

Diplomarbeit

**Die häufigsten Formeln der JTc- und QTc-Berechnung
im Vergleich gesunde Kinder vs. Kinder mit Long-QT-
Syndrom bzw. WPW-Syndrom - eine
retrospektive Studie**

Welche Formel ist bei Kindern sinnvoller?

eingereicht von

Jasmin Thenius

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde /
Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie**

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Köstenberger

Univ. FÄ Dr.ⁱⁿ med.univ. Nathalie Maria Öffl

Graz, am 17.02.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 17.02.2025

Jasmin Thenius eh.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meiner Studienzeit und der Diplomarbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Köstenberger, der mir während dem Verfassen meiner Diplomarbeit jederzeit zur Seite stand und all meine organisatorischen und inhaltlichen Fragen mit hoher fachlicher Kompetenz und Engagement rasch beantworten konnte. Ebenso möchte ich mich bei Univ. FÄ Dr.ⁱⁿ med.univ. Nathalie Maria Öffl für die Betreuung der Arbeit bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Mutter, die mich während meines gesamten Studiums tatkräftig unterstützt hat und immer für mich da gewesen ist.

Ein herzlicher Dank geht an meinen Freund, der von Anfang an an mich geglaubt hat und mich darin bestärkt hat Medizin zu studieren. Mit ihm gemeinsam konnten die Prüfungsphasen durch gemeinsames Lernen und die ständige gegenseitige Unterstützung hervorragend gemeistert werden.

Auch bei meinen Freund*innen und Studienkolleg*innen möchte ich mich für die ständige gegenseitige Motivation und die gemeinsam gemeisterten intensiven Lernphasen bedanken.

Zusammenfassung

Hintergrund: Das QT-Intervall repräsentiert die Depolarisation und Repolarisation der Herzkammern. Bei Kindern und Jugendlichen hat die JTc- und QTc-Zeit Messung einen hohen Stellenwert, da das Long-QT- und WPW-Syndrom lebensgefährliche ventrikuläre Tachykardien und den plötzlichen Herztod auslösen können. Bei Erwachsenen hat sich zur Berechnung der QTc- und JTc-Zeit die Bazett-Formel bewährt, welche jedoch nur bei bestimmten Herzfrequenzen genaue Werte angibt. Welche der verfügbaren Formeln (Bazett-, Hodges- oder Fridericia-Formel) sich für pädiatrische Patient*innen am besten zur Diagnosesicherung eines Long-QT- und WPW-Syndroms eignet, ist noch ungeklärt.

Methodik: Insgesamt wurden 200 pädiatrische Patient*innen von Neugeborenen bis zum 18. Lebensjahr untersucht. 100 herzgesunde Kinder und Jugendliche, 50 pädiatrische Patient*innen mit Long-QT-Syndrom und weitere 50 mit WPW-Syndrom wurden untersucht. Die EKG-Parameter (HF, P-Welle, PQ-Zeit, QRS-Intervall, JT-, JTc-, QT-, QTc-Zeit) wurden im Rahmen einer routinemäßigen EKG-Untersuchung in der pädiatrischen Kardiologie retrospektiv manuell erhoben und in einer Excel-Tabelle pseudonymisiert erfasst. Die Daten wurden anschließend mittels SPSS statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: In der gesunden Studienpopulation stiegen die QTc-Zeiten nach Bazett und Hodges mit zunehmendem Puls in vergleichbarem Ausmaß an, wohingegen die QTc-Zeit nach Fridericia mit zunehmendem Puls hochgradig abnahm. Bei separater Betrachtung der Herzfrequenzbereiche zeigte sich, dass die Formeln nach Bazett und Hodges bei niedrigen und höheren Herzfrequenzen die Diagnose des LQTS stellen konnten, während die Formel nach Fridericia besonders ab einer Herzfrequenz von 90/min die QTc-Zeit stark unterkorrigierte, sodass ein LQTS übersehen worden wäre. In der Patient*innengruppe mit WPW-Syndrom wiesen die JTc-Werte nach Bazett und Hodges einen ähnlich steigenden Verlauf auf. Die JTc-Zeiten nach Fridericia nahmen ab einer Herzfrequenz von 90/min stark ab.

Schlussfolgerung: Die QTc-Formel nach Fridericia erweist sich zur Diagnosesicherung eines Long-QT-Syndroms als ungeeignet. Wir zeigen, dass neben der Goldstandard-Formel nach Bazett auch die Formel nach Hodges gut zur Feststellung eines LQTS bei

Kindern eingesetzt werden kann. Des Weiteren kann postuliert werden, dass zur Feststellung eines WPW-Syndroms die JTc-Formel nach Hodges neben der nach Bazett herangezogen werden kann, während die nach Fridericia nicht angewendet werden soll.

Abstract

Background: The QT interval in the ECG represents the depolarisation and repolarisation of the ventricles. Accurate measurement of the JTc and QTc time is very important in children and adolescents, since Long QT syndrome and WPW syndrome can cause both severe ventricular tachycardia and sudden cardiac death. In adults, the Bazett formula is considered the gold standard for calculating the QTc and JTc time, however it is only accurate for certain heart rates. Currently, it is not clear which of the available formulae (Bazett, Hodges or Fridericia) is best suited to confirm the diagnosis of Long QT syndrome and WPW syndrome in paediatric patients.

Methods: A total of 200 paediatric patients, from newborns to 18 years of age, were examined. These included 100 children and adolescents with healthy hearts, 50 paediatric patients with long QT syndrome and 50 with WPW syndrome. The ECG parameters (HR, P wave, PQ time, QRS interval, JT, JTc, QT, QTc time) were recorded retrospectively as part of a routine ECG examination in the paediatric cardiology department and recorded pseudonymously in an Excel file. SPSS was used for statistical analysis of the data.

Results: In the healthy study population, Bazett and Hodges QTc values enlarged at similar rates with increasing heart rate. In contrast, the Fridericia QTc time decreased significantly with raising heart rate. Separate consideration of the heart rate ranges showed that the Bazett and Hodges formulae were able to correctly diagnose LQTS at lower and higher heart rates. However, the Fridericia formula highly undercorrected the QTc time, especially at heart rates of 90 bpm and above, that LQTS could not be identified. In the study group with WPW syndrome, the Bazett and Hodges JTc values showed a similarly increasing trend. The Fridericia JTc times clearly decreased from a heart rate of 90 bpm.

Conclusion: The Fridericia QTc formula does not appear to be appropriate for identifying long QT syndrome. The study showed that the Hodges formula, in addition to the gold standard Bazett formula, can successfully be used for the diagnosis of LQTS in children. Furthermore, we suggest that the Hodges JTc formula is highly recommended alongside the Bazett formula for detecting WPW syndrome, whereas the Fridericia formula should not be used.

Keywords: Long QT syndrome, WPW syndrome, QTc, JTc, Bazett, Hodges, Fridericia

Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Keine Veröffentlichungen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	II
Danksagung	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen	VII
Inhaltsverzeichnis	VIII
Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Elektrophysiologische Grundlagen	5
1.1.1 Ruhe- und Herzaktionspotenzial	5
1.1.2 Automatie.....	8
1.2 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens.....	9
1.3 Grundlagen des Elektrokardiogramms	11
1.3.1 Elektrokardiografische Ableitungen	11
1.3.2 Bedeutung der einzelnen EKG-Zacken.....	13
1.3.3 Die verschiedenen QTc-Formeln und deren Problematik.....	17
1.4 Pädiatrische Herzrhythmusstörungen	20
1.4.1 Long-QT-Syndrom	20
1.4.1.1 Angeborenes Long-QT-Syndrom	21
1.4.1.2 Erworbenes Long-QT-Syndrom	24
1.4.2 WPW-Syndrom	25
2 Material und Methoden	26
2.1 Patient*innenkollektiv	26
2.2 Datensammlung.....	26
2.3 Statistische Auswertung.....	27
2.4 Ethikvotum.....	27
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Herzgesunde Patient*innen.....	28
3.2 Patient*innen mit Long-QT-Syndrom.....	35
3.3 Patient*innen mit WPW-Syndrom.....	40
4 Diskussion.....	46
4.1 Limitationen der Arbeit	48
Literaturverzeichnis	49

Abkürzungen und deren Erklärung

AV-Block	Atrioventrikulärer Block
aVF	augmented Voltage Foot
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
aVL	augmented Voltage Left
aVR	augmented Voltage Right
bpm	beats per minute
bzw.	beziehungsweise
Ca²⁺	Calcium
cm	Zentimeter
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
EKGs	Elektrokardiogramme
et al.	et alii
HF	Herzfrequenz
I	Ableitung I nach Einthoven
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
II	Ableitung II nach Einthoven
III	Ableitung III nach Einthoven
I_K	Kaliumauswärtsstrom
I_{Kr}	schneller Kaliumauswärtsstrom
I_{Ks}	langsamer Kaliumauswärtsstrom
I_{Na}	Natriumeinstrom
JTc	korrigierte JT-Zeit
K⁺	Kalium
KCNE1	Potassium voltage-gated channel subfamily E member 1
KCNE2	Potassium voltage-gated channel subfamily E member 2
KCNH2	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2

