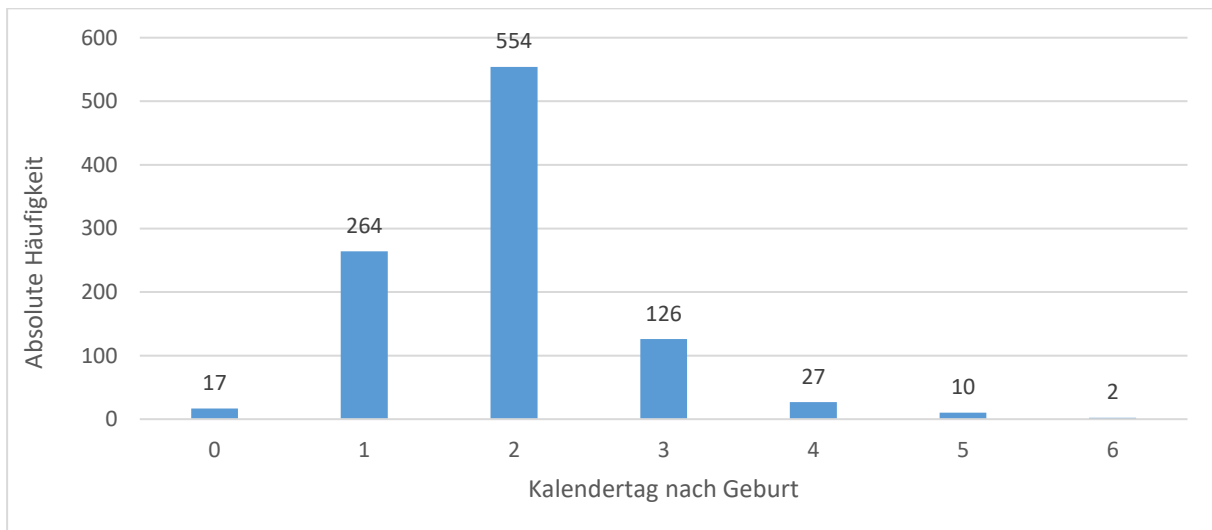


Abbildung 1. Dargestellt sind die Ableitungszeitpunkte des initialen EKGs, angegeben als Kalendertag nach Geburt. Bei 961 Neugeborenen (96,1 %) erfolgte die Ableitung innerhalb der Kalendertage 0-3 nach Geburt.

3.2. Elektrokardiographische Merkmale im initialen EKG

3.2.1. Rhythmus

Information zum Rhythmus liegen von 999 (478 w, 521 m) der 1 000 betrachteten Studienteilnehmer vor. Bei 988 Neugeborenen (98,9 %, 471 w, 517 m) zeigte sich im initialen EKG ein Sinusrhythmus, bei 11 Kindern (1,1 %, 7 w, 4 m) ein AV-Rhythmus.

3.2.2. Lagetyp

Der Lagetyp ist von 997 Probanden (477 w, 520 m) dokumentiert. Tabelle 4 stellt die Häufigkeiten der verschiedenen Lagetypen dar. Bei 97,2 % der Neugeborenen lag zum Zeitpunkt der ersten EKG-Ableitung ein Rechtstyp vor.

Tabelle 4. Lagetyp Initial-EKG

Lagetyp	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Überdrehter Rechtstyp	21 (6 w, 15 m)	2,1 %
Rechtstyp	969 (469 w, 500m)	97,2 %
Steiltyp	2 (1 w, 1 m)	0,2 %
Linkstyp	3 (0 w, 3 m)	0,3 %
Überdrehter Linkstyp	2 (1 w, 1 m)	0,2 %
Gesamt	997 (477 w, 520 m)	100,0 %

Tabelle 4. Dargestellt sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Lagetypen im initialen EKG. Der mit 97,2 % am häufigsten vorliegende Lagetyp war der Rechtstyp.

3.2.3. Herzfrequenz

Gültige Werte für die Herzfrequenz sind von 993 Neugeborenen (476 w, 517 m) vorhanden. Der Mittelwert in der Gesamtgruppe lag bei 119 ± 17 Schlägen/Minute, unter den weiblichen Studienteilnehmern bei 119 ± 17 Schlägen/Minute, unter den männlichen bei 119 ± 16 Schlägen/Minute. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($t(991) = 0.154$, $p = 0.878$). Der Median betrug 118 Schläge/Minute. Die 2. und die 98. Perzentile lagen bei 88 und 161 Schlägen/Minute, die 25. und die 75. Perzentile bei 108 und 129 Schlägen/Minute.

Abbildung 2. Verteilung der Herzfrequenz im initialen EKG

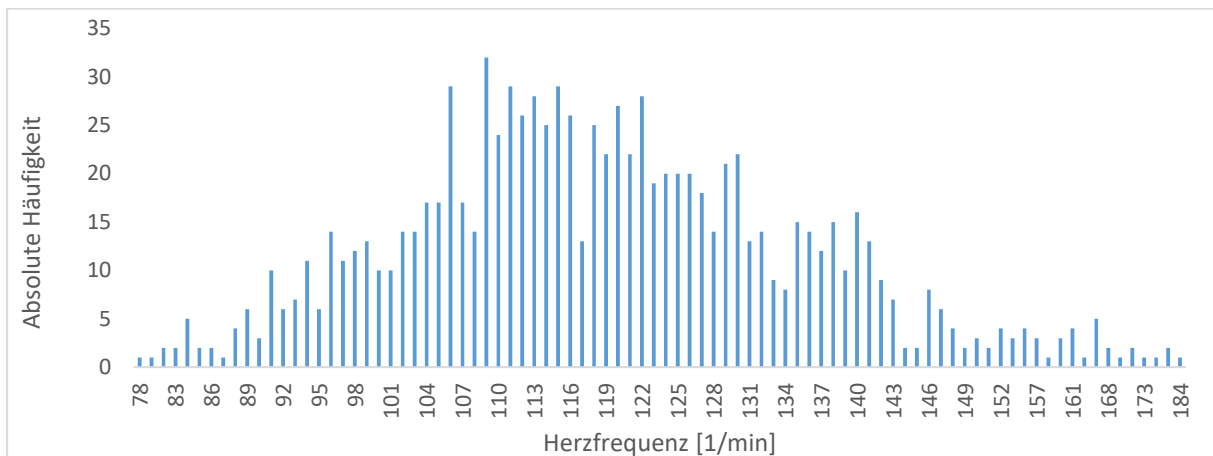


Abbildung 2. Die Abbildung zeigt die Verteilung der Herzfrequenz von 993 Probanden im initialen EKG. Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der jeweiligen Herzfrequenz.

Abbildung 3. Box-Whisker-Plot Herzfrequenz Initial-EKG

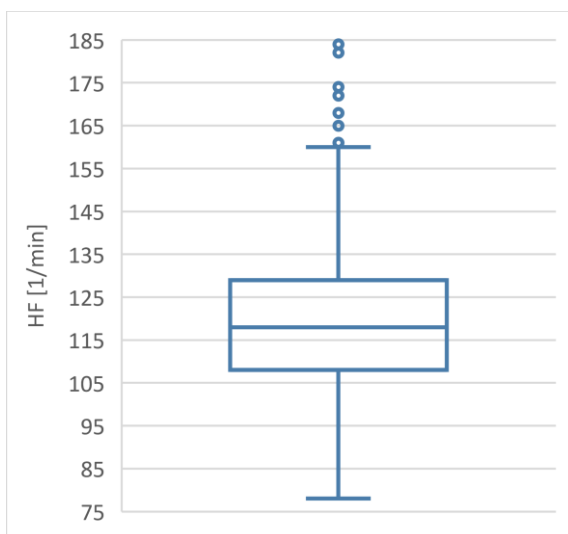


Abbildung 3. Der Median der Herzfrequenz (HF) im initialen EKG betrug 118 Schläge/Minute. Die mittleren 50 % der Werte lagen zwischen 108 und 129 Schlägen/Minute. Der größte Ausreißer betrug 184 Schläge/Minute.

3.2.4. PQ-Zeit

Bei 991 Studienteilnehmern (476 w, 515 m) ist die PQ-Zeit im initialen EKG dokumentiert. Diese betrug im Mittel 101 ± 12 ms. Der Median lag bei 100 ms, die 2. und die 98. Perzentile bei 80 und 126 ms, die 25. und die 75. Perzentile bei 94 und 105 ms. 27,6 % der Probanden (142 w, 132 m) wiesen eine PQ-Zeit von 100 ms auf.

Abbildung 4. Verteilung der PQ-Zeit im initialen EKG

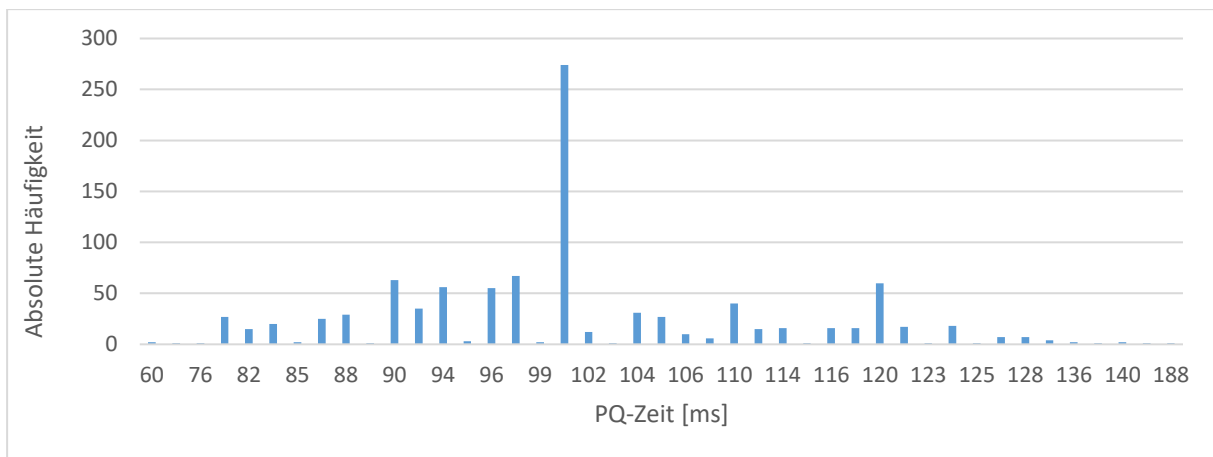


Abbildung 4. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der PQ-Zeiten von 991 Probanden im initialen EKG. Bei 274 Studienteilnehmern betrug die PQ-Zeit 100 ms.

Abbildung 5. Box-Whisker-Plot PQ-Zeit Initial-EKG

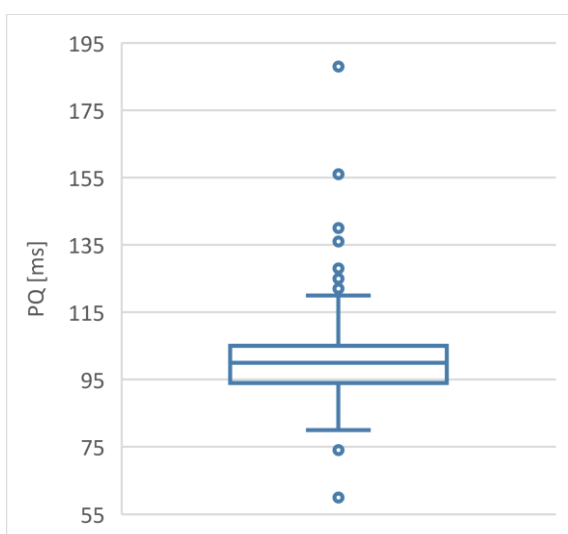


Abbildung 5. Der Median der PQ-Zeit im initialen EKG betrug 100 ms. Die 25. und die 75. lagen bei 94 und 105 ms. Die Spannweite betrug 128 ms.

3.2.5. QRS-Dauer

Die QRS-Dauer im ersten abgeleiteten EKG wurde von 989 Probanden (474 w, 515 m) erfasst. Der Mittelwert lag bei 58 ± 4 ms. Der Median der QRS-Dauer betrug 58 ms. Die 2. Perzentile lag bei 50 ms, die 98. Perzentile bei 68 ms. Die 25. und 75. Perzentile betragen 56 und 60 ms. 30,9 % der Studienteilnehmer (135 w, 171 m) zeigten eine QRS-Dauer von 60 ms.

Abbildung 6. Verteilung der QRS-Dauer im initialen EKG

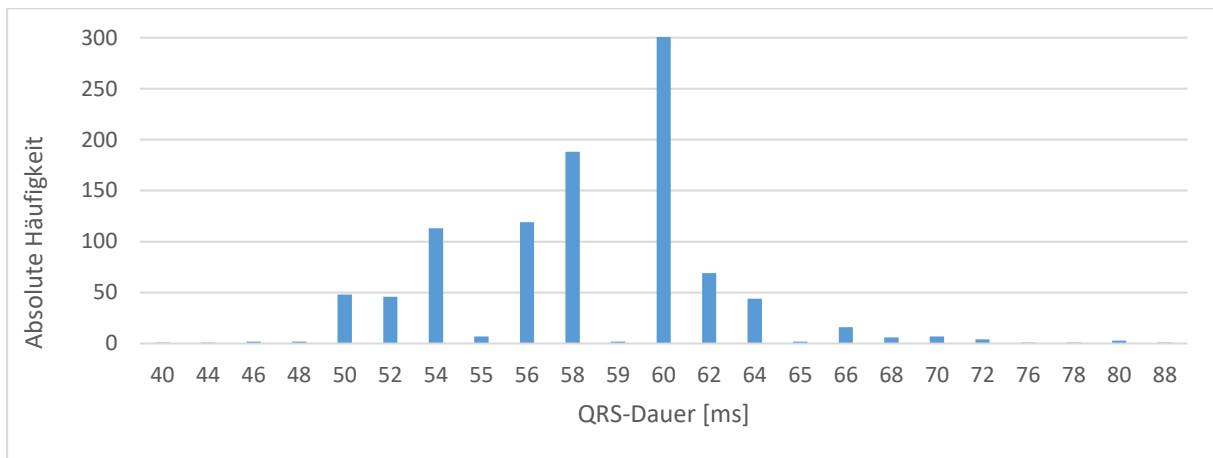


Abbildung 6. Die Abbildung zeigt die Verteilung der QRS-Dauer von 989 Studienteilnehmern im initialen EKG. Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der jeweiligen QRS-Dauer. Eine QRS-Dauer von 60 ms lag bei 306 Probanden vor.