KCNQ1	Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1
kg	Kilogramm
K_{ir}	Einwärts gleichgerichteter Kaliumkanal
KOF	Körperoberfläche
LQT	Long-QT
LQT1	Long-QT-Syndrom Typ 1
LQT2	Long-QT-Syndrom Typ 2
LQT3	Long-QT-Syndrom Typ 3
LQTS	Long-QT-Syndrom
m	männlich
m/s	Meter pro Sekunde
m²	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
Na⁺ - K⁺-ATPase	Natrium-Kalium-ATPase
Na⁺	Natrium
Non-REM-Schlaf	Non-rapid-eye-movement-Schlaf
QTc	korrigierte QT-Zeit
R/S	R-Zacke / S-Zacke
RR	Abstand zwischen zwei R-Zacken
SCN5A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5
w	weiblich
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phasen des Aktionspotentials im Ventrikelmyokard mit den entsprechenden ionalen Veränderungen (Pape et al., 2019)	6
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems des Herzens (Trappe, Schuster, 2017)	9
Abbildung 3: Darstellung der Messpunkte der bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven, der unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger sowie der unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson (Pape et al., 2019)	11
Abbildung 4: Nomenklatur der Abschnitte im Oberflächen-Elektrokardiogramm (Trappe, Schuster, 2017)	13
Abbildung 5: QTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten QTc-Zeiten	31
Abbildung 6: Streudiagramm mit Anpassungslinie: QT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz	32
Abbildung 7: Streudiagramm mit Anpassungslinie: JT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz	32
Abbildung 8: Streudiagramm mit Anpassungslinien: QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz	33
Abbildung 9: Streudiagramm mit Anpassungslinien: JTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz	34
Abbildung 10: Streudiagramme mit Anpassungslinien: QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz bei einer QT-Zeit von 350ms (Luo et al., 2004)	34
Abbildung 11: QTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten QTc-Zeiten	37
Abbildung 12: JTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten JTc-Zeiten	38
Abbildung 13: Streudiagramm mit Anpassungslinie: QT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz	39
Abbildung 14: Streudiagramm mit Anpassungslinien: QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz	39
Abbildung 15: QTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten QTc-Zeiten	42
Abbildung 16: JTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten JTc-Zeiten	43
Abbildung 17: Streudiagramm mit Anpassungslinie: QT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz	44
Abbildung 18: Streudiagramm mit Anpassungslinie: JT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz	44
Abbildung 19: Streudiagramm mit Anpassungslinien: JTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz	45
Abbildung 20: Streudiagramm mit Anpassungslinien: QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Brustwandableitungen nach Wilson - Positionierung der 6 Elektroden (Haas, Kleideiter, 2018)	12
Tabelle 2: QTc-Werte in den verschiedenen Altersklassen (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006)	16
Tabelle 3: Überblick der QT-Korrektur-Formeln (Borad et al., 2013, Goldenberg, Moss & Zareba, 2006).....	18
Tabelle 4: Auflistung der wichtigsten QT-Zeit-verlängernden Medikamente (Neira et al., 2019, Lindinger, Paul, 2017).....	24
Tabelle 5: Geschlechterverteilung des herzgesunden Studienkollektivs	28
Tabelle 6: deskriptive Statistik Alter, Gewicht, Größe, KOF	28
Tabelle 7: deskriptive Statistik der EKG-Parameter.....	29
Tabelle 8: deskriptive Statistik der verschiedenen QTc-Formeln	29
Tabelle 9: 5. und 95. Perzentil von QTc nach Bazett, Fridericia und Hodges	29
Tabelle 10: Übersichtstabelle über QTc- und JTc-Zeiten mit separater Betrachtung von 4 Herzfrequenzbereichen	30
Tabelle 11: Deskriptive Statistik der verschiedenen JTc-Formeln.....	30
Tabelle 12: Geschlechterverteilung des Patient*innenkollektivs mit Long-QT-Syndrom..	35
Tabelle 13: Deskriptive Statistik von Alter, Gewicht, Größe, KOF und der EKG-Parameter	35
Tabelle 14: Übersichtstabelle über QTc- und JTc-Zeiten mit separater Betrachtung von 3 Herzfrequenzbereichen	36
Tabelle 15: Geschlechterverteilung des Patient*innenkollektivs mit Long-QT-Syndrom..	40
Tabelle 16: deskriptive Statistik von Alter, Gewicht, Größe, KOF und der EKG-Parameter	40
Tabelle 17: deskriptive Statistik der JT- und QT-Zeit sowie der verschiedenen JTc- und QTc-Formeln	41
Tabelle 18: Übersichtstabelle über QTc- und JTc-Zeiten mit separater Betrachtung von 3 Herzfrequenzbereichen	41

1 Einleitung

1.1 Elektrophysiologische Grundlagen

Die Herzaktion setzt sich aus einer zyklischen Abfolge von Systole und Diastole zusammen. In der Systole erfolgt die Ventrikelkontraktion, wobei zwei Drittel des Blutes im Ventrikel, das sogenannte Schlagvolumen von 90 ml, in die Aorta gepumpt werden. (Pape et al., 2019) Anschließend kommt es während der Diastole zur Erschlaffung der Ventrikel, gefolgt von einer Füllungsphase der Ventrikel mit Blut. (Silverthorn, 2009) Um diesen rhythmischen Ablauf und die Erregung des Ventrikelmyokards gewährleisten zu können, müssen die Herzmuskelzellen mittels elektrischer Signale ausgehend vom Sinusknoten koordiniert werden. (Pape et al., 2019) Für das grundlegende Verständnis der elektrischen Erregung werden in diesem Kapitel das Zustandekommen eines Aktionspotentials, sowie die Automatie des Herzens besprochen.

1.1.1 Ruhe- und Herzaktionspotenzial

Die Erregung einer Herzmuskelzelle des Arbeitsmyokards erfolgt an der Zellmembran über die dort vorhandene Potentialdifferenz, welche durch die unterschiedliche intra- und extrazelluläre Ionenverteilung zustande kommt. Dies basiert auf zeit- und potentialabhängigen Permeabilitätsänderungen an der Zellmembran für Na^+ -, K^+ - und Ca^{2+} -Ionen. (Pape et al., 2019, Lindinger, Paul, 2017)

Das sogenannte *Ruhepotential* beruht auf dem Konzentrationsgradienten für Na^+ - und K^+ -Ionen. Während die intrazelluläre K^+ -Konzentration im Vergleich zur extrazellulären 20-40-mal höher ist, weist der extrazelluläre Raum gegenüber dem intrazellulären eine 10-fach höhere Na^+ -Konzentration auf. Sowohl diese Differenz als auch die unter Ruhebedingungen höhere Leitfähigkeit für K^+ -Ionen führen zu einem Ruhepotential von

etwa -90 mV. Dieser Gradient wird über die $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATPase}$ sichergestellt. (Lindinger, Paul, 2017)

Das *Aktionspotential* des Ventrikelmyokards dauert in etwa 300 ms und besteht aus folgenden Phasen: (Abbildung 1)

- Initiationsphase: Erreichen des Schwellenpotenzials
- Phase 0: Depolarisation mit Overshoot
- Phase 1: Frühe schnelle Repolarisation
- Phase 2: Plateauphase
- Phase 3: Repolarisation
- Phase 4: Ruhepotential (Pape et al., 2019)

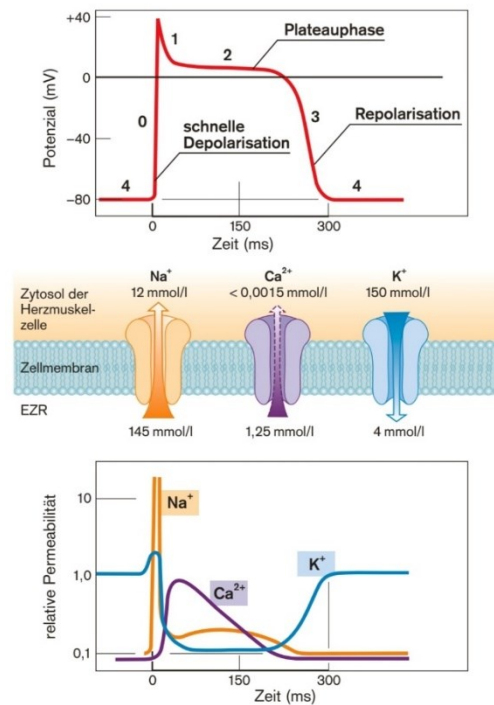


Abbildung 1: Phasen des Aktionspotenzials im Ventrikelmyokard mit den entsprechenden ionalen Veränderungen (Pape et al., 2019)

Die initiale Phase der Depolarisation wird durch einen Reiz hervorgerufen, der in der Regel aus dem Sinusknoten stammt. Es kommt zu einem Kationeneinstrom, welcher die

Zellmembran bis zum Erreichen des Schwellenpotentials auf -70 mV depolarisiert. (Pape et al., 2019, Lindinger, Paul, 2017)

Die rasche Depolarisation in der Phase 0 erfolgt durch den schnellen Einstrom von Natrium-Ionen (I_{Na}) in das Zellinnere nach Aktivierung der Natriumkanäle. (Krahn et al., 2022, Pape et al., 2019) Dies bewirkt eine Potentialumkehr der Membran auf etwa +40 mV, dem sogenannten Overshoot. Nach 1-2 ms werden die Natriumkanäle wieder inaktiviert. (Pape et al., 2019, Lindinger, Paul, 2017)

In der Phase 1 kommt es zur frühen Repolarisation. Der Abbau des überschießenden positiven Potentials passiert nach Inaktivierung der Na^+ -Kanäle über einen Austritt von Kalium-Ionen aus der Zelle. (Silverthorn, 2009)

Das Membranpotential in der Plateauphase (Phase 2) beträgt 0 mV. Dieses entsteht durch einen depolarisierenden und langsamen Ca^{2+} -Ionen-Eintritt in die Zelle mit einem gleichzeitigen repolarisierenden K^+ -Ionen-Austritt. Am Ende dieser Phase kommt es zunehmend zur Schließung der spannungsabhängigen L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle, wohingegen die Kalium-Kanäle vermehrt geöffnet werden. (Pape et al., 2019, Lindinger, Paul, 2017)

In der sogenannten Repolarisationsphase (Phase 3) kommt es nach Inaktivierung der Ca^{2+} -Kanäle zu einem enormen Kalium-Ionen-Austritt aus der Zelle. (Pape et al., 2019) Der Kaliumauswärtsstrom wird in einen schnellen (I_{Kr}) und langsamen (I_{Ks}) Strom unterteilt. Die entsprechenden spannungsgesteuerten Kaliumkanäle bestehen aus einer Alpha-Subunit mit vier homologen Domänen sowie aus einer Beta-Subunit mit regulatorischen Proteinen. (Krahn et al., 2022) Dabei wird das Zellmembranpotential wieder auf -90 mV gesenkt. Somit hat sich in den Herzmuskelzellen das Ruhepotential (Phase 4), welches auf dem oben genannten K^+ - und Na^+ -Konzentrationsgradienten beruht, wieder eingestellt. (Silverthorn, 2009)

Die inaktivierten Natriumkanäle am Ende der Phase 0 (rasche Depolarisation) können nicht einmal bei starken Reizintensitäten zu einer neuen Erregung führen. Dies wird als

absolute Refraktärphase bezeichnet. Ein neues Aktionspotential kann erst in der relativen Refraktärphase bzw. vulnerablen Phase durch eine hohe Reizstärke ausgelöst werden, wenn das Zellmembranpotential kleiner als -50 mV ist. Funktionell hat die längere Dauer der absoluten Refraktärphase zur Folge, dass das Myokard erst nach Abschluss der Kontraktion wieder erneut erregt werden kann. Dadurch werden zu schnelle Neuerregungen vermieden und die Pumpfunktion des Herzens nicht eingeschränkt. Der Herzmuskel ist im Vergleich zum Skelettmuskel daher nicht tetanisierbar. (Pape et al., 2019, Lindinger, Paul, 2017)

Im Oberflächen-EKG werden die Aktionspotentiale der Myokardzellen als Summationsvektor abgebildet. Phase 0 und Phase 1 (Ventrikeldepolarisation) werden als QRS-Komplex dargestellt. Die Plateauphase und Repolarisation, sprich Phase 2 und Phase 3, entsprechen der ST-Strecke und T-Welle und Phase 4, das Ruhemembranpotential, der TQ-Strecke. (Lindinger, Paul, 2017)

1.1.2 Automatie

Zum Reizleitungssystem gehören die Zellen des Sinusknotens, des AV-Knotens, des His-Bündels und des Purkinje-Fasersystems. (Silverthorn, 2009) (siehe Kapitel 1.2) Diese werden als sogenannte Schrittmacherzellen bezeichnet. Im Gegensatz zu den Zellen der Arbeitsmuskulatur sind die Zellen des Reizleitungssystems in der Lage, sich gleich nach der Repolarisation automatisch spontan zu depolarisieren. Dafür verantwortlich ist die fehlende stabilisierende Kaliumleitfähigkeit (K_{ir} -Kanäle) in Phase 4 und zwei verschiedene Ströme. Dazu gehören einerseits der von Na^+ -Ionen getragene Einwärtsstrom I_f , welcher bei einem Schwellenpotential von kleiner als -50 mV ausgelöst wird, und andererseits ein langsamer Ca^{2+} -Einstrom I_{Ca} . Aufgrund der fehlenden raschen Na^+ -Kanäle und dem Strom I_{Ca} erfolgt im Sinusknoten und AV-Knoten der Aufstrich des Aktionspotentials langsamer als im Arbeitsmyokard. Die Repolarisation erfolgt anschließend über den K^+ -Ausstrom I_K . (Pape et al., 2019, Lindinger, Paul, 2017)

1.2 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens

Das Herz besitzt neben den Zellen des Arbeitsmyokards auch spezifische Muskelzellen, sogenannte Schrittmacherzellen, welche das Reizbildungs- und Reizleitungssystem formen. Diese glykogenreicheren und mitochondrienärmeren Zellen sind fähig, sich spontan automatisch zu depolarisieren und verantwortlich für die strukturierte rhythmische Atrien- und Ventrikelkontraktion. (Anderhuber, Pera & Streicher, 2012)

Zum spezifischen Reizleitungssystem zählen der Sinusknoten (Nodus sinuatrialis), der AV-Knoten (Nodus atrioventricularis), das His-Bündel (Fasciculus atrioventricularis), der linke und rechte Tawara-Schenkel sowie das Purkinje-Fasersystem. (Abbildung 2) (Anderhuber, Pera & Streicher, 2012)

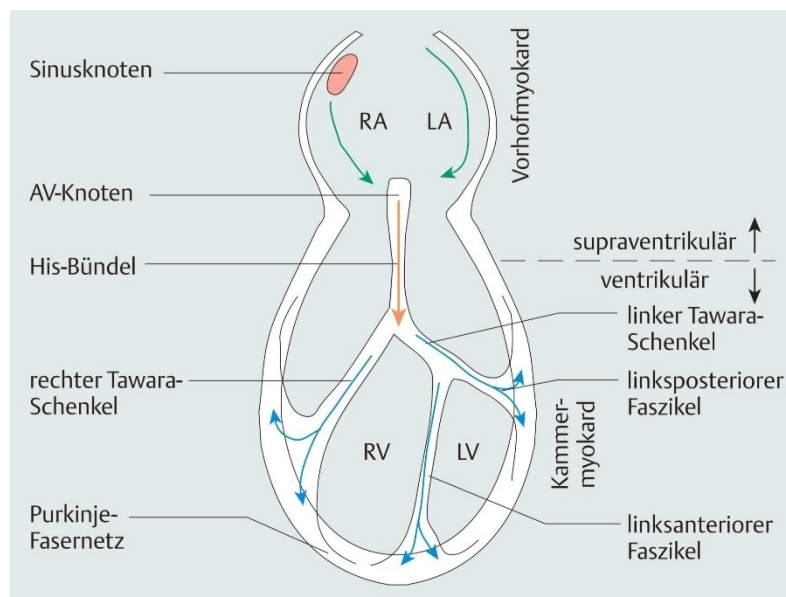


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems des Herzens (Trappe, Schuster, 2017)

Der im Sulcus terminalis subepimyokardial liegende Nodus sinuatrialis, auch Sinusknoten genannt, dient als natürlicher Impulsgenerator und wird als primärer Schrittmacher bezeichnet. Die von ihm gebildete elektrische Erregung wird mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 1,5-1,8 m/s über mehrere internodale Bahnen im Vorhofmyokard auf den AV-Knoten übergeleitet. Sowohl der Sinusknoten als auch der AV-Knoten werden jeweils von der linken und rechten Koronararterie arteriell versorgt. (Lindinger, Paul, 2017)

Der AV-Knoten befindet sich im interatrialen Septum im sogenannten Koch-Dreieck, welches aus Trikuspidalanulus, Öffnung des Sinus coronarius und Todaro-Sehne besteht. (Anderhuber, Pera & Streicher, 2012) Bei Ausfall des Sinusknotens kann er als sekundärer Schrittmacher mit einer Ersatzherzfrequenz von 40-60 Schlägen pro Minute arbeiten. (Pape et al., 2019) Die elektrische Erregung wird mit einer verzögerten Geschwindigkeit von 5-10 cm/s auf das His-Bündel übertragen. Dieser befindet sich subendokardial in der Pars membranacea des Septum interventriculare. Anschließend wird er in den linken und rechten Tawara-Schenkel aufgespalten, die entlang der Pars muscularis zur Herzspitze laufen. Während der rechte Schenkel unverzweigt bleibt, teilt sich der linke in einen linksanterioren und linksposterioren Faszikel. Die elektrischen Impulse werden dabei mit einer Geschwindigkeit von 2-4 m/s auf das Purkinje-Fasersystem übertragen. Hier erfolgt nun der Kontakt mit dem Arbeitsmyokard. Mit der ebenfalls gleich hohen Leitungsgeschwindigkeit von 2-4 m/s kann schlussendlich eine vollständige Erregung des Kammermyokards erreicht werden. Wenn der AV-Knoten ausfällt, kann das Purkinje-Fasersystem als tertiäres Schrittmacherzentrum mit einer Herzfrequenz von etwa 20 Schlägen pro Minute einspringen. (Anderhuber, Pera & Streicher, 2012, Lindinger, Paul, 2017)

1.3 Grundlagen des Elektrokardiogramms

1.3.1 Elektrokardiografische Ableitungen

Die Vektoren der elektrischen Herzerregung werden über die Extremitäten- und Brustwandableitungen auf die Frontal- und Horizontalebene projiziert und anschließend als Potentialdifferenzen im Elektrokardiogramm abgebildet. (Lindinger, Paul, 2017) Ein Standard-Oberflächen-EKG besteht aus 12 Ableitungen, aufgeteilt in sechs Extremitäten- und sechs Brustwandableitungen. (Abbildung 3) (Haas, Kleideiter, 2018)

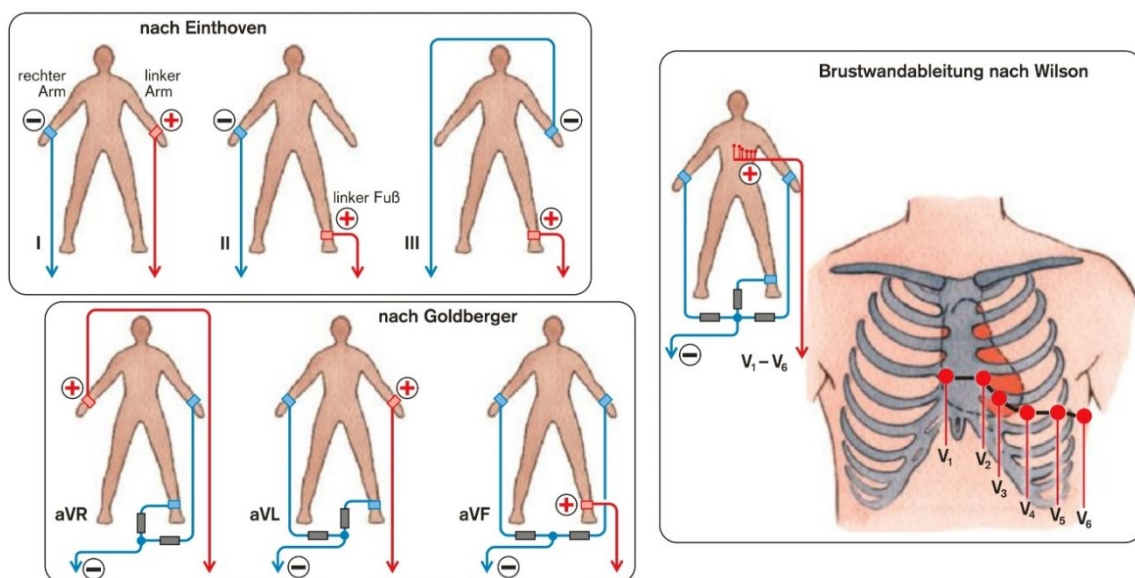


Abbildung 3: Darstellung der Messpunkte der bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven, der unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger sowie der unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson (Pape et al., 2019)