Abbildung 7. Box-Whisker-Plot QRS-Dauer Initial-EKG

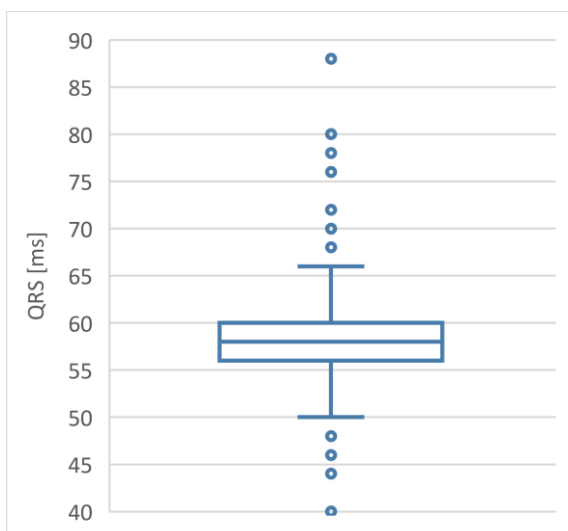


Abbildung 7. Der Median der QRS-Dauer im initialen EKG betrug 58 ms. Die mittleren 50 % der Werte lagen zwischen 56 und 60 ms. Der minimale bzw. maximale Ausreißer betragen 40 bzw. 88 ms.

3.2.6. P-Welle

Informationen zur P-Wellen-Morphologie sind lediglich von 74 Studienteilnehmern dokumentiert. Im Rahmen der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ wurde bislang keine Konsequenz aus der P-Wellen-Morphologie gezogen. Im Folgenden soll daher nicht näher auf diese Thematik eingegangen werden.

3.2.7. T-Welle

Angaben zur T-Wellen-Ausrichtung in den Brustwandableitungen liegen bei 961 Probanden (462 w, 499 m) vor. Tabelle 5 zeigt die unterschiedlichen Ausprägungen sowie deren Häufigkeiten.

Tabelle 5. T-Wellen-Ausrichtung Initial-EKG

Ausrichtung der T-Welle	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Negatives T in V1	77 (23 w, 54 m)	8,0 %
Negatives T in V1 - V2	291 (131 w, 160 m)	30,3 %
Negatives T in V1 - V3	248 (120 w, 128 m)	25,8 %
Negatives T in V1 - V4	137 (72 w, 65 m)	14,3 %
Negatives T in V1 - V5	56 (36 w, 20 m)	5,8 %
Negatives T in V1 - V6	77 (51 w, 26 m)	8,0 %
Positives T in V1 - V6	75 (29 w, 46 m)	7,8 %
Gesamt	961 (462 w, 499 m)	100,0 %

Tabelle 5. Die Ausrichtung der T-Wellen in den Brustwandableitungen wurde im Rahmen der EKG-Auswertungen im initialen EKG erfasst. Die Tabelle stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Ausprägungen dar.

3.2.8. QT-Zeit

Die Messung der QT-Zeit erfolgte in erster Linie zur Berechnung der QTc-Zeit mit Hilfe der Bazett-Formel. Eine gesonderte Betrachtung der QT-Zeit selbst ist daher nicht erfolgt.

3.2.9. QTc-Zeit

Unter den 1 000 beschriebenen Studienteilnehmern war bei 27 Probanden (15 w, 12 m) die QTc-Zeit im initialen EKG nicht eindeutig zu bestimmen. Auf eine etwaige Wiederholung der EKG-Ableitung mit einer auswertbaren QTc-Zeit soll im Folgenden nicht weiter eingegangen werden.

Gültige QTc-Zeiten sind von 973 Kindern (463 w, 510 m) dokumentiert. Der Mittelwert in dieser Gruppe lag bei 414 ± 24 ms, unter den weiblichen Neugeborenen bei 414 ± 23 ms, unter den männlichen bei 415 ± 24 ms. Zwischen den Geschlechtern bestand kein signifikanter Unterschied ($t(971) = -0.590, p = 0.555$). Der Median in der Gesamtgruppe betrug 416 ms. Die mittleren 50 % der Werte lagen zwischen 401 und 428 ms. Die 2,5. und die 97,5. Perzentile betragen 363 ms und 474 ms.

Abbildung 8. Verteilung der QTc-Zeit im initialen EKG

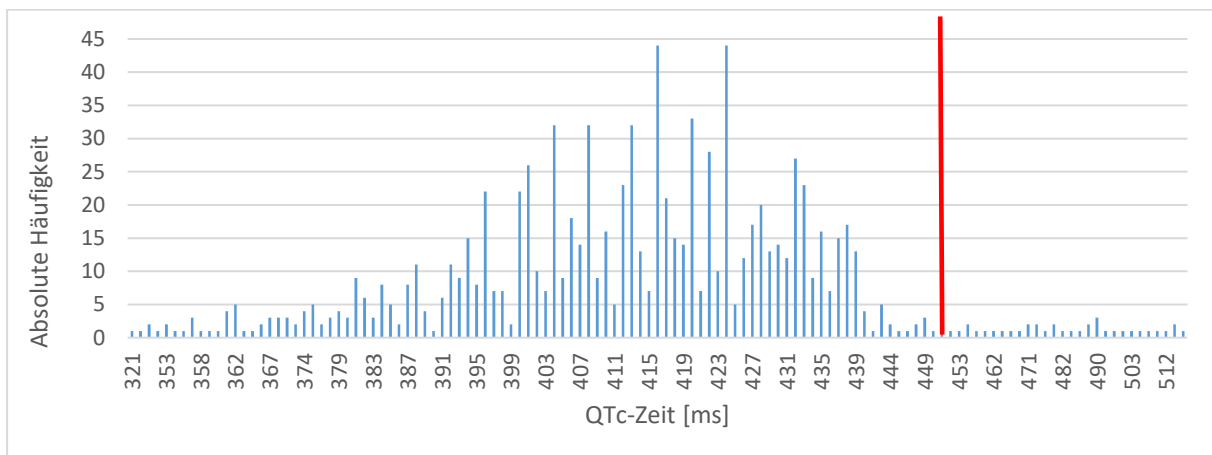


Abbildung 8. Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der QTc-Zeiten von 973 Probanden im initialen EKG. Eine QTc-Zeit > 450 ms wurde als kontrollbedürftig bewertet.

Abbildung 9. Box-Whisker-Plot QTc-Zeit Initial-EKG

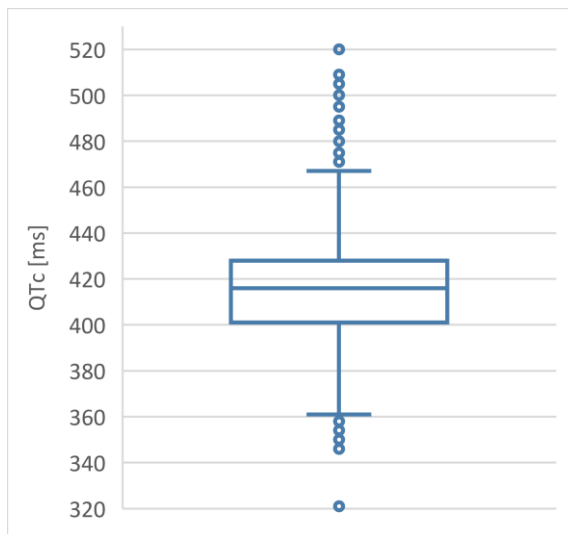


Abbildung 9. Der Median der QTc-Zeit im initialen EKG betrug 416 ms. Die 25. und die 75. Perzentilen lagen bei 401 und 428 ms. Die Spannweite betrug 202 ms.

Abbildung 10 zeigt die Länge der QTc-Zeiten der 973 Probanden in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der EKG-Ableitung. Ein signifikanter linearer Zusammenhang dieser beiden Variablen konnte nicht festgestellt werden ($r = -0.083$, $p = 0.009$).

Abbildung 10. Korrelation der QTc-Zeit im initialen EKG mit dem jeweiligen Ableitungszeitpunkt

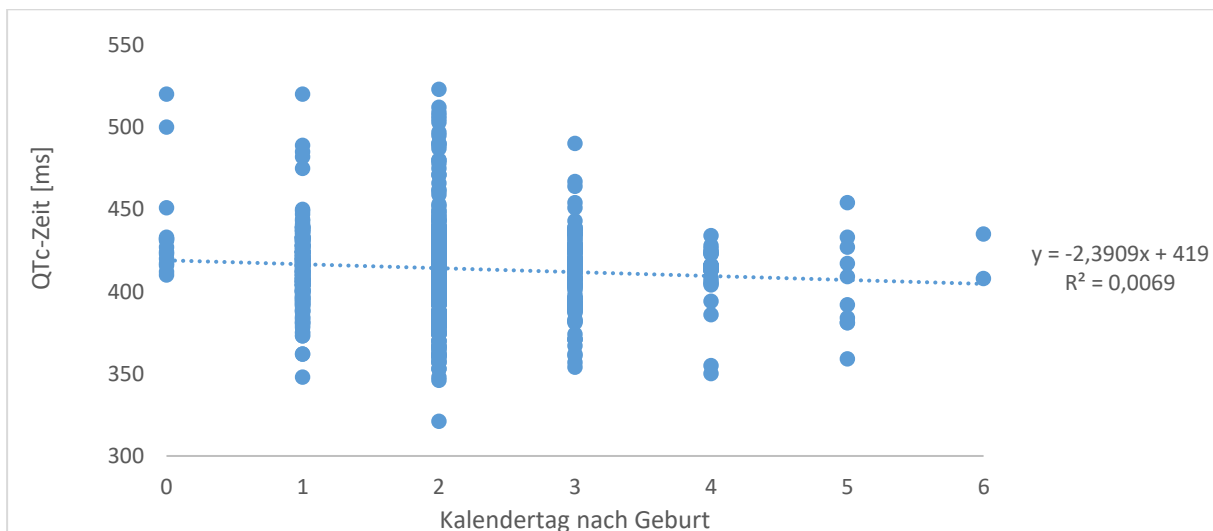


Abbildung 10. Dargestellt ist die QTc-Zeit im initialen EKG in Korrelation zum Ableitungszeitpunkt, angegeben als Kalendertag nach Geburt. Im Rahmen der aktuellen Studie ließ sich kein signifikanter linearer Zusammenhang der beiden Variablen feststellen ($r = -0.083$, $p = 0.009$).

Bei 54 Probanden (5,5 %, 26 w, 28 m) lag im initialen EKG eine QTc-Zeit > 440 ms vor, bei 38 Kindern (3,9 %, 19 w, 19 m) eine QTc-Zeit > 450 ms. Abbildung 11 stellt die Verteilung der QTc-Zeiten > 440 ms dar.

Abbildung 11. Verteilung der QTc-Zeiten > 440 ms im initialen EKG

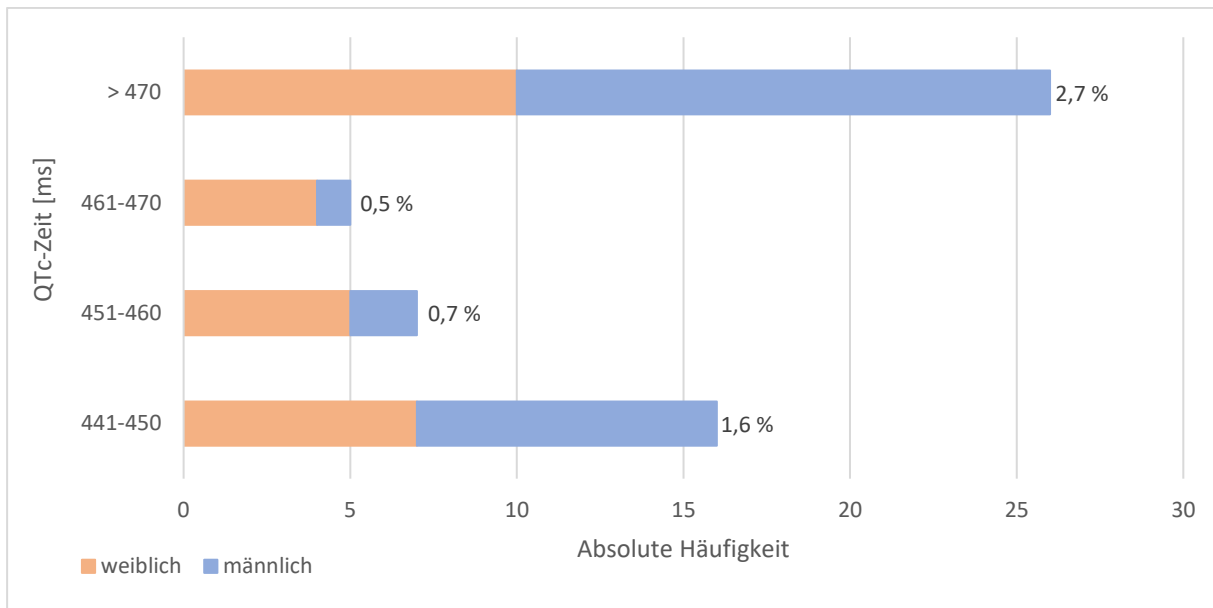


Abbildung 11. Dargestellt sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der QTc-Zeiten > 440 ms im initialen EKG. 2,7 % der Neugeborenen zeigten eine ausgeprägte Verlängerung der QTc-Zeit > 470 ms.

3.3. Kinder mit QTc-Zeit-Verlängerung

3.3.1. Erstes Kontroll-EKG

38 Neugeborene (19 w, 19 m) zeigten im initialen EKG eine QTc-Zeit > 450 ms. Bei 29 (13 w, 16 m) dieser 38 Studienteilnehmer ist die Ableitung eines Kontroll-EKGs dokumentiert.

3.3.1.1. Alter bei erster Kontrolle

Die Verteilung der Ableitungszeitpunkte des ersten Kontroll-EKGs ist in Abbildung 12 dargestellt. Der Aufzeichnungszeitraum erstreckte sich vom Tag der Geburt bis hin zum Kalendertag 171 nach Geburt.

Abbildung 12. Zeitpunkt des ersten Kontroll-EKGs

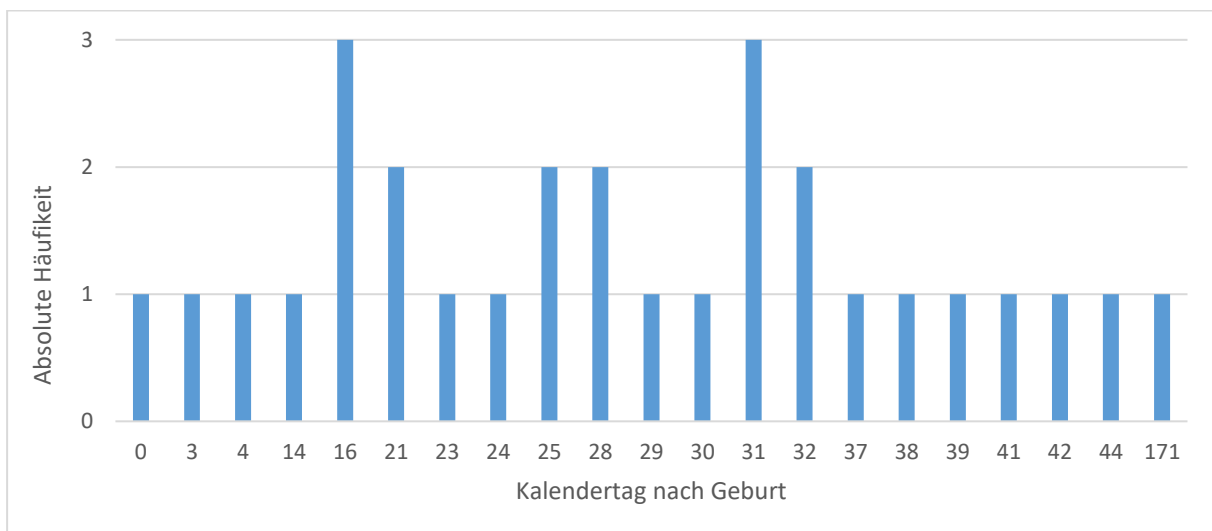


Abbildung 12. Die Abbildung zeigt die Ableitungszeitpunkte des ersten Kontroll-EKGs, angegeben als Kalendertag nach der Geburt. Die Ableitungen fanden in einem Zeitraum zwischen Kalendertag 0 und Kalendertag 171 nach Geburt statt.

3.3.1.2. Herzfrequenz bei erster Kontrolle

Bei 16 (6 w, 10 m) der 29 Probanden mit einem ersten Kontroll-EKG ist die Herzfrequenz zum Zeitpunkt dieser EKG-Ableitung vorliegend. Der Mittelwert betrug 148 ± 17 Schläge/Minute, unter den weiblichen Studienteilnehmer 155 ± 7 Schläge/Minute, unter den männlichen 144 ± 20 Schläge/Minute. Der Median lag bei 152 Schlägen/Minute.

3.3.1.3. QTc-Zeit bei erster Kontrolle

Von 29 Probanden (13 w, 16 m), deren QTc-Zeit im initialen EKG (QTc 0) > 450 ms lag, ist eine QTc-Zeit im ersten Kontroll-EKG (QTc 1) dokumentiert. Der Mittelwert für die QTc 1 lag bei 427 ± 22 ms, unter den weiblichen Studienteilnehmern bei 432 ± 27 ms, unter den männlichen bei 423 ± 16 ms. Der Median betrug 423 ms.

Abbildung 13. Verteilung der QTc-Zeit im ersten Kontroll-EKG

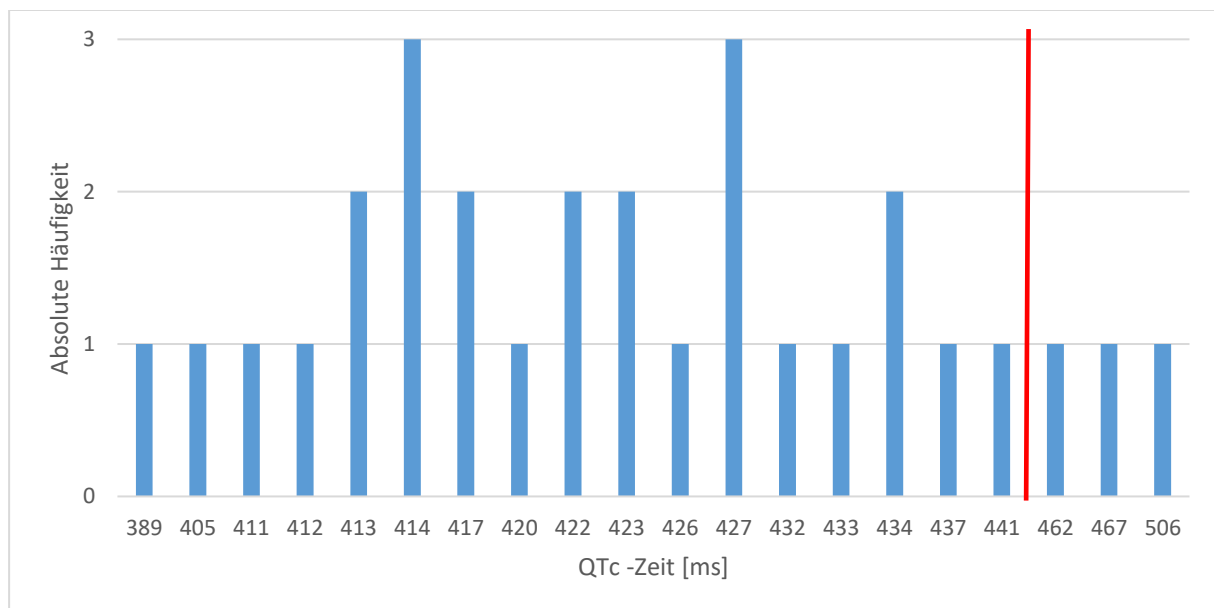


Abbildung 13. Zu sehen sind die absoluten Häufigkeiten der QTc-Zeiten im ersten Kontroll-EKG. 3 der Probanden mit einer QTc-Zeit-Verlängerung im initialen EKG zeigten im ersten Kontroll-EKG weiterhin eine verlängerte QTc > 450 ms.

4 der 29 Kinder (13,8 %, 2 w, 2 m) mit einer ersten Kontrolle der QTc-Zeit zeigten eine QTc $1 > 440$ ms, 3 Kinder (10,3 %, 2 w, 1 m) eine QTc $1 > 450$ ms. Abbildung 14 stellt die Verteilung der QTc $1 > 440$ ms dar.

Abbildung 14. Verteilung der QTc-Zeiten > 440 ms im ersten Kontroll-EKG

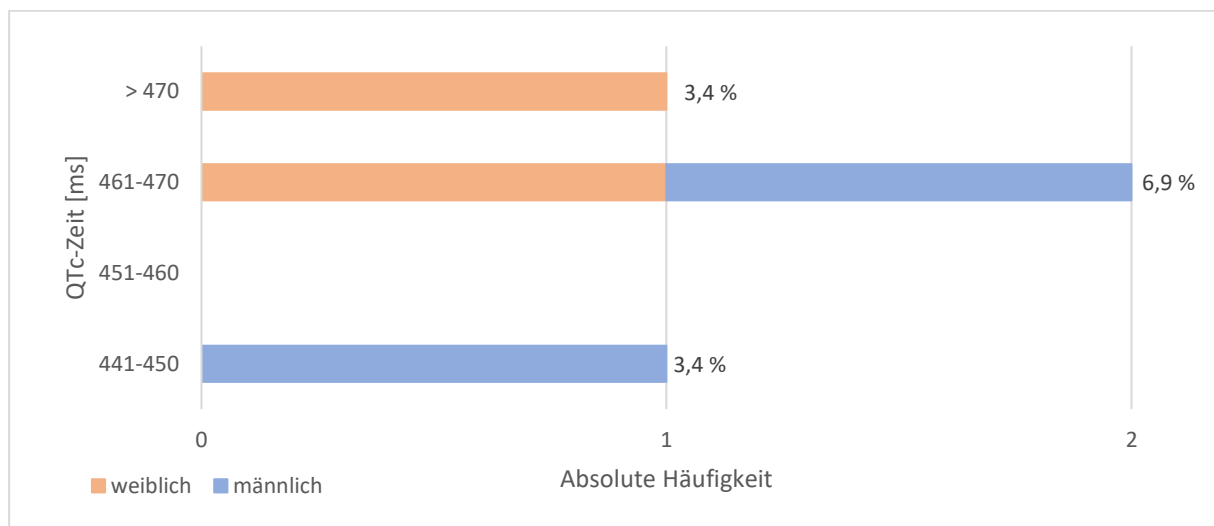


Abbildung 14. Dargestellt sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der QTc-Zeiten > 440 ms im ersten Kontroll-EKG. 10,3 % der Kinder, bei denen ein erstes Kontroll-EKG abgeleitet wurde, zeigten erneut eine kontrollbedürftige QTc-Zeit > 450 ms.

3.3.2. Zweites Kontroll-EKG

Bei 3 Probanden (2 w, 1 m) lag sowohl im initialen als auch im ersten Kontroll-EKG eine QTc-Zeit > 450 ms vor. Bei diesen 3 Kindern ist die Ableitung eines zweiten Kontroll-EKGs dokumentiert.

3.3.2.1. Alter bei zweiter Kontrolle

Die Ableitungszeitpunkte des zweiten Kontroll-EKGs entsprachen den Kalendertagen 34, 92 und 199 nach Geburt.

3.3.2.2 Herzfrequenz bei zweiter Kontrolle

Bei einer weiblichen Studienteilnehmerin ist die Herzfrequenz im zweiten Kontroll-EKG dokumentiert. Diese betrug 144 Schläge/Minute.

3.3.2.3. QTc-Zeit bei zweiter Kontrolle

Die QTc-Zeiten der 3 Studienteilnehmer mit einem zweiten Kontroll-EKG (QTc 2) lagen bei 422 ms, 447 ms und 481 ms.

Abbildung 15 zeigt die Entwicklung der QTc-Zeiten dieser 3 Probanden.

Abbildung 15. Zeitliche Entwicklung der QTc-Zeit der Probanden mit QTc-Zeit-Verlängerung im initialen und im ersten Kontroll-EKG

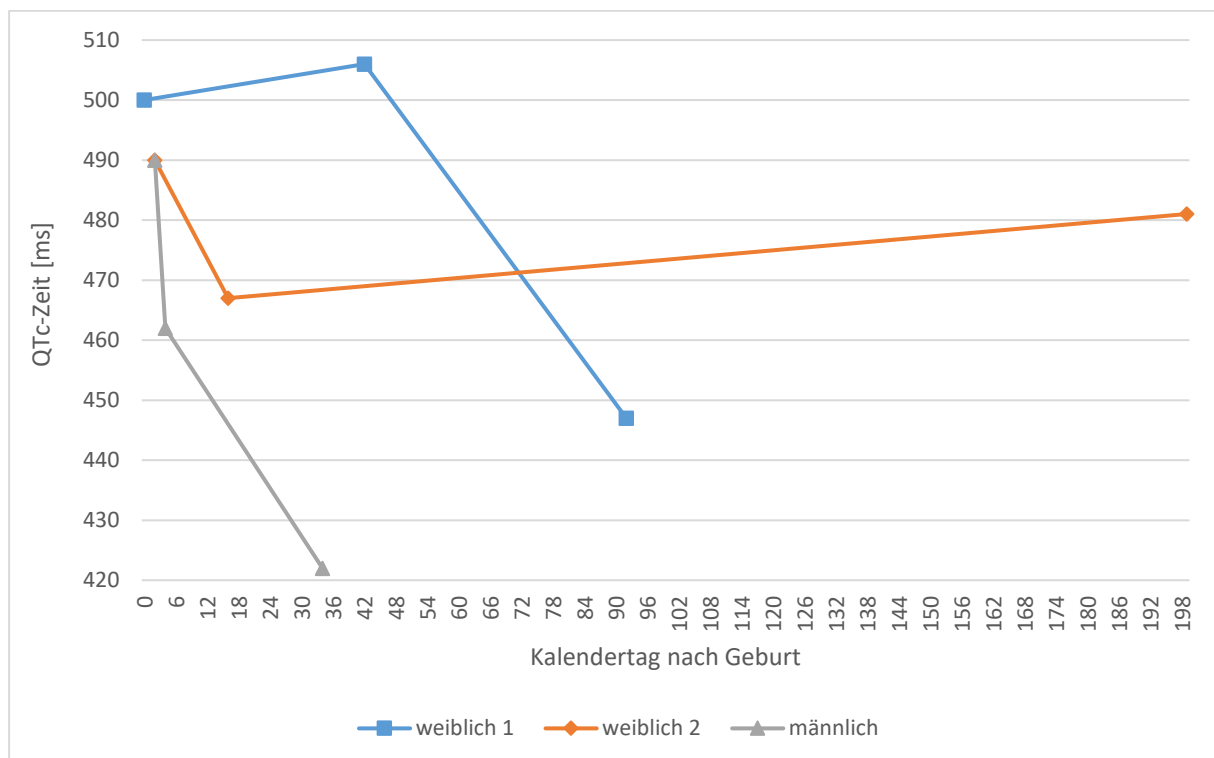


Abbildung 15. Dargestellt ist die zeitliche Entwicklung der QTc-Zeit der Probanden mit QTc-Zeit-Verlängerung > 450 ms im initialen und im ersten Kontroll-EKG. In zwei Fällen (■, ◆) wurde im Rahmen molekulargenetischer Diagnostik eine Mutation eines ionenkanalkodierenden Proteins gefunden und eine β -Blocker-Therapie initiiert. Im Fall eines männlichen Studienteilnehmers (▲) kam es am Kalendertag 34 nach Geburt zu einer Normalisierung der QTc-Zeit, sodass keine weitere Diagnostik oder Therapie notwendig wurde.