Zu den Extremitätenableitungen zählen die bipolare Extremitätenableitung nach Einthoven (I, II, III) sowie die unipolare Extremitätenableitung nach Goldberger (aVR, aVL, aVF). (Haas, Kleideiter, 2018) Diese bilden den Vektor in der Frontalebene ab. Bipolare Ableitungen sind gekennzeichnet durch die Messung von Potentialdifferenzen zwischen einer positiven und negativen Elektrode, während bei unipolaren eine positive Elektrode gegen eine indifferente geschaltet ist. (Trappe, Schuster, 2017, Lindinger, Paul, 2017)

Die Ableitung I reicht vom rechten Arm (Minuspole) zum linken Arm (Pluspol), Ableitung II vom rechten Arm (Minuspole) zum linken Bein (Pluspol) und Ableitung III vom linken Arm (Minuspole) zum linken Bein (Pluspol). (Pape et al., 2019)

Bei den unipolaren Ableitungen nach Goldberger wird die indifferente Elektrode durch die jeweils nicht verwendeten Extremitätenelektroden gebildet. Die Ableitung aVR besteht aus einer differentiellen Elektrode am rechten Arm und einer indifferenten zwischen linkem Arm und linkem Bein. Die Ableitung aVL wird von einer differentiellen Elektrode am linken Arm sowie einer indifferenten zwischen rechtem Arm und linkem Bein gebildet. Die Ableitung aVF umfasst eine differentielle Elektrode am linken Bein sowie eine indifferente zwischen linkem und rechtem Arm. (Lindinger, Paul, 2017)

Die unipolare Brustwandableitung nach Wilson projiziert die elektrischen Vektoren in der Horizontalebene. (Pape et al., 2019) Dabei werden die drei Extremitätenableitungen zu einer Indifferenzelektrode zusammengesetzt. V1-V2 werden als vordere Brustwandableitung bezeichnet und entsprechen der Ventrikelvorderwand. V3-V4 stellen als mittlere Ableitung die Vorderwand des linken Ventrikels sowie den Ansatz des Kammerseptums dar. Die tiefe Seitenwand des linken Ventrikels bis zur Herzspitze wird über V5-V6 als seitliche Brustwandableitung abgebildet. Die Platzierung der sechs differentiellen Elektroden wird in der nachstehenden Tabelle 1 dargestellt. (Trappe, Schuster, 2017, Lindinger, Paul, 2017)

Elektrode	Positionierung
V1	4. ICR rechts parasternal
V2	4. ICR links parasternal
V3	zwischen V2 und V4
V4	5. ICR in der Medioklavikularlinie links
V5	5. ICR in der vorderen Axillarlinie
V6	5. ICR in der mittleren Axillarlinie

Tabelle 1: Brustwandableitungen nach Wilson - Positionierung der 6 Elektroden (Haas, Kleideiter, 2018)

1.3.2 Bedeutung der einzelnen EKG-Zacken

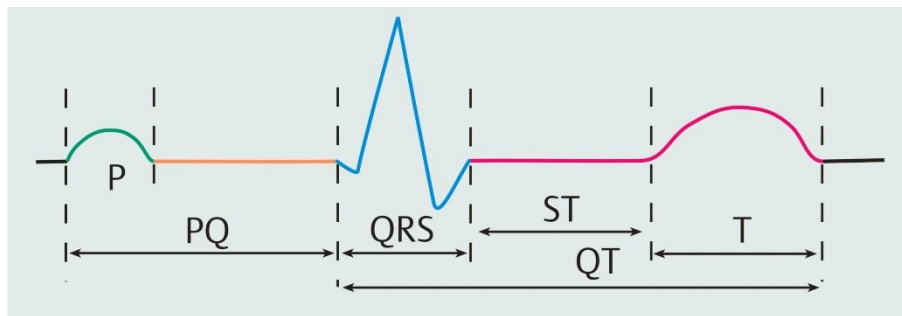


Abbildung 4: Nomenklatur der Abschnitte im Oberflächen-Elektrokardiogramm (Trappe, Schuster, 2017)

P-Welle

Die P-Welle zeigt sich im Oberflächen-EKG als halbrunde konvexbogige Welle und spiegelt die Ausbreitung der Erregung in beiden Vorhöfen wider. Zuerst erfolgt die Erregung über das rechte Atrium, nach etwa 50 ms folgt das linke Atrium. Eine Dauer von 50-100 ms sowie eine Amplitude von 0,3 mV sind in jedem Lebensalter normal. (Trappe, Schuster, 2017, Lindinger, Paul, 2017) Wird das rechte Atrium vermehrt belastet, kommt es zu einer Steigerung der P-Wellenhöhe auf über 0,3 mV. Dies wird als P dextroatriale bezeichnet. Einem P sinistroatriale, eine doppelgipflige P-Welle mit einer Dauer von über 90 ms, liegt eine Belastung des linken Atriums zugrunde. (Haas, Kleideiter, 2018) Kommt es zu einer Mischung beider Arten, spricht man von einem P biatriale. Normalerweise ist die P-Welle positiv. Nur in der Ableitung V1 sowie in einer anderen Extremitätenableitung, bei der der QRS-Komplex ebenfalls negativ ist, gilt eine negative P-Welle als physiologisch. (Trappe, Schuster, 2017, Lindinger, Paul, 2017)

PQ-Intervall

Das PQ-Intervall oder die PQ-Zeit umfasst die Erregung der beiden Atrien, des AV-Knotens sowie des His-Bündels, sprich die atrioventrikuläre Überleitung. Sie wird vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn des QRS-Komplexes gemessen und dauert in der Regel 120–200 ms, wobei sie bei höheren Herzfrequenzen kürzer ist und bei niedrigen länger. Bei einer PQ-Zeit von über 200 ms spricht man aufgrund einer Überleitungsstörung

im AV-Knoten von einem AV-Block I°. Der AV-Block II° ist durch eine partielle Leitungsstörung gekennzeichnet, der AV-Block III° durch eine komplette. (Trappe, Schuster, 2017, Lindinger, Paul, 2017)

Ursachen für ein verkürztes PQ-Intervall auf unter 120 ms sind beispielsweise ein AV-Knoten mit erhöhter Leitungsgeschwindigkeit, ein aberrantes Erregungsleitungs-bündel (z.B. James-Bündel), sowie ein akzessorisches muskuläres Leitungs-bündel (Kent-Bündel). Letzteres führt durch Umgehung des AV-Knotens zu einer frühzeitigen Ventrikeldepolarisation (Präexzitation). Im Oberflächen-EKG wird dies als sogenannte Delta-Welle zu Beginn des QRS-Komplexes dargestellt. Die beschriebene Herzrhythmusstörung wird als Wolff-Parkinson-White-Syndrom bezeichnet und im Kapitel 1.4.2 genauer behandelt. (Trappe, Schuster, 2017)

Q-Zacke

Die Q-Zacke im EKG repräsentiert die initiale Kammererregung ausgehend vom Ventrikelseptum und den Papillarmuskeln. Die spitze, negative Zacke hat eine Dauer von <30 ms und sollte nicht tiefer als ein Viertel der entsprechenden R-Zacke liegen. Pathologische Q-Zacken treten bei Myokardinfarkten der Hinter-, Lateral- und Vorderwand auf sowie bei hypertropher Kardiomyopathie. (Trappe, Schuster, 2017, Lindinger, Paul, 2017)

QRS-Komplex

Die intraventrikuläre Erregungsausbreitung der beiden Ventrikel wird als QRS-Komplex dargestellt, dessen Dauer maximal 100 ms beträgt. Die R-Zacke wird als erster positiver spitzer Amplitudenausschlag im EKG in den Brustwandableitungen von V2-V5 immer höher. Gleichzeitig sinkt die Amplitude der spitzen S-Zacke in denselben Ableitungen. Genau die Brustwandableitung, bei der die R-Zacke die S-Zacke in der Höhe überholt, bezeichnet man als R/S Umschlagzone (meist V3/V4). (Trappe, Schuster, 2017, Lindinger, Paul, 2017)

Sind die Amplituden der QRS-Komplexe in den Extremitätenableitungen kleiner als 0,5 mV, könnte ein Myokardschaden, ein Perikarderguss oder Adipositas dahinterstecken. (Lindinger, Paul, 2017)

J-Punkt / JT-Strecke

Der J-Punkt wird im Oberflächen-EKG als Übergang der S-Zacke in die ST-Strecke definiert. (Haas, Kleideiter, 2018) Die diagnostische Bedeutung des J-Punktes liegt in der Beurteilung der ST-Strecken-Senkung sowie bei der Messung der JT-Zeit beim WPW-Syndrom. Im Kindes- und Jugendalter wird eine JT-Zeit von 320 ± 20 ms als normal gewertet. (Lindinger, Paul, 2017)

ST-Strecke

Die ST-Strecke reicht vom J-Punkt bis zum Anfang der T-Welle und ist durch eine annähernd isoelektrische Linie mit einer leichten Steigung zur T-Welle gekennzeichnet. Sie stellt den Start der Erregungsrückbildung in den beiden Ventrikeln dar. (Lindinger, Paul, 2017) Zu den Pathologien dieser Strecke gehören einerseits die ST-Strecken-Senkungen, welche auf einen subendokardialen Myokardschaden hindeuten können und andererseits die ST-Strecken-Hebungen aufgrund eines akuten Myokardinfarktes oder einer Perikarditis. (Haas, Kleideiter, 2018)

T-Welle

Die Endphase der Repolarisation der beiden Ventrikel wird als T-Welle abgebildet. Sie ist halbrund, glatt und hat eine Höhe von etwa ein Viertel der vorangegangenen R-Zacke. Normalerweise ist sie positiv, nur in V1 sowie bei einem angrenzenden großteils negativen QRS-Komplex ist eine negative T-Welle als physiologisch zu betrachten. (Trappe, Schuster, 2017)