Eines der beiden dargestellten Mädchen (■) zeigte am Kalendertag 0, entsprechend dem Tag der Geburt, eine QTc-Zeit von 500 ms. Zudem fiel die Patientin durch wiederholt auftretende ventrikuläre Extrasystolen auf, woraufhin eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt wurde. Die Analyse ergab eine

heterozygote Variante (c.217C>A p.Pro73Thr, KCNQ1) mit bislang unklarer klinischer Signifikanz. Eine identische Mutation wurde zu einem späteren Zeitpunkt beim Vater der Patientin und dessen Bruder identifiziert. Beide Männer wiesen eine normale QTc-Zeit auf. Es erfolgte für sie keine Therapie-Empfehlung. Die Familienanamnese dieser Studienteilnehmerin war hinsichtlich akuter kardialer Ereignisse unauffällig. In einem Langzeit-EKG im Alter von 6 Wochen zeigten sich abermals isoliert auftretende monomorphe ventrikuläre Extrasystolen mit kompensatorischer Pause und weiterhin eine deutlich verlängerte QTc-Zeit von 506 ms. In Zusammenschau der Befunde wurde nach Rücksprache mit einer Spezialambulanz für Herzgenetik die Indikation zu einer β -Blocker-Therapie gestellt und im Alter von 3 Monaten eine Therapie mit Propranolol (2 mg/kg Körpergewicht/Tag in 3 Einzeldosen) begonnen. Die QTc-Zeit lag zu diesem Zeitpunkt bei 447 ms. Im Rahmen eines Kontroll-Termins 12 Monate nach Therapie-Beginn wurde eine QTc-Zeit von 442 ms errechnet. Eine echokardiographische Untersuchung blieb ohne pathologischen Befund.

Zu den Studienteilnehmern mit verlängerter QTc-Zeit zählte weiterhin ein weibliches Neugeborenes (◆) mit einem Wert von 490 ms am Kalendertag 2 nach Geburt. Im ersten Kontroll-EKG am Kalendertag 16 wurde eine QTc-Zeit von 467 ms berechnet. Auch bis zum Alter von knapp 7 Monaten trat mit einem Wert von 481 ms keine Normalisierung der QTc-Zeit ein. Infolgedessen wurde eine Therapie mit Propranolol (s.o.) begonnen und eine molekulargenetische Untersuchung veranlasst. Letztere zeigte eine pathogene Mutation (NM_000218.2:c.824_826delTCT, p.(Phe275del), Exon 6, KCNQ1) in heterozygoter Form, wodurch sich der Verdacht auf ein Long QT-Syndrom Typ 1 bestätigte. Alle im Interview gestellten Fragen nach kardialen Erkrankungen in der Familie wurden verneint.

Die QTc-Zeit des dargestellten männlichen Studienteilnehmers (▲) normalisierte sich ausgehend von einer initialen QTc-Zeit von 490 ms am Kalendertag 2 nach Geburt auf 422 ms am Kalendertag 34. Herzerkrankungen bei Familienmitgliedern waren zum Zeitpunkt der Interviews nicht bekannt.

Abbildung 16. Flussdiagramm QTc-Zeit

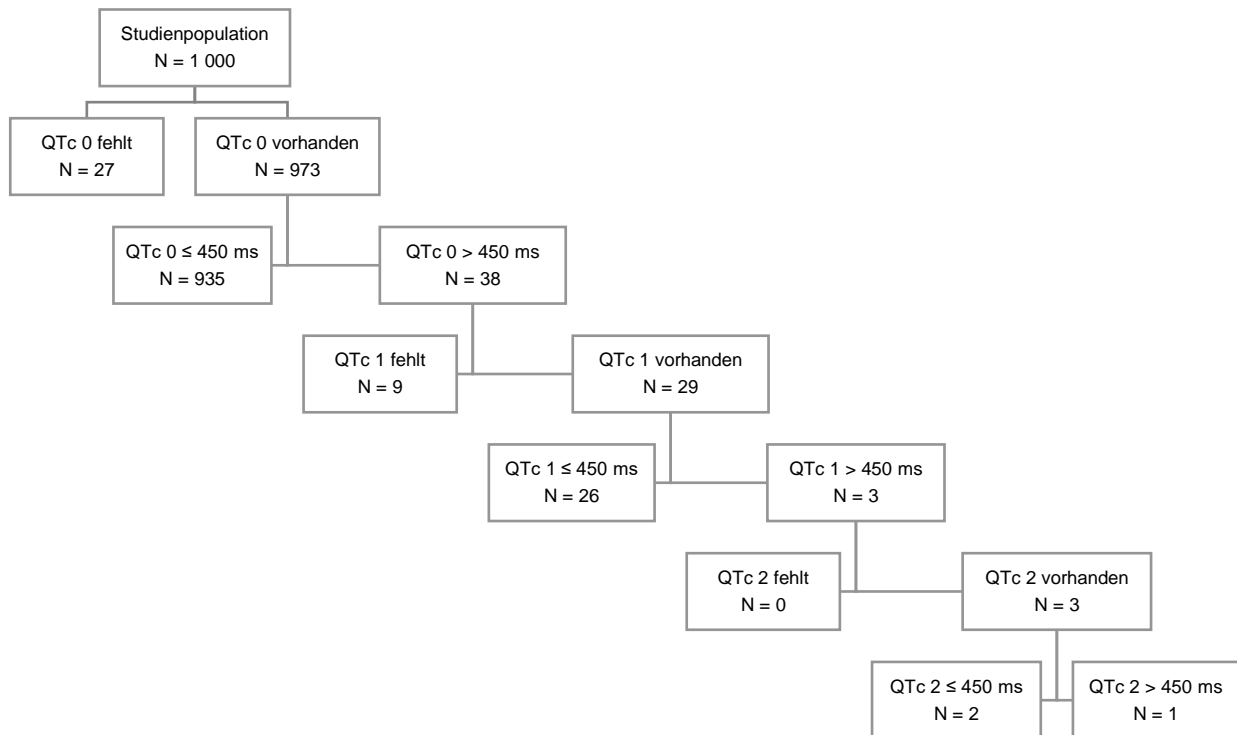


Abbildung 16. Bei 973 der 1 000 Studienteilnehmer konnte innerhalb von 7 Kalendertagen nach der Geburt die QTc-Zeit bestimmt werden (QTc 0). Eine erste Kontrolle der QTc-Zeit (QTc 1) konnte bei 29 der 38 Probanden mit verlängerter QTc 0 durchgeführt werden. Bei 3 Studienteilnehmern erfolgte aufgrund einer weiterhin verlängerten QTc 1 die Ableitung eines zweiten Kontroll-EKGs (QTc 2).

3.4. Weitere Auffälligkeiten im initialen EKG

Im Rahmen der umfassenden Befundung der EKG-Aufzeichnungen wurden neben einer QTc-Zeit-Verlängerung auch weitere elektrokardiographische Auffälligkeiten beobachtet.

3.4.1. Supraventrikuläre Extrasystolen

6 der 1 000 betrachteten Studienteilnehmer (0,6 %, 2 w, 4 m) zeigten im Rahmen der ersten EKG-Ableitung eine oder mehrere supraventrikuläre Extrasystolen. Alle 6 Neugeborenen präsentierten sich klinisch unauffällig.

Das weitere diagnostische Prozedere erfolgte je nach Ausprägung der elektrokardiographischen Auffälligkeiten.

3 Kinder (1 w, 2 m) erhielten eine umfassende kinder-kardiologische Abklärung am Folgetag sowie an einem Kontrolltermin im Alter von 2 bis 10 Monaten. Diese umfasste neben der EKG-Aufzeichnung eine klinische Untersuchung, das Erfassen der Vitalparameter, eine Echokardiographie und zum Teil die Ableitung eines Langzeit-EKGs. In keinem der 3 Fälle kam es zu einer anhaltenden Extrasystolie, echokardiographisch zeigten sich altersentsprechend regelrechte Befunde.

Ein männlicher Studienteilnehmer wurde aufgrund einer ausgeprägten supraventrikulären Extrasystolie auf die neonatologische Überwachungsstation aufgenommen. Auch hier erfolgte eine kinder-kardiologische Diagnostik inklusive Echokardiographie, die ohne pathologische Befunde blieb.

Bei einer weiblichen Probandin wurde im Alter von einem Monat ein Kontroll-EKG aufgezeichnet. Hierbei zeigte sich ein altersentsprechender Normalbefund ohne supraventrikuläre Extrasystolen.

Ein männlicher Studienteilnehmer konnte im Verlauf nicht nachverfolgt werden.

3.4.2. Verlängerte QRS-Dauer und Zeichen der rechtskardialen Vergrößerung

Ein klinisch symptomfreier, männlicher Proband fand Beachtung durch eine verlängerte QRS-Dauer von 80 ms, niedrige linksventrikuläre EKG-Amplituden sowie Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie im initialen EKG am Kalendertag 2 nach Geburt. Echokardiographisch konnte noch vor dem ausstehenden Pulsoxymetrie-Screening die Diagnose eines Hypoplastischen Linksherzsyndroms gestellt werden. Es erfolgte umgehend die Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation und die Verlegung in ein bayerisches Kinderherzzentrum.

3.4.3. Wolff-Parkinson-White-Muster

Eine weibliche Studienteilnehmerin fiel im initialen EKG am Kalendertag 1 nach Geburt durch träge Anstiege der QRS-Komplexe, sogenannte Delta-Wellen, auf. (Abbildung 17) Die QRS-Dauer betrug zu diesem Zeitpunkt 88 ms, die PQ-Zeit 60 ms. Weiterhin zeigte sich eine verlängerte QTc-Zeit von 489 ms. Aufgrund des vorliegenden Wolff-Parkinson-White-Musters (WPW-Muster) erfolgte eine echokardiographische Untersuchung, die keinen pathologischen Befund erbrachte. Die Ableitung eines Langzeit-EKGs am Folgetag ergab einen altersentsprechenden Normalbefund, ohne Phasen einer krankhaft beschleunigten Herzfrequenz wie beispielsweise einer supraventrikulären Tachykardie. Die Anbindung an einen niedergelassenen Kinderkardiologen zur Verlaufskontrolle wurde empfohlen. Im Interview wurden alle Fragen zu Herzerkrankungen bei Familienmitgliedern verneint.

Abbildung 17. Wolff-Parkinson-White-Muster (WPW-Muster)

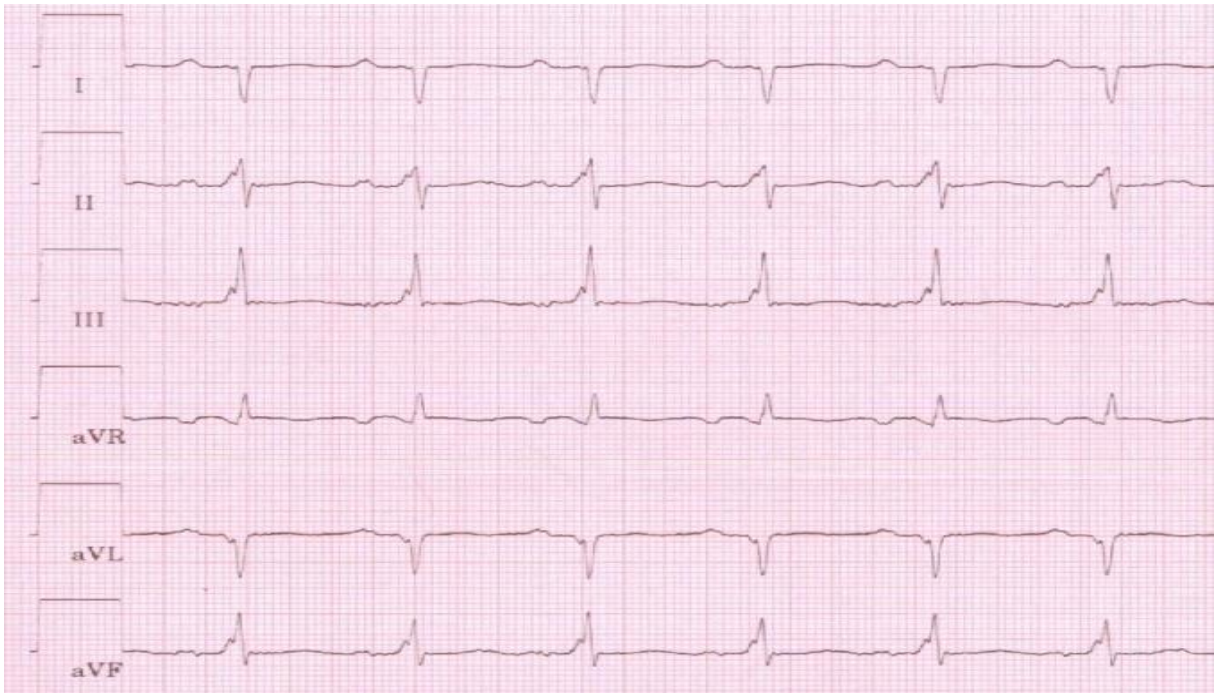


Abbildung 17. EKG eines weiblichen Neugeborenen mit WPW-Muster am Kalendertag 1 nach Geburt. Es zeigte sich eine verlängerte QRS-Dauer sowie ein träger Anstieg der QRS-Komplexe (sog. Delta-Wellen). Die anatomische Grundlage des WPW-Musters liegt in einem akzessorischen Leitungsbündel zwischen Vorhof und Ventrikel, welches zu einer vorzeitigen Erregung der Herzkammern unter Umgehung des AV-Knotens führt.

3.4.4. QTc-Zeit unterhalb der Norm

Eine auffallend kurze QTc-Zeit von 321 ms wurde bei einem männlichen Probanden in der initialen EKG-Ableitung am Kalendertag 2 nach Geburt gemessen. Im Alter von knapp 4 Wochen erfolgte die Aufzeichnung eines Kontroll-EKGs. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich die QTc-Zeit auf 394 ms normalisiert. Die im Rahmen des Interviews erfasste Familienanamnese ergab keinen Hinweis auf einen plötzlichen, unerwarteten, unerklärten Tod vor dem 50. Geburtstag, unerklärliche Schwindelzustände oder Krampfanfälle bei Familienmitgliedern des Jungen.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, elektrokardiographische Merkmale im Rahmen einer großen Geburtskohortenstudie zu erfassen, diese mit altersentsprechenden Normwerten zu vergleichen sowie den Nutzen eines EKG-Screenings im Hinblick auf die Früherkennung angeborener Herzerkrankungen zu untersuchen.

In der aktuellen Studie konnten bislang geltende Normwerte für die EKG-Auswertung im Neugeborenenalter weitestgehend bestätigt werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein EKG-Screening innerhalb der ersten Lebenstage dazu geeignet ist, Kinder mit einem Long QT-Syndrom frühzeitig zu identifizieren. Ein EKG-Screening in der ersten Lebenswoche scheint zudem zur Diagnostik weiterer angeborener Herzerkrankungen geeignet zu sein.

Auf die einzelnen elektrokardiographischen Merkmale und Auffälligkeiten soll im Folgenden weiter eingegangen werden.

4.1. Elektrokardiographische Merkmale im initialen EKG

4.1.1. Rhythmus

98,9 % der Studienteilnehmer befanden sich zum Zeitpunkt des initialen EKGs im Sinusrhythmus. 1,1 % der Probanden fielen durch einen AV-Rhythmus auf. Bei einer adäquat hohen Herzfrequenz sowie klinisch unauffälliger Präsentation der zuletzt genannten 11 Neugeborenen konnte auf eine weiterführende Diagnostik verzichtet werden.

Auch in einer Studie von Jones und Kollegen mit EKG-Aufzeichnungen am 1. bis 2. Lebensstag zeigten 4 der 1 028 untersuchten Probanden einen junktionalen Rhythmus. (57) Mit einem Anteil von 0,4 % ist die Häufigkeit von Neugeborenen mit einem AV-Rhythmus nur geringfügig niedriger als in der vorliegenden Arbeit.

Die Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie beschreiben das Auftreten eines AV-Rhythmus im Neugeborenenalter ebenfalls als physiologische Variante im Rahmen eines wandernden Schrittmachers. Eine weiterführende Abklärung wird im Falle einer kreislaufwirksamen Bradykardie im Sinne einer systemarteriellen Hypotonie empfohlen. (5)

Die aktuelle Studie bestätigt somit das Auftreten eines junktionalen Rhythmus als mögliches Phänomen bei gesunden Neugeborenen.

Exakte Angaben zur Häufigkeit dieser intermittierenden Variante sind aufgrund der kurzen Ableitungsdauer anhand von Screening-EKGs nur eingeschränkt zu ermitteln.

4.1.2. Lagetyp

Bei 99,3 % der Probanden lag im ersten EKG ein Rechtstyp oder ein überdrehter Rechtstyp vor. Ein Steiltyp ließ sich bei 0,2 % der Neugeborenen feststellen. Eine QRS-Achse zwischen $+30^\circ$ und -30° , entsprechend einem Linkstyp, zeigte sich bei 0,3 % der Studienteilnehmer, ein überdrehter Linkstyp mit einer QRS-Achse $< -30^\circ$ bei 0,2 % der Probanden. (Tabelle 4)

Zum Zeitpunkt der Geburt besteht aufgrund der hämodynamischen Bedingungen im fetalen Kreislauf physiologischer Weise ein relatives Überwiegen der rechtsventrikulären Muskulatur. (4) Die QRS-Achse beim reifen Neugeborenen liegt

zwischen $+55^\circ$ und $+200^\circ$. (5) Somit zählen der Steiltyp sowie der Rechtstyp und der überdrehte Rechtstyp zu den normalen Lagetypen in den ersten Lebenswochen. Der Linkstyp und der überdrehte Linkstyp sind im Neugeborenenalter als Auffälligkeit zu werten und können Hinweis auf einen kongenitalen Herzfehler sein. (7) Die Definition einer Linksabweichung im Neugeborenenalter ist in der Literatur nicht einheitlich und reicht von einer QRS-Achse $< +30^\circ$ bis $< 0^\circ$. (7, 57, 58)

In der aktuellen Studie führte der Befund eines abnormen Lagetyps bei keinem der entsprechenden 5 Studienteilnehmer zur Diagnose einer Herzerkrankung.

Auch in anderen Arbeiten wurde das Auftreten einer Linksabweichung der elektrischen Herzachse bei gesunden Kindern verschiedener Altersgruppen beschrieben. (57, 59–61)

1977 untersuchten Jones und Kollegen die bereits oben erwähnten EKG-Aufzeichnungen von 1 028 Neugeborenen. Bei 0,6 % der Probanden lag die QRS-Achse am 1. bis 2. Lebenstag zwischen 0° und -120° . Ein klinischer Hinweis auf eine Herzerkrankung ergab sich bei keinem dieser 6 Kinder. (57)

Das Auftreten eines Linkstyps bzw. eines überdrehten Linkstyps scheint somit bei einem gewissen Anteil von Neugeborenen nicht mit einer klinisch relevanten Pathologie vergesellschaftet zu sein. Ein direkter Vergleich der Häufigkeiten ist aufgrund der unterschiedlichen Definitionen einer Linksabweichung aktuell nicht möglich.

Zahlen zur Häufigkeit von Herzerkrankungen unter Neugeborenen und Säuglingen mit einer Linksabweichung der QRS-Achse liegen lediglich aus dem Jahr 1974 vor. Shinebourne und Kollegen untersuchten 473 Säuglinge in den ersten 3 Lebensmonaten. Bei 100 % der 47 Probanden mit einer QRS-Achse zwischen -1° und -180° konnte die Diagnose eines Herzfehlers gestellt werden. Zu den häufigsten Vitien im Rahmen dieser Untersuchung zählten der atrioventrikuläre Septumdefekt, der Ventrikelseptumdefekt sowie die Trikuspidalatresie. (58)

Anhand der bislang vorliegenden Daten sind sinnvolle Angaben zur Prävalenz struktureller Herzerkrankungen nicht möglich. Für den weiteren Verlauf der „KUNO

Kids Gesundheitsstudie“ erscheint diesbezüglich ein Vergleich von Neugeborenen mit und ohne Abweichung der elektrischen Herzachse interessant.

4.1.3. Herzfrequenz

Der in der aktuellen Studie berechnete Mittelwert der Herzfrequenz lag bei 119 ± 17 Schlägen/Minute. Die 2. und die 98. Perzentile betragen 88 und 161 Schläge/Minute.

Diese Ergebnisse bestätigen die von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie verwendeten Normwerte nach Davignon. Für die 1. Lebenswoche wird je nach Lebenstag ein Mittelwert von 123 bzw. 129 Schlägen/Minute genannt. Für die 2. und die 98. Perzentile sind ebenfalls vergleichbare Werte von 90 bis 93 und 154 bis 166 Schlägen/Minute angegeben. (5) (Tabelle 1)

Ein deutlich höherer Mittelwert von 159 ± 16 Schlägen/Minute zeigte sich in einer japanischen Studie von Yoshinaga und Kollegen an 4 285 Säuglingen. Die EKG-Aufzeichnungen fanden hier jedoch erst im Alter von einem Monat statt. (50) Ein derartiges Maximum der Herzfrequenz zwischen dem ersten und dem zweiten Lebensmonat ist unter anderem durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie beschrieben. (5, 62)

Relevante geschlechtsspezifische Unterschiede ließen sich weder in der vorliegenden Untersuchung noch in vorherigen Studien feststellen. (5)

4.1.4. PQ-Zeit

Der Mittelwert der PQ-Zeit lag im initialen EKG bei 101 ± 12 ms. Die 2. und 98. Perzentile lagen bei 80 und 126 ms.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie gibt vergleichbare, von Davignon erfasste Werte an. In der 1. Lebenswoche beträgt der Mittelwert der PQ-Zeit demnach 100 bis 110 ms. Die 2. Perzentile liegt bei 80 ms. Für die 98. Perzentile werden geringfügig höhere Werte genannt. Diese betragen je nach Lebenstag 140 bis 160 ms. (5) (Tabelle 1)

Schwartz und Kollegen ermittelten in einer Kohorte von über 33 000 Neugeborenen am 3. bis 4. Lebenstag ebenfalls einen Mittelwert für die PQ-Zeit von 113 ± 23 ms. (11)

Bislang geltende Normwerte für die PQ-Zeit werden somit weitestgehend durch die vorliegende Arbeit bestätigt. Lediglich die 98. Perzentile der PQ-Zeit lag in der aktuellen Studienpopulation vergleichsweise niedriger.

Hierbei ist zu beachten, dass es sich bei der 2. und 98. Perzentile der PQ-Zeit in der vorliegenden Arbeit um interpolierte Werte handelt. Aufgrund der Größe der Studienpopulation liegen nur sehr wenige Teilnehmer im Bereich unter bzw. über der 2. bzw. 98. Perzentile. Die Angabe eines exakten Wertes ist demnach mit einer gewissen Unschärfe behaftet. Tatsächlich vorhandene Werte liegen mit 80 ms bei kumulierten 3,1 % und mit 126 ms bei kumulierten 98,2 % der Studienteilnehmer vor.

4.1.5. QRS-Dauer

Der Mittelwert für die QRS-Dauer lag unter den Studienteilnehmern bei 58 ± 4 ms. Die 2. und die 98. Perzentile betragen 50 und 68 ms.

Einen ähnlichen Mittelwert von 57 ± 7 ms berechneten Schwartz und Kollegen aus den bereits oben erwähnten EKG-Ableitungen von über 33 000 Neugeborenen am 3. bis 4. Lebenstag. (11)

Laut den von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie verwendeten Daten von Davignon liegt der Mittelwert für die QRS-Dauer in der 1. Lebenswoche bei 50 ms. Die 2. und die 98. Perzentile liegen bei 20 und 70 ms bzw. am 1. Lebenstag bei 20 und 80 ms. (5) (Tabelle 1)

Der in der vorliegenden Arbeit berechnete Mittelwert entspricht in etwa den in anderen Studien ermittelten Werten. Auch die 98. Perzentile ist vergleichbar. Die 2. Perzentile hingegen liegt vergleichsweise höher.

Erneut ist zu beachten, dass es sich bei der 2. und 98. Perzentile der QRS-Dauer in der vorliegenden Arbeit um interpolierte Werte handelt. Bei der aktuellen Größe der Studienpopulation liegen nur sehr wenige Teilnehmer im Bereich unter bzw. über der

2. bzw. 98. Perzentile. Somit ist die Angabe eines exakten Wertes mit einer gewissen Unschärfe behaftet. Tatsächlich vorhandene Werte liegen mit 50 ms bei kumulierten 5,5 % und mit 68 ms bei kumulierten 98,3 % der Studienteilnehmer vor.

4.1.6. T-Welle

92,2 % der Studienteilnehmer zeigten im initialen EKG eine negative T-Welle in der Ableitung V1. Bei 84,2 % erstreckte sich die T-Negativierung über mindestens zwei Brustwandableitungen. 7,8 % der Probanden präsentierten eine positive T-Welle über den Ableitungen V1 bis V6. (Tabelle 5)

Die im Kindesalter typische T-Wellen-Inversion in den rechts-präkordialen Brustwandableitungen entsteht im Laufe der ersten Lebenswoche. Direkt nach der Geburt ist die T-Welle in V1 häufig noch positiv. Der genaue Zeitpunkt der T-Negativierung rechts-präkordial wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben und scheint individuell verschieden zu sein. (4, 63, 64) Eine positive T-Welle in V1 nach der ersten Lebenswoche gilt jedoch allgemein als abklärungsbedürftig, da dies ein Hinweis auf eine rechtsventrikuläre Hypertrophie sein kann. (4, 5, 63)

Im Rahmen der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ wurde bislang keine Konsequenz aus der T-Wellen-Ausrichtung gezogen. Zum aktuellen Zeitpunkt erfolgt die Auswertung der T-Wellen-Morphologie in den Brustwandableitungen lediglich deskriptiv.

Interessant im Hinblick auf die Früherkennung angeborener Herzerkrankungen wäre insbesondere die T-Wellen-Ausrichtung nach der ersten Lebenswoche, in der aktuellen Studie also beispielsweise im Rahmen von Kontroll-EKGs.

4.1.7. QTc-Zeit

Mittelwert und Perzentilen

Unter den 973 Neugeborenen mit auswertbarer QTc-Zeit in der ersten EKG-Aufzeichnung lag der Mittelwert bei 414 ± 24 ms. Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied ließ sich nicht feststellen. Die 2,5. und die 97,5. Perzentile lagen bei 363 ms und 474 ms.

Schwartz und Kollegen ermittelten in ihrer Studie an über 33 000 Neugeborenen am 3. bis 4. Lebensstag einen ähnlichen Mittelwert für die QTc-Zeit von 400 ± 20 ms. Es bestand auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den weiblichen und den männlichen Studienteilnehmern. Die 97,5. Perzentile lag vergleichsweise niedriger bei 440 ms. (11)

Beide Untersuchungen fanden in ähnlichen Studienpopulationen statt und sind daher für einen direkten Vergleich geeignet. Ursächlich für die geringfügigen Unterschiede könnte der enger definierte Ableitungszeitraum in der Studie von Schwartz sein.

Im Rahmen einer japanischen Studie von Yoshinaga und Kollegen an 4 285 Säuglingen im Alter von einem Lebensmonat lag die QTc-Zeit durchschnittlich bei 412 ± 19 ms. Weiterhin war der Mittelwert der weiblichen Studienteilnehmer signifikant länger als der Mittelwert der männlichen Probanden. (50)

Es ist beschreiben, dass die QTc-Zeit um das 2. Lebensmonat entwicklungsbedingt ihren maximalen Wert von durchschnittlich 409 ms erreicht. (12) Demnach wäre zu erwarten gewesen, dass der Mittelwert der QTc-Zeit in der aktuellen Studie kleiner ist als in der japanischen Vergleichsarbeit.