Zeltförmige spitze T-Wellen findet man bei einem frischen Myokardinfarkt als sogenanntes „Erstickungs-T“, bei manchen Long-QT-Syndromen oder bei einer Hyperkaliämie von über 7 mmol/l. Eine weitere typische Pathologie ist die T-Wellen-Abflachung. Diese tritt beispielsweise bei einer Hypokaliämie, Perikarditis, Myokarditis oder einer Tachykardie auf. (Lindinger, Paul, 2017) Ein hoher vegetativer Tonus sowie eine niedrige Herzfrequenz führen zu überhöhten T-Wellen. Charakteristisch für das Long-QT-Syndrom sind wechselnde positive und negative T-Wellen. (Haas, Kleideiter, 2018)

QT-Intervall

Im Oberflächen-EKG umfasst das QT-Intervall den Start der Q-Zacke bis zum Abschluss der T-Welle und spiegelt somit die intraventrikuläre De- und Repolarisation wider. (De Smet et al., 2022) Die Messung sollte dabei in den Ableitungen II und V5 erfolgen, alternativ in V2 oder V3. (Krahn et al., 2022) Die QT-Zeit ist frequenzabhängig, d.h. dass sie bei hohen Frequenzen kürzer ist und bei niedrigen länger. Daher existieren mehrere frequenzkorrigierende Formeln zur Errechnung der sogenannten QTc-Zeit. (Luo et al., 2004) Dabei steht c für „corrected for heart rate“. Diese kann im Gegensatz zur QT-Zeit zum Vergleich der Patient*innen untereinander herangezogen werden. (Lindinger, Paul, 2017)

Im Erwachsenenalter hat sich im klinischen Alltag die Formel von Bazett zur Berechnung der QTc-Zeit bewährt. (Luo et al., 2004) Bei pädiatrischen Patient*innen ist die Datenlage zur richtigen Anwendung der Korrektur-Formeln noch nicht eindeutig. (De Smet et al., 2022) Im Kapitel 1.3.3 wird genauer auf diese Formeln und deren Berechnung eingegangen.

Bei Neugeborenen ist eine QTc-Zeit von 397 ± 15 ms in der ersten Lebenswoche als normal zu betrachten. Im zweiten Monat erfolgt eine Steigerung der physiologischen QTc-Zeit auf 409 ± 15 ms, welche sich bis zum 6. Lebensmonat schrittweise wieder normalisiert. (De Smet et al., 2022, Lindinger, Paul, 2017)

Für die Ermittlung einer QTc-Zeit-Verlängerung wurde mittels Bazett-Formel folgende Klassifikation zur QTc-Dauer festgelegt: (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006)

Klassen	1-15 Jahre	Männer >15 Jahre	Frauen >15 Jahre
Normal	<440 ms	<430 ms	<450 ms
Grenzwertig	440-460 ms	430-450 ms	450-470 ms
Verlängert	>460 ms	>450 ms	>470

Tabelle 2: QTc-Werte in den verschiedenen Altersklassen (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006)

Setzt man die obere Schwelle der Bazett-korrigierten QTc-Zeit auf 440 ms, würde bei 30% der eigentlich normalen EKGs fälschlicherweise eine verlängerte QTc-Zeit festgestellt werden. Bei einem oberen Grenzwert von 460 ms würden noch 10% der unauffälligen EKGs mit einer abnormalen QTc-Zeit fehldiagnostiziert werden. Währenddessen kommt es bei der Verwendung der Formeln von Fridericia, Framingham und Hodges zu einer Fehlerquote von nur weniger als 2%. (Luo et al., 2004)

Die häufigste Ursache für eine verlängerte QT-Zeit ist das sogenannte Long-QT-Syndrom, das angeboren oder erworben sein kann. (Lindinger, Paul, 2017) Bei der erworbenen Form spielen beispielsweise eine Hypokalziämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie oder Hypothermie eine Rolle. Des Weiteren können bestimmte Arzneimittel ebenfalls einen Risikofaktor darstellen, indem sie durch Einwirkung auf den gleichrichtenden Kalium-Strom I_{Kr} zu einer Torsades-de-Pointes-Tachykardie führen können. (De Smet et al., 2022) Im Kapitel 1.4.1 wird genauer auf die verschiedenen Formen des Long-QT-Syndroms eingegangen. Demgegenüber findet sich ein verkürztes QT-Intervall etwa beim Short-QT-Syndrom sowie bei Elektrolytstörungen wie Hyperkalziämie und Hyperkaliämie. (Lindinger, Paul, 2017)

1.3.3 Die verschiedenen QTc-Formeln und deren Problematik

Bei Kindern und Jugendlichen hat die exakte QT-Zeit-Messung einen hohen Stellenwert, da das angeborene und erworbene Long-QT-Syndrom sowohl eine lebensgefährliche Torsade-de-Pointes-Tachykardie als auch den plötzlichen Herztod („Sudden Infant Death Syndrome“) hervorrufen können. (De Smet et al., 2022) Wie im Kapitel 1.3.2 bereits beschrieben, ist die QT-Dauer vom RR-Abstand abhängig, weshalb mehrere Formeln zur Korrektur der Repolarisationsdauer in Verwendung sind. Diese vergleichen die gemessene QT-Zeit mit dem zu erwartenden Wert bei einer Herzfrequenz von 60. Vorausgesetzt wird dabei ein regelmäßiger Sinusrhythmus. (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006)

Name	Formel
Bazett	$QTc = QT / RR^{1/2}$
Fridericia	$QTc = QT / RR^{1/3}$
Framingham	$QTc = QT + 0,154 * (1000 - RR)$
Hodges	$QTc = QT + 1,75 * (HF - 60)$
Rautaharju Männer u. Frauen <15 Jahre und >50 Jahre Männer 15 bis 50 Jahre	$QTI = \frac{QT[HF + 100]}{656}$ $QTI = \frac{100 * QT}{\frac{656}{1 + 0,01 * HF} + 0,4 - 25}$
Ashman Männer Frauen	$QT = KI * \log(10 * [RR + K2])$ K2 = 0,07 und K1 = 0,380 K2 = 0,07 und K1 = 0,390
Mayeda	$QTc = QTc_{Fridericia} * RR^{-0,274}$

Tabelle 3: Überblick der QT-Korrektur-Formeln (Borad et al., 2013, Goldenberg, Moss & Zareba, 2006)

Die vorliegenden Formeln (Tabelle 3) werden in exponentielle, lineare und logarithmische Formeln eingeteilt. Zu den exponentiellen zählen die Formel von Fridericia sowie die von Bazett, wobei letztere sich heutzutage bei Erwachsenen für die QTc-Berechnung standardmäßig durchgesetzt hat. (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006) Bei der Bazett-Formel ist jedoch zu beachten, dass diese bei besonders hohen und niedrigen Herzfrequenzen stark über- und unterkorrigiert. (Phan et al., 2015) Bei Kleinkindern und Jugendlichen wird derzeit ebenso die Bazett-Formel überwiegend eingesetzt, trotz der Überkorrektur bei physiologisch hohen Herzfrequenzen in diesem jungen Alter. (Andršová et al., 2020)

Die Formel von Fridericia kann bei hohen Herzfrequenzen adäquat eingesetzt werden, jedoch ist sie bei Bradykardien nur beschränkt anwendbar. Lineare Formeln wie die von

Framingham, Hodges oder Rautaharju liefern im niedrigen, normalen und hohen Herzfrequenz-Bereich in der Regel gleichmäßige Korrektur-Ergebnisse ab. Die logarithmische Formel von Ashman berechnet bei langsamen Frequenzen zu niedrige QTc-Werte. (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006)

Generell ist jedoch zu sagen, dass bei allen der genannten Korrektur-Formeln bei einer Herzfrequenz von 60-90 Schlägen pro Minute sehr ähnliche QTc-Werte zu erwarten sind. (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006) Welche der verfügbaren Formeln zur QTc-Berechnung jedoch für Neugeborene und Kinder mit höheren Herzfrequenzen am besten anzuwenden ist, ist noch ungeklärt. Grund dafür sind einerseits die hämodynamischen Veränderungen beim Heranreifen des Kleinkindes, wie der Verschluss des Ductus arteriosus und des Foramen ovale, und andererseits die uneinheitliche Datenlage zu den QTc-Normwerten im jungen Alter. Weitere Faktoren, die die QTc-Dauer erhöhen, sind unter anderem die therapeutische Hypothermie zur Neuroprotektion bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie, Hypokalziämie, die non-REM-Schlafphase und Medikamente wie beispielsweise Domperidon und Cisapride. (De Smet et al., 2022)

1.4 Pädiatrische Herzrhythmusstörungen

1.4.1 Long-QT-Syndrom

Das Long-QT-Syndrom (LQTS) ist gekennzeichnet durch eine verlängerte QT-Zeit im Oberflächen-EKG und gliedert sich in eine angeborene sowie exogen erworbene Form. (Shah, Park & Alweis, 2019) Die Prävalenz liegt bei etwa 1:2.000, wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind als Männer. Das LQTS ist eine häufige Ursache für den plötzlichen Herztod bei pädiatrischen Patient*innen (5-10%) und für einen unerklärlichen reanimationspflichtigen Kreislaufstillstand (15%). (Krahn et al., 2022) Manche Patient*innen mit einem verlängerten QT-Intervall weisen keinerlei Symptome auf und werden als reine „QT-Zeit-Verlängerung“ zusammengefasst. (Trappe, Schuster, 2017) Viele andere jedoch sind, bedingt durch das Long-QT-Syndrom, von Palpitationen und (Prä)-Synkopen betroffen oder erleiden sogar einen reanimationspflichtigen akuten Kreislaufstillstand. (Roden, 2008) Besonders gefährliche Komplikationen beim LQTS sind der Tod durch eine Torsade-de-Pointes-Tachykardie oder das Kammerflimmern. (De Smet et al., 2022) Das Risiko für Synkopen, Kreislaufstillstand und plötzlichen Herztod ist im Kindesalter am höchsten. Männliche Kinder unter 13 Jahren sind zwei- bis dreifach häufiger davon betroffen als weibliche Kinder. Je länger das QTc-Intervall im Oberflächen-EKG, desto häufiger treten die genannten schwerwiegenden kardialen Ereignisse ein. (Krahn et al., 2022) Während der Schwangerschaft ist das Risiko erniedrigt, in der Postpartum-Periode vergleichsweise um das 2,7fache erhöht. Seelische und körperliche Belastungen spielen dabei ebenfalls eine große Rolle. (Roden, 2008) Zu den häufigsten Differentialdiagnosen des Long-QT-Syndroms zählen die vasovagale Synkope, die hypertrophe Kardiomyopathie sowie die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie. (Roden, 2008) Bei Patient*innen mit LQTS-Verdacht sollte immer eine Echokardiographie durchgeführt werden, um strukturelle Herzerkrankungen auszuschließen. (Krahn et al., 2022) Um eine stattgefundene Synkope nicht mit einem epileptischen Anfall zu verwechseln, sollte in der Anamnese nach dem Auftreten einer Aura, Harninkontinenz oder Zungenbiss gefragt werden. (Shah, Park & Alweis, 2019)

Torsades-de-Pointes-Tachykardie

Die häufigste Ursache für Synkopen im Rahmen eines LQTS ist die Torsades-de-Pointes-Tachykardie, eine polymorphe ventrikuläre Tachykardie. (Roden, 2008) Diese ist im Oberflächen-EKG gekennzeichnet durch ein undulierendes Verhalten der QRS-Abschnitte um die isoelektrische Linie mit Veränderung der Amplitude bei jedem zweiten Schlag. Zu den Risikofaktoren zählen sehr lange QT-Zeiten, adrenerge Stimulation und abwechselnd lange und kurze RR-Intervalle hintereinander. (Lindinger, Paul, 2017)

Die Therapie einer akuten Torsades-de-Pointes-Tachykardie erfolgt primär über eine Defibrillation. Des Weiteren werden Betablocker, Magnesiumsulfat, Lidocain und bei bradykarder Ursache Isoprenalin medikamentös angewendet. (Lindinger, Paul, 2017)

1.4.1.1 Angeborenes Long-QT-Syndrom

Beim angeborenen LQTS basiert die QT-Zeit-Verlängerung und die damit verbundene Symptomatik auf mutationsbedingten Kanalopathien. Davon betroffen sind entweder Gene, die für Kaliumkanäle (KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNQ1) oder Natriumkanäle (SCN5A) codieren. In Folge kommt es durch eine Störung der Repolarisation zu einer Verlängerung des kardialen Aktionspotentials und somit zu einem verlängerten QT-Intervall. (Wilde, Amin & Postema, 2022)

Diagnostik

Neben dem Ruhe-EKG existieren zur erweiterten Diagnostik des LQTS bestimmte Provokationsmanöver. Dazu gehören unter anderem Belastungstests mit einem Laufband oder einer Fahrrad-Ergometrie. Dabei werden zur Erkennung eines LQTS die Anpassung der Repolarisation und die Morphologie der T-Welle bei Anstieg und Abfall der Herzfrequenz evaluiert. Ein QT-Intervall von über 445 ms in der vierten Erholungsminute ist zur Diagnostik eines LQTS mit einer 90-prozentigen Spezifität und Sensibilität verbunden. Bei pädiatrischen Patient*innen liegt der diagnostische Grenzwert bei über 460 ms in der siebten Erholungsminute. (Krahn et al., 2022) Auch wenn das LQTS durch ein Ruhe- und Belastungs-EKG bereits eindeutig diagnostiziert werden kann, ist eine

zusätzliche genetische Testung der betroffenen Patient*innen von Bedeutung. Je nach betroffenem Gen ändert sich die Prognose, und die Therapie wird entsprechend angepasst. (Roden, 2008) Des Weiteren wird die Gentestung bei Familienmitgliedern ersten Grades von Patient*innen mit einer bekannten Genmutation empfohlen. Bei den Verwandten könnte es sich auch um asymptotische Mutationsträger*innen handeln, welche dementsprechend bestimmte Vorsichtsmaßnahmen (keine QT-Zeit-verlängernden Medikamente) einhalten sollten. (Wallace et al., 2019)

Genotypen

Die drei häufigsten der insgesamt 17 genetischen Subtypen des angeborenen Long-QT-Syndroms sind das sogenannte LQT1, LQT2 und das LQT3. (Vătăşescu, Deaconu et al., 2024) Dabei machen das LQT1 und das LQT2 etwa 80% aller kongenitalen Long-QT-Syndrome aus. (Krahn et al., 2022)

Beim LQT1 ist das Gen *KCNQ1* von einer Loss-of-Function-Mutation betroffen und führt zu einem verminderten repolarisierenden Kaliumstrom I_{Ks} . (Wilde, Amin & Postema, 2022) Typische Auslöser für eine Synkope oder einen plötzlichen Herztod bei dieser Form sind psychischer Stress sowie sportliche Aktivitäten wie Schwimmen oder Tauchen. Wird die Mutation von beiden Eltern an das Kind vererbt, spricht man vom sogenannten Jervell-Lange-Nielsen Syndrom. Bei dieser seltenen Erkrankung kommt es zu erheblich verlängerten QT-Intervallen und einer angeborenen Innenohrschwerhörigkeit. (Roden, 2008)

Das LQT2 ist gekennzeichnet durch eine Loss-of-Function-Mutation im Gen *KCNH2* und reduziert den schnellen repolarisierenden Kaliumstrom I_{Kr} . Synkopen und plötzlicher Herztod können dabei durch laute Geräusche wie Wecker, Stress, aber auch in Ruhe ausgelöst werden. (Krahn et al., 2022, Roden, 2008)

Das mutierte *SCN5A*-Gen (Gain-of-Function-Mutation) beim LQT3 führt durch eine verzögerte Repolarisation zu einem längeren Natriumeinstrom und QT-Intervall. Bei diesem Subtyp können kardiale Arrhythmien besonders in Ruhe und während dem Schlaf auftreten. (Wallace et al., 2019)

Die Morphologie der T-Wellen unterscheidet sich typischerweise zwischen den drei genannten Genotypen des angeborenen Long-QT-Syndroms. Dabei erscheint die T-Welle beim LQT1 normal rund und verspätet, beim LQT2 zweigeteilt und beim LQT3 spitz und verspätet. (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006)

Therapie

Therapiert wird das angeborene LQTS mittels Betablocker, implantierbarem Kardioverter-Defibrillator, einer kardialen Sympathektomie links sowie einer Lebensstil-Veränderung. (Krahn et al., 2022) Als Betablocker werden üblicherweise Nadolol sowie Propranolol verabreicht. (Wilde, Amin & Postema, 2022) Alternativ können auch Metoprolol oder Bisoprolol eingesetzt werden. (Krahn et al., 2022) Bei LQT3-Patient*innen verkürzt die Gabe von Mexiletin in Kombination mit Propranolol die Länge der QT-Zeit. Personen mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod (QTc-Zeit > 500 ms, Überlebende eines Herzstillstandes, Synkopen trotz Betablocker-Einnahme) wird die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) empfohlen. (Galić et al., 2021)

Die kardiale Sympathektomie links wird bei Patient*innen durchgeführt, bei denen die medikamentöse Therapie entweder nicht vertragen wird oder nicht ausreichend anschlägt. Die sympathische Denervation kann bei allen 3 Subtypen (LQT1, LQT2, LQT3) angewendet werden, wobei sie besonders bei LQT1-Betroffenen gute Erfolge liefert. (Wilde, Amin & Postema, 2022)

Patient*innen mit niedrigem Risiko, sprich asymptotische Mutationsträger*innen mit einer normalen QT-Zeit, bedürfen keiner Therapie. Sie sollten lediglich auf QT-Zeitverlängernde Medikamente und Leistungssport verzichten. (Roden, 2008) Des Weiteren sollten wegen der hohen Anstrengung Schwimmen und andere Wassersportarten vermieden werden. (Shah, Park & Alweis, 2019)

1.4.1.2 Erworbenes Long-QT-Syndrom

Neben der angeborenen Form des LQTS können exogen erworbene Faktoren ebenso eine QT-Zeit-Verlängerung und eine Torsades-de-Pointes-Tachykardie auslösen. Zu den Ursachen des erworbenen Long-QT-Syndroms zählen unter anderem QT-Zeit-verlängernde Medikamente (siehe Tabelle 4) durch Interaktionen mit dem schnellen Kaliumausstrom I_{Kr} und Elektrolytentgleisungen wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie. (Neira et al., 2019) Des Weiteren spielen bei der erworbenen Form diverse Erkrankungen ebenso eine große Rolle. Dazu gehören etwa die Hypothyreose, erhöhter Hirndruck, AV-Block Grad 3, Myokarditis und Myokardischämien. (Lindinger, Paul, 2017)

Wirkstoffgruppe	Substanz
Antiarrhythmika	Chinidin, Procainamid, Flecainid, Ibutilid, Amiodaron, Sotalol
Antibiotika	Makrolide, Flurorchinolone
Antidepressiva	Serotonin-Antagonisten, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Lithium
Neuroleptika	Phenotiazin, Haloperidol, Clozapin, Risperidon
Katecholamine	Dopamin, Epinephrin, Dobutamin
Andere	Domperidon, Ondansetron, Methadon, Loratadin, Diphenhydramin

Tabelle 4: Auflistung der wichtigsten QT-Zeit-verlängernden Medikamente (Neira et al., 2019, Lindinger, Paul, 2017)

1.4.2 WPW-Syndrom

Das Wolff-Parkinson-White-Syndrom ist als Präexzitationssyndrom die häufigste supraventrikuläre Tachykardie bei Kindern und Jugendlichen. Es ist gekennzeichnet durch eine akzessorische Leitungsbahn, dem sogenannten Kent-Bündel, welches sich zwischen Atrium- und Ventrikelmyokard befindet. (Gortner, Meyer & Bartmann, 2018) Grund dafür ist die embryologische Fehlentwicklung der Anuli fibrosi im Bereich der AV-Klappen durch eine fehlende Trennung von Vorhof und Kammer. Im Kindesalter gibt es bei dieser Herzrhythmusstörung keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Selten ist das WPW-Syndrom mit angeborenen Herzfehlern wie Ebstein Anomalie, Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt oder Transposition der großen Gefäße assoziiert, wobei bei den meisten Patient*innen eine normale Anatomie des Herzens vorliegt. Das WPW-Syndrom kann asymptomatisch verlaufen oder sich über Palpitationen, Synkopen, Vorhofflimmern bis hin zum Kammerflimmern und plötzlichen Herztod äußern. (Vătăşescu, Paja et al., 2024)