Insgesamt ist zu beachten, dass die Teilnehmerzahl der aktuellen Untersuchung noch deutlich geringer ist als die der Vergleichsarbeiten. Eine kleine Stichprobengröße könnte sich auf statistische Kennzahlen wie den Mittelwert und die Perzentilen insofern auswirken, dass einzelne sehr große bzw. sehr kleine Werte einen starken Einfluss besitzen. Der weitere Verlauf der Studie und die Entwicklung dieser Kennzahlen bleiben abzuwarten.

Zur Frage, ob die QTc-Zeit im Kindesalter bereits den bei Erwachsenen vorliegenden geschlechtsspezifischen Unterschieden unterliegt, gab es in der Vergangenheit verschiedene Ergebnisse. Aktuell geht man davon aus, dass die zum Teil festgestellten Unterschiede von wenigen Millisekunden keine klinische Bedeutung haben. (10, 21, 50)

Kinder mit verlängerter QTc-Zeit

54 Probanden (5,5 %) zeigten im initialen EKG eine QTc-Zeit > 440 ms. Bei 16 Studienteilnehmern (1,6 %) lag die QTc-Zeit zwischen 441 und 450 ms, bei 7 (0,7 %) zwischen 451 und 560 ms, bei 5 (0,5 %) zwischen 461 und 470 ms und bei 26 Probanden (2,7 %) > 470 ms. (Abbildung 11)

In der bereits oben erwähnten japanischen Arbeit sowie in einer weiteren Studie von Schwartz und Kollegen an 43 080 hellhäutigen Neugeborenen zeigte sich jeweils ein vergleichbarer Anteil an Studienteilnehmern mit einer QTc-Zeit > 440 ms. In der vorliegenden Untersuchung fiel jedoch ein größerer Anteil der Kinder mit einer starken QTc-Zeit-Verlängerung von > 470 ms auf als in den Vergleichsarbeiten. (Tabelle 6)

Tabelle 6. Verteilung der QTc-Zeiten verschiedener Studien

QTc [ms]	KUNO Kids		Schwartz et al. (18)		Yoshinaga et al. (50)	
> 470	2,7 %	26	0,07 %	31	0,12 %	5
461 - 470	0,5 %	5	0,06 %	28	0,07 %	3
451 - 460	0,7 %	7	0,41 %	177	0,79 %	34
441 - 450	1,6 %	16	2,00 %	858	4,01 %	172
≤ 440	94,5 %	919	97,46 %	41 986	95,00%	4 071
	100 %	973	100 %	43 080	100 %	4 285

Tabelle 6. Die Tabelle vergleicht die Verteilung der initialen QTc-Zeit der vorliegenden Untersuchung mit der zweier Studien aus Italien (18) und Japan (50). Angegeben werden absolute und relative Häufigkeiten. Der Anteil der Probanden mit einer QTc-Zeit > 440 ms ist in den drei Studien vergleichbar. In der aktuellen Studie zeigte sich jedoch ein größerer Anteil an Kindern mit einer starken QTc-Zeit-Verlängerung > 470 ms als in den Vergleichsarbeiten.

Die Unterschiede der 3 Studien könnten durch die verschiedenen Ableitungszeitpunkte der EKGs zustande kommen. In der aktuellen Untersuchung fanden die EKG-Aufzeichnungen am frühesten, nämlich innerhalb der ersten 7 Kalendertage nach Geburt, statt. Bei Schwartz wurde die QTc-Zeit zwischen dem 15. und dem 25. Lebenstag bestimmt, in der japanischen Studie im Alter von einem Lebensmonat.

Auch der verhältnismäßig große Anteil der Kinder mit einer QTc-Zeit > 470 ms in der aktuellen Studie könnte durch den Ableitungszeitpunkt begründet sein.

Walsh beschreibt, dass die QTc-Zeit in der ersten Lebenswoche deutlichen Veränderungen unterliegt und berichtet von einem signifikanten Abfall in diesem Zeitraum. (65) Auch Schwartz und Kollegen sprechen von großen Schwankungen der QTc-Zeit insbesondere innerhalb der ersten 3 Lebenstage. (12)

Prävalenz des Long QT-Syndroms

Bei 2 der 973 Studienteilnehmer mit auswertbarer QTc-Zeit im initialen EKG konnte eine Mutation im KCNQ1-Gen nachgewiesen werden. Dies führte in einem der Fälle zur Diagnose eines Long QT-Syndroms Typ 1 mit Beginn einer β -Blocker-Therapie. Im anderen Fall wurde bei einer Mutation unklarer Signifikanz auf Grundlage von Expertenmeinungen ebenfalls die Indikation zur Propranolol-Therapie gestellt.

Schwartz und Kollegen ermittelten in ihrer Studie eine Prävalenz des LQTS von 1 : 2 534. (18) Im Rahmen der Arbeit von Yoshinaga und Kollegen lag die Prävalenz des LQTS bei 1 : 4 285. (50)

Die Häufigkeit des Long QT-Syndroms in der vorliegenden Arbeit erscheint im Vergleich zu den bislang angenommenen Prävalenzen hoch. In Anbetracht der aktuellen Größe der Studienpopulation sollte für eine verlässliche Aussage zur Prävalenz der weitere Studienverlauf abgewartet werden.

Zu beachten ist außerdem, dass bei 23,7 % der Probanden mit verlängerter QTc-Zeit in der ersten EKG-Aufzeichnung keine Kontrolle erfolgt ist. Zudem wurden in der aktuellen Untersuchung Neugeborene mit einer initial nicht auswertbaren QTc-Zeit nicht berücksichtigt.

Zeitpunkt des EKG-Screenings

In der aktuellen Studie wurde bei 29 Probanden mit initial verlängerter QTc-Zeit ein Kontroll-EKG aufgezeichnet. Eine Normalisierung trat bei 26 Kindern (89,7 %) bis zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle ein.

Somit zeigten 2,7 % der 973 Studienteilnehmer mit auswertbarer QTc-Zeit eine vorübergehende QTc-Zeit-Verlängerung. Zu beachten ist hierbei, dass bei 0,9 % der Probanden im ersten EKG eine Verlängerung vorlag, jedoch keine Kontrolle erfolgt ist.

Die Anzahl der Kinder mit einer vorübergehenden QTc-Zeit-Verlängerung führt zu der Frage nach dem idealen Zeitpunkt eines möglichen EKG-Screenings.

Schon in der Vergangenheit wurde diese Thematik aufgegriffen. Verschiedene Autoren sprechen von einer ausgeprägten Variabilität der QTc-Zeit während der ersten Lebensstage. (11, 54, 65) Eine Durchführung des Screenings in diesem Zeitraum könnte daher mit einer größeren Anzahl falsch-auffälliger EKGs verbunden sein.

Laut Berul und Kollegen ist die Kosten-Effizienz des Screenings auch vom Umgang mit solchen falsch-auffälligen EKGs abhängig. Sie erwähnen zudem die nicht zu vernachlässigende psychosoziale Belastung beim Befund eines auffälligen Screening-EKGs. (54) Das Ziel sollte daher sein, die EKG-Ableitung in einem Alter mit nur geringen individuellen Schwankungen der QTc-Zeit durchzuführen.

Demgegenüber steht die Intention, das LQTS möglichst früh, insbesondere vor dem Häufigkeitsmaximum des plötzlichen Kindstodes zwischen dem 2. und dem 6. Lebensmonat, zu diagnostizieren und zu therapieren. (21, 54) Zudem sollte beachtet werden, dass eine Screening-Untersuchung einen möglichst geringen zusätzlichen Aufwand für die Familien darstellen sollte, um einen großen Anteil der Bevölkerung zu erreichen. Die Durchführung während des postnatalen stationären Aufenthaltes oder im Rahmen einer bereits etablierten Vorsorgeuntersuchung erscheint daher sinnvoll.

In der aktuellen Studie wurde versucht, einen möglichst späten Ableitungszeitpunkt innerhalb des postnatalen stationären Aufenthaltes zu wählen. Im Rahmen ambulanter Entbindungen und aufgrund weiterer Einflussfaktoren (z.B. Stationsablauf, Untersuchungen, Einsatzzeiten des Rekrutierungsteams, privater Besuch, Wunsch

der Eltern) fanden EKG-Aufzeichnungen dennoch zum Teil auch innerhalb der ersten Lebensstunden statt.

In der vorliegenden Arbeit ist der Anteil der Kinder, bei denen eine Normalisierung der QTc-Zeit eintrat, mit 89,7 % relativ groß. Auf die gesamte Studienpopulation mit auswertbarer QTc-Zeit bezogen, beträgt der Anteil der Probanden mit vorübergehender QTc-Verlängerung 2,7 bis 3,6 %.

In diesem Zusammenhang muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Auswertung eines EKGs im Neugeborenenalter spezifischer Kenntnisse und Übung bedarf. Daher bildet sich in der vorliegenden Kohorte der ersten 1 000 Studienteilnehmer ein gewisser Lerneffekt ab. Es darf davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Kinder mit kontrollbedürftigem EKG zukünftig abnehmen wird.

Eine Aussage hinsichtlich zusätzlicher Kosten durch diese falsch-auffälligen EKGs ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich, da im Rahmen der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ keine Kosten-Analyse erfolgt ist.

Die psychische Beeinflussung der Eltern wurde im bisherigen Verlauf der Studie lediglich subjektiv erfasst. Durch eine ausführliche Aufklärung und Betreuung wurde versucht, die Verunsicherung der Eltern bei einem auffälligen Screening-EKG zu minimieren.

Um eine fundierte Beurteilung des Zeitpunkts der EKG-Ableitung vornehmen zu können, sollte auch im weiteren Studienverlauf der Anteil der Kinder mit einer vorübergehenden QTc-Zeit-Verlängerung betrachtet werden.

4.2. Weitere Auffälligkeiten im initialen EKG

4.2.1. Supraventrikuläre Extrasystolen

Bei 0,6 % der 1 000 Studienteilnehmer fielen im initialen EKG supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) auf. 5 dieser 6 Probanden konnten im Verlauf nachverfolgt werden.

Auch andere Studien beschreiben das Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen bei Neugeborenen mit einer vergleichbaren Häufigkeit. So zeigten in einer Arbeit von Southall und Kollegen 18 von 2 030 Probanden (0,9 %) im Rahmen eines Standard-EKGs am 1. bis 10. Lebenstag Extrasystolen. Darunter waren 8 Kinder (0,4 %) mit SVES sowie 2 Kinder (0,1 %) mit SVES und ventrikulären Extrasystolen (VES). (66, 67) Ähnliche Zahlen ermittelten Jones und Kollegen unter 1 028 Neugeborenen am 1. bis 2. Lebenstag. 1,2 % der Probanden zeigten SVES, bei 0,2 % traten sowohl SVES als auch VES auf. (57)

Im Rahmen der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ zeigten alle 5 kontrollierten Studienteilnehmer einen unauffälligen klinischen Verlauf. Von 4 Kindern liegt ein unauffälliges Kontroll-EKG im Alter von 1 bis 10 Monaten vor.

Diese Ergebnisse bestätigen die aktuell geltenden Empfehlungen. SVES sind in der Regel gutartig und vorübergehend. Bei einem klinisch unauffälligen Neugeborenen ohne zusätzliche Auffälligkeiten im EKG ist eine weiterführende Diagnostik nicht notwendig. (68, 69) Bei gehäuft auftretenden SVES empfiehlt die europäische Gesellschaft für Kardiologie ein Kontroll-EKG nach einem Monat. (5)

4.2.2. Verlängerte QRS-Dauer und Zeichen der rechtskardialen Vergrößerung

Aufgrund einer verlängerten QRS-Dauer von 80 ms in Kombination mit Zeichen einer rechtsventrikulären Hypertrophie und niedrigen linksventrikulären Amplituden am Kalendertag 2 nach Geburt erfolgte bei einem zuvor klinisch unauffälligen, männlichen Studienteilnehmer eine Echokardiographie. Hierbei konnte noch vor dem routinemäßigen Pulsoxymetrie-Screening die Diagnose eines Hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS) gestellt werden.

Das HLHS beschreibt eine angeborene, unterschiedlich stark ausgeprägte Hypoplasie des linken Ventrikels und der proximalen Aorta in Kombination mit einer Stenose oder Atresie der Aorten- und/oder der Mitralklappe. Die Blutzirkulation erfolgt über den offenen Ductus arteriosus Botalli sowie durch das offene Foramen ovale oder einen Atriumseptumdefekt. Die rechte Herzkammer übernimmt die Funktion der fehlenden oder hypoplastischen linken Kammer und hypertrophiert konsekutiv. Unmittelbar nach der Geburt erscheinen die Neugeborenen häufig zunächst noch unauffällig. In den darauffolgenden Stunden bis Tagen entwickeln sich eine zunehmende Tachypnoe und Zyanose. Mit dem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli kommt es bei fehlender Therapie zu einer kritischen Minderperfusion der Peripherie und des Myokards, zu zunehmenden Zeichen der Herzinsuffizienz sowie schließlich zum Kreislaufversagen. (70)

Hinsichtlich der postnatalen Diagnosestellung besitzt die Echokardiographie den größten Stellenwert. Das EKG spielt aufgrund unspezifischer Befunde bei der Diagnostik des HLHS in der Regel eine untergeordnete Rolle. (71)

Monaco und Kollegen untersuchten dennoch die EKG-Aufzeichnungen von 89 Neugeborenen mit HLHS vor dem ersten chirurgischen Eingriff. Verglichen mit der Kontrollgruppe wiesen Patienten mit HLHS eine längere PQ-Zeit sowie eine längere QRS-Dauer auf. Anhand einer niedrigen bis fehlenden S-Zacke in V1 sowie einer niedrigen Amplitude der R-Zacke in V6 zeigte sich weiterhin eine verminderte elektrische Aktivität des linken Herzens. Bei 13 % der Kinder mit HLHS kam es zu einer Abweichung der elektrischen Herzachse nach rechts, bei 12 % zu einer Linksabweichung. 20 % der untersuchten Neugeborenen zeigten ein unauffälliges EKG. (72)

Auch in der aktuellen Studie wies der Patient eine verlängerte QRS-Dauer von 80 ms auf. Die PQ-Zeit lag mit 100 ms im altersentsprechenden Normbereich. Es zeigte sich außerdem ein für das Neugeborenenalter physiologischer Rechtslagetyp.