Zu den EKG-Kriterien gehören die Delta-Welle durch die Präexzitation, der dadurch verbreiterte QRS-Komplex und die verkürzte PQ-Zeit. (El Hamriti et al., 2023) Bedingt durch den breiten QRS-Komplex kommt es beim WPW-Syndrom zur Messung von falsch hohen QT-Zeiten. Um diese Problematik zu umgehen, sollte bei Patient*innen mit WPW-Syndrom zur besseren Darstellung der Ventrikelrepolarisation die sogenannte JT-Zeit gemessen werden. Des Weiteren ist bei Patient*innen mit einem breiten QRS-Komplex eine verlängerte JT-Zeit, verglichen mit einer verlängerten QT-Zeit, mit einem höheren Risiko für plötzlichen Herztod verbunden. (Zulqarnain et al., 2015, Fujita et al., 2024)

Um den plötzlichen Herztod bedingt durch das WPW-Syndrom zu verhindern, sollte die akzessorische Leitungsbahn über einen Katheter ablatiert werden. Dieser Eingriff zeichnet sich durch eine hohe Erfolgsrate aus und wird auch bei asymptomatischen Patient*innen mit WPW-Syndrom empfohlen. (Vătăşescu, Paja et al., 2024)

2 Material und Methoden

2.1 Patient*innenkollektiv

Das Patient*innenkollektiv der retrospektiven Studie umfasst 200 Kinder und Jugendliche, welche auf der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie am LKH-Univ. Klinikum Graz zwischen 2013 und 2023 stationär oder ambulant eine routinemäßige EKG-Untersuchung erhalten haben. Bei den Studienteilnehmer*innen handelt es sich ausschließlich um männliche und weibliche Kinder von Neugeborenen bis zum 18. Lebensjahr, welche herzgesund sind oder unter einem bereits diagnostizierten Long-QT- oder WPW-Syndrom leiden. Die Studienpopulation besteht aus 97 weiblichen und 103 männlichen Patient*innen.

Ein*e Patient*in wird nur in das herzgesunde Studienkollektiv miteingeschlossen, wenn alle EKG-Parameter im Normbereich liegen. Es wurden schlussendlich 100 herzgesunde Patient*innen erhoben. In die beiden Vergleichsgruppen wurden 50 Kinder und Jugendliche mit bekanntem Long-QT-Syndrom sowie 50 mit bekanntem WPW-Syndrom eingeschlossen.

2.2 Datensammlung

Die Auswertung der Daten erfolgte pseudonymisiert und wurde in einer Excel-Tabelle festgehalten. Bei den 200 Studienteilnehmer*innen wurden retrospektiv zum Untersuchungszeitpunkt das Alter in Jahren, das Geschlecht, die Größe in cm, das Gewicht in kg und die Körperoberfläche in m^2 erfasst. Bei den 200 EKGs wurden jeweils die Herzfrequenz, PQ-Zeit, P-Welle, QRS-Zeit, QT-Zeit und JT-Zeit manuell mit einem EKG-Lineal ausgemessen. Der RR-Abstand, die QTc-Zeiten sowie JTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia, Hodges, Framingham, Goto, Mayeda, Rautarhaju-a, Kawataki und Wernicke wurden anhand von den jeweiligen Formeln in der Excel-Tabelle berechnet.

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Microsoft Excel Version 2409 verwaltet. Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 29 durchgeführt. Die Analyse erfolgte für alle drei Gruppen (Gesunde, Long-QT- und WPW-Syndrom) mittels deskriptiver Statistik der EKG-Parameter. Zur Gegenüberstellung der QTc- sowie JTc-Zeiten nach Hodges, Bazett und Fridericia wurden Streudiagramme und Verteilungskurven basierend auf Histogrammen erstellt.

2.4 Ethikvotum

Unter Berücksichtigung der ethischen Vorgaben und Richtlinien wurde diese Studie (EK-Nummer 35-395 ex 22/23) von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt. Laut Ethikkommission besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form. Das Votum berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüfer*innen für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Die Parameter wurden im Rahmen einer routinemäßigen EKG-Untersuchung in der pädiatrischen Kardiologie retrospektiv erhoben. Diese Untersuchung stellt bei Kindern eine schonende, nicht-invasive und leicht reproduzierbare Messmethode dar, die mit einem nur geringen Zeitaufwand und ohne Risiko für die Patient*innen verbunden ist. Die eingeschlossenen Patient*innen hatten keinen direkten Nutzen von der Studie. Alle Patient*innen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert. Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle bzw. in einem SPSS-Datenblatt auf einem Computer mit Zugriffsbeschränkung gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten.

3 Ergebnisse

3.1 Herzgesunde Patient*innen

In der herzgesunden Studienpopulation wurden 50 männliche und 50 weibliche pädiatrische Patient*innen untersucht (Tabelle 5). Die deskriptive Statistik des Alters, des Gewichts, der Größe und der Körperoberfläche kann aus der Tabelle 6 entnommen werden. Im Mittel betrug das Alter 8,2 Jahre, das Gewicht 34,5 kg, die Größe 128,7 cm und die Körperoberfläche 1,09 m².

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
m	50	50,0	50,0	50,0
w	50	50,0	50,0	100,0
Gesamt	100	100,0	100,0	

Tabelle 5: Geschlechterverteilung des herzgesunden Studienkollektivs

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
Alter in Jahren	100	8,20	5,25	,01	8,00	18,00
Gewicht (kg)	100	34,50	21,89	2,58	29,55	92,00
Größe (cm)	100	128,7	37,1	45,0	131,1	186,0
KOF (m ²)	100	1,09	,50	,18	1,03	2,18

Tabelle 6: deskriptive Statistik Alter, Gewicht, Größe, KOF

In den folgenden zwei Tabellen (7, 8) ist die deskriptive Statistik der EKG-Parameter Herzfrequenz, P-Welle, PR-Intervall, QRS-Komplex, QT-Intervall und QTc-Zeiten ersichtlich. Tabelle 8 veranschaulicht dabei die unterschiedlichen QTc-Zeiten je nach Formel. Die durchschnittliche Dauer des QT-Intervalls betrug 342 ms und der Median 350 ms. Die QTc-Zeit nach Bazett, welche als Goldstandard derzeit verwendet wird, zeigte dabei den zweithöchsten Mittelwert aller berechneten QTc-Zeiten. Das höchste Mittel wies die QTc-Zeit nach Mayeda mit 437,71 ms auf, das niedrigste die QTc-Zeit nach Kawataki mit 377,86 ms.

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
HF (bpm)	100	94	27	60	84	180
R-R (ms)	100	680,9	161,7	333,3	714,3	1000,0
R-R/1000 (ms)	100	,681	,162	,333	,714	1,000
P-Welle	100	75	13	50	80	100
PR-Intervall	100	118	20	80	120	180
QRS-Komplex	100	85	12	60	85	110

Tabelle 7: deskriptive Statistik der EKG-Parameter

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
QT-Intervall	100	342	40	250	350	420
QTc_Bazett	100	418,84	22,27	346,11	421,25	458,26
QTc_Fridericia	100	390,34	21,74	309,87	391,83	435,58
QTc_Hodges	100	402,00	20,60	346,25	404,50	460,00
QTc_Framingham	100	391,38	20,63	323,65	391,42	436,09
QTc_Goto	100	392,09	21,37	312,08	393,16	436,10
QTc_Mayeda	100	437,71	29,72	370,34	434,58	506,34
QTc_Rautarhaju	100	401,91	20,26	326,39	404,72	436,33
QTc_Kawataki	100	377,86	25,39	294,16	380,65	431,75

Tabelle 8: deskriptive Statistik der verschiedenen QTc-Formeln

Das 5. und 95. Perzentil lag bei der QTc-Zeit nach Bazett am höchsten mit 381,99 ms und 453,01 ms im Gegensatz zur QTc-Zeit nach Fridericia und Hodges. (Tabelle 9)

	Perzentil 05	Perzentil 95
QTc_Bazett	381,99	453,01
QTc_Fridericia	353,44	420,87
QTc_Hodges	372,25	437,50

Tabelle 9: 5. und 95. Perzentil von QTc nach Bazett, Fridericia und Hodges

Je höher die Herzfrequenz der Patient*innen, desto höher waren die Mittelwerte der errechneten QTc- und JTc-Zeiten nach Bazett (Ausnahme JTc-Zeit bei $HF \geq 160/\text{min}$) und nach Hodges. Genau das Gegenteil konnte bei den durchschnittlichen QTc- und JTc-Zeiten nach Fridericia beobachtet werden. (Tabelle 10)