Die elektrokardiographischen Merkmale des beschriebenen Studienteilnehmers bestätigen den variablen, unspezifischen EKG-Befund bei Kindern mit HLHS.

Die aktuelle Studie verdeutlicht jedoch, dass unabhängig von der Art der Auffälligkeiten, das Wahrnehmen eines abnormalen EKGs und die darauffolgende kardiologische Abklärung von entscheidender Bedeutung sind.

Im vorliegenden Fall ermöglichte das EKG-Screening eine Diagnosestellung noch vor dem Auftreten klinischer Symptome bzw. vor dem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli.

Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit wäre der Patient auch im Rahmen des geplanten Pulsoxymetrie-Screenings aufgefallen, da die Versorgung des Körperkreislaufes über den Ductus arteriosus Botalli mit Mischblut erfolgt. Die Durchführung eines Pulsoxymetrie-Screenings im Alter von 24 bis 48 Stunden zur Erkennung kritischer angeborener Herzfehler, einschließlich dem HLHS, wird von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie empfohlen. (73)

Ob sich durch ein EKG-Screening ein Vorteil speziell in der Diagnostik des HLHS ergibt, ist daher fraglich und kommt unter anderem auf den Zeitpunkt der EKG-Ableitung an. Weiterhin ist zu beachten, dass ein gewisser Anteil der Neugeborenen mit HLHS ein unauffälliges EKG zeigt. (72)

Grundsätzlich zeigt die aktuelle Studie jedoch, dass die Früherkennung struktureller Herzerkrankungen, auch ohne spezifischen EKG-Befund, durch ein EKG-Screening möglich ist. Die Frage, ob sich hieraus ein klarer Vorteil im Vergleich zur aktuellen Vorgehensweise mittels körperlicher Untersuchung und Pulsoxymetrie-Screening ergibt, lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend beantworten.

4.2.3. Wolff-Parkinson-White-Muster

Eine weibliche Studienteilnehmerin zeigte im initialen EKG ein WPW-Muster, bestehend aus einer verkürzten PQ-Zeit, einer verlängerten QRS-Dauer sowie sogenannten Delta-Wellen. Echokardiographisch ergaben sich keine Auffälligkeiten. Im Rahmen eines Langzeit-EKGs am Folgetag konnte eine Präexzitation nicht mehr nachgewiesen werden. Auch die initial verlängerte QTc-Zeit von 489 ms hatte sich zu diesem Zeitpunkt normalisiert. Die Familienanamnese des Mädchens war unauffällig.

Die anatomische Grundlage eines Präexzitationssyndroms, wie dem WPW-Syndrom, ist ein akzessorisches Leitungsbündel zwischen Vorhof und Ventrikel, welches zu einer vorzeitigen Erregung der Herzkammern führt. Die Folge sind eine verkürzte PQ-Zeit, eine verlängerte QRS-Dauer sowie träge Anstiege der QRS-Komplexe, sogenannte Delta-Wellen. Die zusätzliche Leitungsbahn zwischen Vorhof und

Ventrikel prädisponiert für das Auftreten paroxysmaler atrioventrikulärer Reentry-Tachykardien. Aufgrund des gehäuftens Auftretens kongenitaler Herzfehler bei Kindern mit einer Präexzitation im EKG ist eine Echokardiographie empfohlen. (5)

Das intermittierende Vorliegen eines WPW-Musters wurde in der Vergangenheit bereits beschrieben.

Friedman und Kollegen untersuchten dieses Phänomen durch wiederholte EKG-Aufzeichnungen bei 31 Kindern mit mindestens einem WPW-typischen EKG. Eine intermittierende Präexzitation konnte im Rahmen dieser Arbeit bei 39 % der Probanden festgestellt werden. Bei 2 Patienten kam es zu einem vorübergehenden Verschwinden und Wiederauftreten des WPW-Musters. Als mögliche Ursache für eine intermittierende Präexzitation im Säuglingsalter ziehen die Autoren den Reifungsprozess konkurrierender Leitungsbahnen in Betracht. (74)

Auch in einer Studie von Swiderski und Kollegen an 48 Kindern mit WPW-Syndrom lag der Anteil der Probanden mit intermittierendem WPW-Muster bei 31 %. (75)

Die aktuelle Studie beschreibt das Auftreten eines vorübergehenden WPW-Musters ohne das Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers im frühen Neugeborenenalter.

Aussagen zum Wiederauftreten der Präexzitation und zum Risiko für atrioventrikuläre Reentry-Tachykardien sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Im Rahmen eines Follow-Ups wäre es interessant, diese Informationen zu ermitteln, um eine Aussage zur Relevanz dieser Auffälligkeit im frühen Neugeborenenalter zu treffen.

4.2.4. QTc-Zeit unterhalb der Norm

Die kürzeste im Rahmen der aktuellen Studie ermittelte QTc-Zeit von 321 ms wurde bei einem männlichen Studienteilnehmer im initialen EKG am Kalendertag 2 nach Geburt gemessen. In einem Kontroll-EKG im Alter von knapp 4 Wochen hatte sich die QTc-Zeit auf 394 ms normalisiert.

Bei diesem Studienteilnehmer erfolgte die Aufzeichnung des Kontroll-EKGs zum Ausschluss eines sogenannten Short QT-Syndroms (SQTS). Hierbei handelt es sich, wie beim Long QT-Syndrom, um eine hereditäre, kardiale Ionenkanalerkrankung. Das SQTS kann mit Synkopen, Vorhofflimmern sowie ventrikulären Arrhythmien bis

hin zum plötzlichen Herztod einhergehen. Auch ein Zusammenhang mit dem plötzlichen Kindstod wird vermutet. (76)

2011 veröffentlichten Gollob und Kollegen mögliche Diagnosekriterien für das SQTS. Die höchste Wertigkeit erhält dort eine QTc-Zeit < 330 ms. Für die Diagnostik spielen neben der QTc-Zeit typische klinische Symptome sowie die Familienanamnese eine entscheidende Rolle. (77) Spezielle Grenzwerte für Kinder sind in der Literatur nicht zu finden.

Die Normalisierung der QTc-Zeit des oben beschriebenen Studienteilnehmers spricht erneut für individuelle Schwankungen der QTc-Zeit in den ersten Lebensstagen, die auch zu einer Verkürzung führen können. Zudem wird verdeutlicht, dass eine abschließende Beurteilung der QTc-Zeit nicht anhand einer einzelnen EKG-Ableitung möglich ist, sondern wiederholte EKG-Aufzeichnungen notwendig sein können.

4.3. Stärken und Limitationen der Studie

Zu den Stärken der aktuellen Studie zählen die große Studienpopulation (N = 1 000), das prospektive Studiendesign sowie die Aufzeichnung des ersten EKGs in einem klar definierten Zeitraum. Weitere Stärken sind die umfassende EKG-Befundung sowie die Erfassung der Familienanamnese eines jeden Studienteilnehmers.

Eine Limitation der Studie ist die bislang ungenügende Dokumentation des EKG-Ableitungszeitpunktes zur Ermittlung des exakten Alters bei EKG-Ableitung. Weiterhin wurden die Kontroll-EKGs entsprechend der jeweiligen klinischen Situation der Probanden zum Teil zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten aufgezeichnet, was einen direkten Vergleich erschwert. Eine weitere Limitation ist die fehlende Berücksichtigung von Kindern mit initial nicht auswertbarer QTc-Zeit. 9 Kinder mit einer verlängerten QTc-Zeit im initialen EKG konnten zudem nicht nachverfolgt werden.

4.4. Bewertung und Ausblick

Im Rahmen der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ wurden bislang geltende Normwerte für die EKG-Auswertung im Neugeborenenalter weitestgehend bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass ein EKG-Screening in den ersten Lebenstagen dazu geeignet ist, Kinder mit einem kongenitalen Long QT-Syndrom zu identifizieren. Weiterhin konnte durch das Screening bei einem männlichen Studienteilnehmer noch im präsymptomatischen Intervall die Diagnose eines Hypoplastischen Linksherzsyndroms gestellt werden sowie ein Mädchen mit intermittierendem WPW-Muster erkannt werden. Weitere Auffälligkeiten wie das Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen zählten zu den transienten EKG-Befunden.

Um eine abschließende Empfehlung zur Durchführung eines EKG-Screenings im Neugeborenenalter aussprechen zu können, ist der weitere Verlauf der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ abzuwarten.

Bei zunehmender Größe der Studienpopulation werden genauere Aussagen zur Prävalenz des LQTS sowie anderer angeborener Herzerkrankungen möglich sein.

Um zu beurteilen, ob ein EKG-Screening einen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich der Früherkennung struktureller Herzerkrankungen bringt, wäre ein Vergleich mit bislang durchgeführten Untersuchungsmethoden, wie klinischer Untersuchung und Pulsoxymetrie-Screening, interessant.

Zur Evaluation des idealen Zeitpunktes eines möglichen EKG-Screenings sollte auch im weiteren Verlauf der Studie der Anteil der Probanden mit vorübergehender QTc-Zeit-Verlängerung betrachtet werden. Eine genauere Untersuchung, wann eine Normalisierung der QTc-Zeit jeweils stattfindet, könnte diesbezüglich zusätzliche Informationen einbringen. Möglicherweise wäre auch der Vergleich verschiedener Cut-Off-Werte für die QTc-Zeit interessant.

Durch die lange Follow-Up-Dauer der Probanden von jeweils 18 Jahren werden zunehmend Informationen zum weiteren klinischen Verlauf jedes Studienteilnehmers vorliegen.

Vor der Einführung eines flächendeckenden EKG-Screenings sollte zusätzlich zur aktuellen Studie eine Kosten-Analyse im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems erfolgen.

5. Zusammenfassung

Die Einführung eines EKG-Screenings im Neugeborenenalter wurde in den vergangenen Jahrzehnten wiederholt diskutiert. Anlass hierfür war die Identifikation einer verlängerten QT-Zeit im EKG als Risikofaktor für den plötzlichen Kindstod.

Verschiedene Autoren befürworteten ein EKG-Screening zur Früherkennung des Long QT-Syndroms sowie weiterer angeborener Herzerkrankungen. Vorreiter war eine italienische Studie mit EKG-Aufzeichnungen bei über 44 000 Neugeborenen am 15. bis 25. Lebenstag. Auch eine japanische Studie an 4 285 Kindern im Alter von einem Monat stufte das EKG als geeignete Screening-Methode zur Früherkennung angeborener Herzerkrankungen ein.

Dennoch ist die Einführung eines Routine-EKGs bei Neugeborenen nicht unumstritten. Neben dem klinischen Nutzen werden unter anderem die logistische Durchführbarkeit, die Genauigkeit der Messung und der Interpretation sowie der Kostenaufwand diskutiert.

Repräsentative Daten aus Deutschland fehlen bislang.

Im Rahmen der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ wurde von Juni 2015 bis Oktober 2016 bei 1 000 Neugeborenen innerhalb der ersten 7 Kalendertage nach der Geburt ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. Die standardisierte Befundung der EKG-Aufzeichnungen umfasste neben der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc) die Auswertung von Rhythmus, Lagetyp, Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Dauer, P-Wellen-Morphologie sowie T-Wellen-Ausrichtung.

Bei Studienteilnehmern mit einer QTc-Zeit > 450 ms im initialen EKG erfolgte die Aufzeichnung eines Kontroll-EKGs sowie bei anhaltender QTc-Zeit-Verlängerung eine ausführliche kinderkardiologische Diagnostik. Wurden andere elektrokardiographische Auffälligkeiten festgestellt, fand ebenfalls eine weiterführende Diagnostik statt.

Zusätzlich wurde bei jedem Studienteilnehmer die Familienanamnese hinsichtlich kardialer Erkrankungen erhoben.

Die elektrokardiographischen Merkmale der untersuchten Studienpopulation konnten bislang geltende Normwerte für die EKG-Auswertung im Neugeborenenalter weitestgehend bestätigen.

Der Mittelwert der QTc-Zeit lag bei 414 ± 24 ms. Die 2,5. und die 97,5. Perzentile betragen 363 ms und 474 ms. 38 der 973 Studienteilnehmer mit auswertbarer QTc-Zeit zeigten im initialen EKG eine Verlängerung > 450 ms. Ein Kontroll-EKG konnte bei 29 Probanden abgeleitet werden, wobei 3 Kinder auch hier eine verlängerte QTc-Zeit aufwiesen. Schließlich wurde bei 2 weiblichen Studienteilnehmerinnen mit anhaltender QTc-Zeit-Verlängerung eine relevante Mutation im KCNQ1-Gen nachgewiesen und eine β -Blocker-Therapie begonnen.

Weiterhin konnte bei einem männlichen Probanden aufgrund einer auffälligen QRS-Komplex-Morphologie noch im präsymptomatischen Intervall echokardiographisch die Diagnose eines Hypoplastischen Linksherzsyndroms gestellt werden sowie ein weibliches Neugeborenes mit intermittierendem WPW-Muster identifiziert werden.

Andere Auffälligkeiten im initialen EKG wie junctionale Rhythmen, abnorme Lagetypen, supraventrikuläre Extrasystolen oder eine verkürzte QTc-Zeit führten in der aktuellen Studie nicht zur Diagnose einer Herzerkrankung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass ein EKG-Screening in den ersten Tagen nach der Geburt geeignet ist, Kinder mit einem Long QT-Syndrom frühzeitig zu identifizieren. Weiterhin scheint ein derartiges Screening zur Diagnostik anderer angeborener Herzerkrankungen geeignet.

Um eine abschließende Empfehlung zur Einführung eines Routine-EKGs im Neugeborenenalter aussprechen zu können, ist der weitere Verlauf der „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ abzuwarten. Bei zunehmender Größe der Studienpopulation werden genauere Aussagen zur Prävalenz des Long QT-Syndroms sowie anderer angeborener Herzerkrankungen möglich sein. Um zu beurteilen, ob ein EKG-Screening einen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich der Früherkennung struktureller Herzerkrankungen bringt, wäre ein Vergleich mit bislang durchgeführten Untersuchungsmethoden, wie klinischer Untersuchung und Pulsoxymetrie-Screening, interessant. Zur Evaluation des idealen Zeitpunktes eines möglichen EKG-Screenings sollte auch im weiteren Verlauf der Studie der Anteil der Probanden mit vorübergehender QTc-Zeit-Verlängerung betrachtet werden. Möglicherweise wäre auch der Vergleich verschiedener Cut-Off-Werte für die QTc-Zeit interessant. Zusätzlich zur aktuellen Studie sollte eine Kosten-Analyse im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems erfolgen.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Zeitpunkt der initialen EKG-Ableitung	29
Abbildung 2. Verteilung der Herzfrequenz im initialen EKG.....	31
Abbildung 3. Box-Whisker-Plot Herzfrequenz Initial-EKG.....	31
Abbildung 4. Verteilung der PQ-Zeit im initialen EKG	32
Abbildung 5. Box-Whisker-Plot PQ-Zeit Initial-EKG.....	32
Abbildung 6. Verteilung der QRS-Dauer im initialen EKG.....	33
Abbildung 7. Box-Whisker-Plot QRS-Dauer Initial-EKG.....	33
Abbildung 8. Verteilung der QTc-Zeit im initialen EKG	35
Abbildung 9. Box-Whisker-Plot QTc-Zeit Initial-EKG	36
Abbildung 10. Korrelation der QTc-Zeit im initialen EKG mit dem jeweiligen Ableitungszeitpunkt	36
Abbildung 11. Verteilung der QTc-Zeiten > 440 ms im initialen EKG.....	37
Abbildung 12. Zeitpunkt des ersten Kontroll-EKGs.....	38
Abbildung 13. Verteilung der QTc-Zeit im ersten Kontroll-EKG	39
Abbildung 14. Verteilung der QTc-Zeiten > 440 ms im ersten Kontroll-EKG	40
Abbildung 15. Zeitliche Entwicklung der QTc-Zeit der Probanden mit QTc-Zeit- Verlängerung im initialen und im ersten Kontroll-EKG.....	41
Abbildung 16. Flussdiagramm QTc-Zeit.....	43
Abbildung 17. Wolff-Parkinson-White-Muster (WPW-Muster).....	46

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. EKG-Normwerte nach Davignon aus Quelle (5).....	7
Tabelle 2. LQTS Gene (22).....	14
Tabelle 3. LQTS Diagnosekriterien (22).....	16
Tabelle 4. Lagetyp Initial-EKG	30
Tabelle 5. T-Wellen-Ausrichtung Initial-EKG.....	34
Tabelle 6. Verteilung der QTc-Zeiten verschiedener Studien.....	54

6.3. Abkürzungsverzeichnis

AS	Andersen-Syndrom
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
JLNS	Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom
LQTS	Long QT-Syndrom
m	männlich
min	Minute
mm	Millimeter
mm/s	Millimeter pro Sekunde
ms	Millisekunden
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
RWS	Romano-Ward-Syndrom
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome, plötzlicher Kindstod
SQTS	Short QT-Syndrom
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
TS	Timothy-Syndrom
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
w	weiblich
WPW	Wolff-Parkinson-White

6.4. Interviewfragen zur Familienanamnese

Gibt es Mitglieder in der Verwandtschaft, die einen plötzlichen, unerwarteten, unerklärten Tod vor dem 50. Geburtstag erlitten haben (Todesfälle/Todgeburten im frühen Kindesalter eingeschlossen)?

Einfachauswahl

- Ja
- Nein
- Weiß nicht
- Keine Angabe

Gibt es Mitglieder in der Verwandtschaft, die unerklärliche Schwindelzustände oder Krampfanfälle haben?

Einfachauswahl

- Ja
- Nein
- Weiß nicht
- Keine Angabe

Gibt es Verwandte mit folgenden Krankheitsbildern?

Mehrfachauswahl

- Verdickter Herzmuskel (Kardiomyopathie)
- Vergrößertes Herz
- Herzrhythmusstörungen
- Herzklappenfehler
- Herzinfarkt / Herzattacke (vor dem 50. Geb.)
- Herzschrittmacher oder Defibrillator
- Taubheit bei / seit Geburt
- Long QT-Syndrom
- Keine der oben genannten Krankheiten
- Weiß nicht
- Keine Angabe

7. Literaturverzeichnis

1. Kusumoto FM. ECG Interpretation: From Pathophysiology to Clinical Application. Boston, MA: Springer Science+Business Media LLC; 2009. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-88880-4>.
2. Pschyrembel Online | Neugeborenes [cited 2017 Sep 13]. Available from: URL: <https://www.pschyrembel.de/Neugeborenes/K0F47/doc/>.
3. Pschyrembel Online | säugling [cited 2017 Sep 13]. Available from: URL: <https://www.pschyrembel.de/s%C3%A4ugling/K0K76/doc/>.
4. Tipple M. Interpretation of electrocardiograms in infants and children. *Images Paediatr Cardiol* 1999; 1(1):3–13.
5. Schwartz PJ, Garson A, JR, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2002; 23(17):1329–44.
6. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Megelas M, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol* 1979 [cited 2017 Aug 17]; 1:123–52.
7. Galli MA, Danzi GB. A Guide to Neonatal and Pediatric ECGs. Milano: Springer; 2013. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-88-470-2856-2>.
8. Malik M. If Dr. Bazett had had a computer. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(11 Pt 1):1635–9.
9. Ashman R. The normal duration of the Q-T interval. *Am Heart J* 1942; 23(4):522–34.
10. Stramba-Badiale M, Spagnolo D, Bosi G, Schwartz PJ. Are gender differences in QTc present at birth? MISNES Investigators. Multicenter Italian Study on Neonatal Electrocardiography and Sudden Infant Death Syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75(17):1277–8.
11. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(24):1709–14.

12. Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, Salice P, Rosti D, Poggio G et al. The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation* 1982; 66(3):496–501.
13. Schwartz PJ. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link. *Am J Med* 1976; 60(2):167–72.
14. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343(4):262–7.
15. Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, Napolitano C, Ronchetti E, Piccinini A et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001; 358(9290):1342–3.
16. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: How significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res* 2005; 67(3):388–96.
17. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; 115(3):361–7.
18. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M. Repolarization abnormalities in the newborn. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55(6):539–43.
19. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C et al. Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome: Gene-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmias. *Circulation* 2001; 103(1):89–95.
20. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84(3):1136–44.
21. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120(18):1761–7.
22. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(4):868–77.
23. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89(3):378–90.

24. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113(6):783–90.
25. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80(5):795–803.
26. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80(5):805–11.
27. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12(1):17–23.
28. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:18.
29. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm* 2009; 6(9):1297–303.
30. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985; 109(2):399–411.
31. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88(2):782–4.
32. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006; 259(1):39–47.
33. Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 1989; 80(5):1301–8.
34. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011; 124(20):2181–4.

35. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation* 2011; 124(20):2187–94.
36. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89(1):45–50.
37. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(9):934–47.
38. Vincent GM. The heart rate of Romano-Ward syndrome patients. *Am Heart J* 1986; 112(1):61–4.
39. Hofbeck M, Ulmer H, Beinder E, Sieber E, Singer H. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period. *Heart* 1997; 77(3):198–204.
40. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99(4):529–33.
41. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327(12):846–52.
42. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(19):1866–74.
43. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *European Heart Journal* 2013; 34(40):3109–16.
44. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: Higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(20):2092–9.
45. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101(6):616–23.

46. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292(11):1341–4.
47. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation* 2009; 119(2):215–21.
48. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R et al. Ca(V)_{1.2} calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119(1):19–31.
49. Schwartz PJ. Pharmacological and non-pharmacological management of the congenital long QT syndrome: the rationale. *Pharmacol Ther* 2011; 131(1):171–7.
50. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H et al. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6(5):932–8.
51. Martí-Almor J, Berrueco R, García-Algar O, Mur A, Bazán V, Recasens L et al. QT interval in newborns of different ethnic origin: usefulness of neonatal ECG screening. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(9):980–2.
52. Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, Priori SG, Mannarino S, Schwartz PJ. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *European Heart Journal* 2006; 27(15):1824–32.
53. van Hare GF, Perry J, Berul CI, Triedman JK. Cost effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *European Heart Journal* 2007; 28(1):137; author reply137-9.
54. Berul CI, Perry JC. Contribution of long-QT syndrome genes to sudden infant death syndrome: is it time to consider newborn electrocardiographic screening? *Circulation* 2007; 115(3):294–6.
55. Chang R-KR, Rodriguez S, Gurvitz MZ. Electrocardiogram screening of infants for long QT syndrome: survey of pediatric cardiologists in North America. *J Electrocardiol* 2010; 43(1):4–7.

56. Brandstetter S, Toncheva AA, Niggel J, Wolff C, Gran S, Seelbach-Göbel B et al. KUNO-Kids birth cohort study: Rationale, design, and cohort description. *Mol Cell Pediatr* 2019; 6(1):1.
57. Jones RW, Sharp C, Rabb LR, Lambert BR, Chamberlain DA. 1028 neonatal electrocardiograms. *Arch Dis Child* 1979; 54(6):427–31.
58. Shinebourne EA, Haworth SG, Anderson RH, Ulgur A. Differential diagnosis of congenital heart disease in the first 3 months of life. Significance of superior (left) QRS axis. *Arch Dis Child* 1974; 49(9):729–33.
59. Calcaterra G, Puglisi R. Left axis deviation in healthy infants and children. *Int J Cardiol* 1989; 24(2):236–8.
60. GUP AM, FRANKLIN RB, HILL JE. THE VECTORCARDIOGRAM IN CHILDREN WITH LEFT AXIS DEVIATION AND NO APPARENT HEART DISEASE. *Am Heart J* 1965; 69:619–23.
61. Ravi P, Ashwath R, Strainic J, Li H, Steinberg J, Snyder C. Clinical and Financial Impact of Ordering an Echocardiogram in Children with Left Axis Deviation on Their Electrocardiogram. *Congenit Heart Dis* 2016; 11(2):110–4.
62. Abdulla R-i, Bonney W, Khalid O, Awad S, editors. *Pediatric Electrocardiography: An Algorithmic Approach to Interpretation*. Cham, s.l.: Springer International Publishing; 2016. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-26258-1>.
63. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart* 2005; 91(12):1626–30.
64. ZIEGLER RF. Characteristics of the unipolar precordial electrocardiogram in normal infants. *Circulation* 1951; 3(3):438–43.
65. WALSH SZ. ELECTROCARDIOGRAPHIC INTERVALS DURING THE FIRST WEEK OF LIFE. *Am Heart J* 1963; 66:36–41.
66. Southall DP, Vulliamy DG, Davies MJ, Anderson RH, Shinebourne EA, Johnson AM. A new look at the neonatal electrocardiogram. *Br Med J* 1976; 2(6036):615–8.
67. Southall DP, Orrell MJ, Talbot JF, Brinton RJ, Vulliamy DG, Johnson AM et al. Study of cardiac arrhythmias and other forms of conduction abnormality in newborn infants. *Br Med J* 1977; 2(6087):597–9.

68. Sekarski N, Meijboom EJ, Di Bernardo S, Ksontini TB, Mivelaz Y. Perinatal arrhythmias. *Eur J Pediatr* 2014; 173(8):983–96.
69. Schwartz PJ, Salice P. Cardiac arrhythmias in infancy: Prevalence, significance and need for treatment. *European Heart Journal* 1984; 5 Suppl B:43–50.
70. Anderson RH, Hutchinson S, Pozzi M. Hypoplastic Left Heart Syndrome. London: Springer-Verlag London Limited; 2005. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/b138429>.
71. Haas N.A., Jux Ch., Photiadis J., Kramer H.-H. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) [cited 2019 Aug 26]. Available from: URL: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf.
72. Monaco MA, Liberman L, Starc TJ, Silver ES. Defining the electrocardiogram in the neonate with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol* 2015; 36(5):1014–8.
73. Erarbeitet von Lindinger A, Dähnert I, Riede FT und der Leitlinienkommission der DGPK. Stellungnahme zum Pulsoximetrie-Screening zur Erfassung von kritischen angeborenen Herzfehlern im Neugeborenenalter: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie [cited 2019 Aug 27]. Available from: URL: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/POS%20Stellungnahme%20DGPK2%2011%2013%20final.pdf.
74. Friedman S, Wells RE, Amiri S. The transient nature of Wolff-Parkinson-White anomaly in childhood. *J Pediatr* 1969; 74(2):296–300.
75. SWIDERSKI J, LEES MH, NADAS AS. The Wolff-Parkinson-White syndrome in infancy and childhood. *Br Heart J* 1962; 24:561–80.
76. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Recent Advances in Short QT Syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5:149.
77. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(7):802–12.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Dr. Stephan Gerling für die langjährige Betreuung meiner Dissertation, für seine konstruktive Kritik und all die motivierenden Gespräche.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Michael Melter für die Möglichkeit der Promotion am Lehrstuhl für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Regensburg und die zeitnahe Korrektur meiner Dissertation.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Michael Kabesch, der die „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ ins Leben rief, und dem gesamten Studienteam, durch welches die Datenerhebung und -aufarbeitung erst möglich wurde.

Ebenso danke ich Frau Dr. Susanne Brandstetter für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen und die große Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, meinen Eltern, Geschwistern und meinem Freund, ohne deren liebevolle und unermüdliche Unterstützung die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Antonia Valentine Potapow, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus den Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderen Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Antonia Valentine Potapow

Regensburg, 24.01.2022