HF_Kategorien		Anzahl	Minimum	Perzentil 05	Mittelwert	Perzentil 95	Maximum	Standardabweichung
HF < 80	QTc_Bazett	35	369,86	374,70	409,88	441,21	443,82	18,54
	QTc_Fridericia	35	359,42	369,64	398,29	426,74	435,58	17,92
	QTc_Hodges	35	359,25	368,75	396,41	422,75	432,25	17,00
	JTc_Bazett	35	261,07	279,51	310,36	345,64	345,64	20,47
	JTc_Fridericia	35	253,71	269,10	301,61	336,70	336,70	20,22
	JTc_Hodges	35	259,25	276,25	304,98	337,50	337,50	18,79
HF 80-119	QTc_Bazett	46	346,11	387,30	419,78	449,78	453,16	22,72
	QTc_Fridericia	46	309,87	355,08	390,23	417,84	424,63	22,97
	QTc_Hodges	46	346,25	370,00	397,15	422,00	422,75	17,41
	JTc_Bazett	46	263,04	288,68	317,27	346,41	356,81	21,30
	JTc_Fridericia	46	235,50	267,13	294,84	320,41	329,88	19,62
	JTc_Hodges	46	280,25	285,00	314,10	338,75	352,75	18,40
HF 120-159	QTc_Bazett	16	381,84	381,84	432,12	458,26	458,26	21,31
	QTc_Fridericia	16	338,27	338,27	377,38	401,33	401,33	18,76
	QTc_Hodges	16	375,00	375,00	419,16	440,00	440,00	17,09
	JTc_Bazett	16	252,98	252,98	317,55	346,41	346,41	25,66
	JTc_Fridericia	16	216,49	216,49	277,37	305,77	305,77	22,94
	JTc_Hodges	16	295,00	295,00	342,28	367,50	367,50	19,85
HF >= 160	QTc_Bazett	3	424,58	424,58	438,28	457,24	457,24	16,95
	QTc_Fridericia	3	359,24	359,24	368,54	387,01	387,01	16,00
	QTc_Hodges	3	435,00	435,00	450,00	460,00	460,00	13,23
	JTc_Bazett	3	277,61	277,61	299,55	326,60	326,60	24,89
	JTc_Fridericia	3	234,97	234,97	251,90	276,44	276,44	21,76
	JTc_Hodges	3	345,00	345,00	366,67	380,00	380,00	18,93

Tabelle 10: Übersichtstabelle über QTc- und JTc-Zeiten mit separater Betrachtung von 4 Herzfrequenzbereichen

Die JTc-Zeiten nach Bazett und Hodges lieferten beim Mittelwert, Minimum, Median, Maximum und Standardabweichung ähnliche Werte, während die der anderen JTc-Zeiten sehr variierten. (Tabelle 11)

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
JT-Zeit	100	257,25	34,67	160,00	260,00	320,00
JTc_Bazett	100	314,36	21,91	252,98	316,09	356,81
JTc_Fridericia	100	293,13	22,87	216,49	293,14	336,70
JTc_Hodges	100	316,99	23,98	259,25	315,00	380,00
JTc_Framingham	100	306,38	18,50	252,40	305,29	342,00
JTc_Goto	100	294,43	22,62	218,66	293,97	337,27
JTc_Mayeda	100	328,41	25,35	265,69	327,56	381,09
JTc_Rautarhaju	100	301,67	20,67	240,00	303,92	337,78
JTc_Kawataki	100	283,82	25,21	201,19	283,65	332,57
JTc_Wernicke	100	299,16	21,88	226,64	297,47	339,30

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der verschiedenen JTc-Formeln

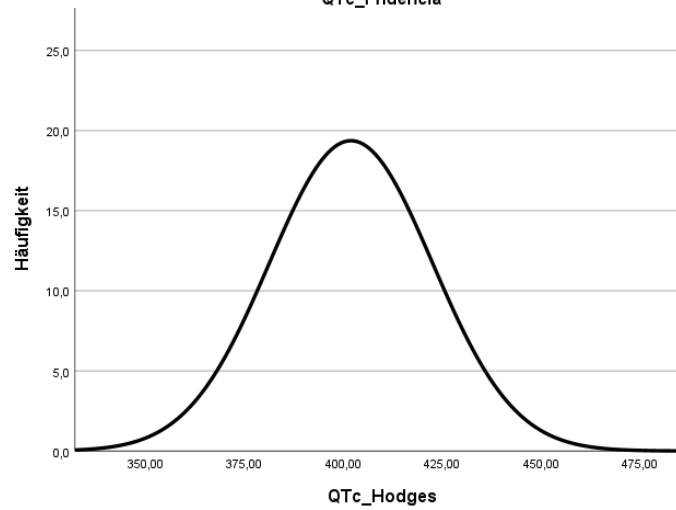
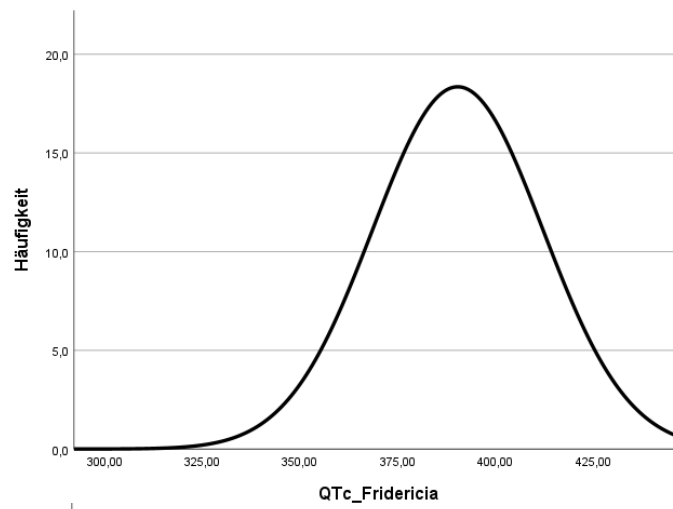
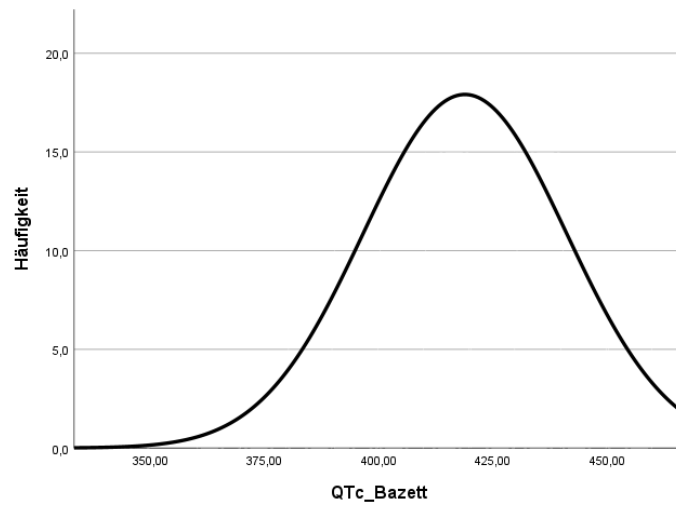


Abbildung 5: QTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten QTc-Zeiten

Die Verteilung der QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges wird mittels Verteilungskurven basierend auf Histogrammen in Abbildung 5 dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass die Formel nach Bazett die QTc-Zeiten vergleichsweise überkorrigierte, während die Formel nach Fridericia tendenziell unterkorrigierte. Die Formel nach Hodges lag genau dazwischen.

In den nachfolgenden Streudiagrammen wird der Zusammenhang zwischen QT- (Abbildung 6) bzw. JT-Zeiten (Abbildung 7) und Herzfrequenz dargestellt. Anhand beider Abbildungen mit Anpassungslinien ist zu erkennen, dass das QT- sowie das JT-Intervall mit zunehmender Herzfrequenz sank.

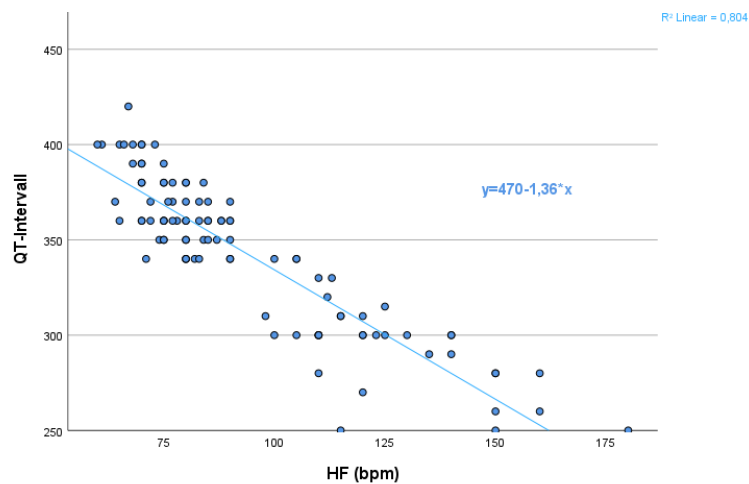


Abbildung 6: Streudiagramm mit Anpassungslinie: QT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz

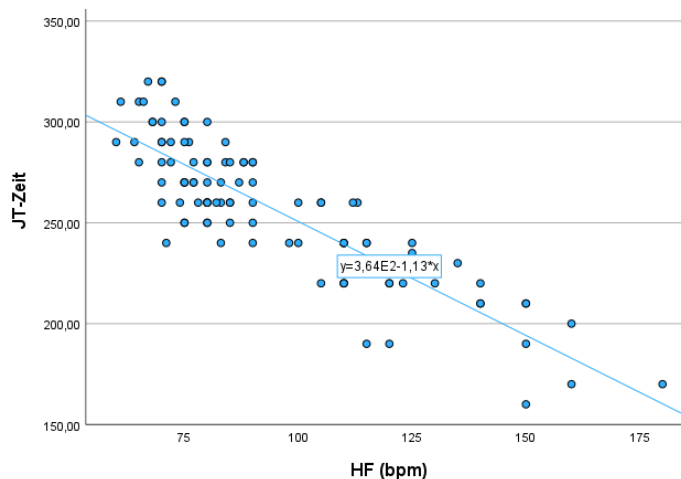


Abbildung 7: Streudiagramm mit Anpassungslinie: JT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz

In Abbildung 8 und 9 werden die QTc- bzw. JTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz mittels Anpassungslinien gegenübergestellt. Die QTc-Zeiten nach Bazett und Hodges stiegen mit zunehmender Herzfrequenz in einem vergleichbaren Ausmaß. Währenddessen nahm die QTc-Zeit nach Fridericia mit zunehmendem Puls hochgradig ab.

Bei der Gegenüberstellung der drei JTc-Formeln in Abhängigkeit der Herzfrequenz zeigte sich im Herzfrequenz-Bereich von 70/min bis 100/min keine große Streuung der JTc-Werte. Ab einem Puls von 100/min konnte ein starkes Auseinanderweichen aller JTc-Werte festgestellt werden. Hierbei lag der bisherige Goldstandard nach Bazett genau in der Mitte zwischen den JTc-Formeln nach Fridericia und Hodges.

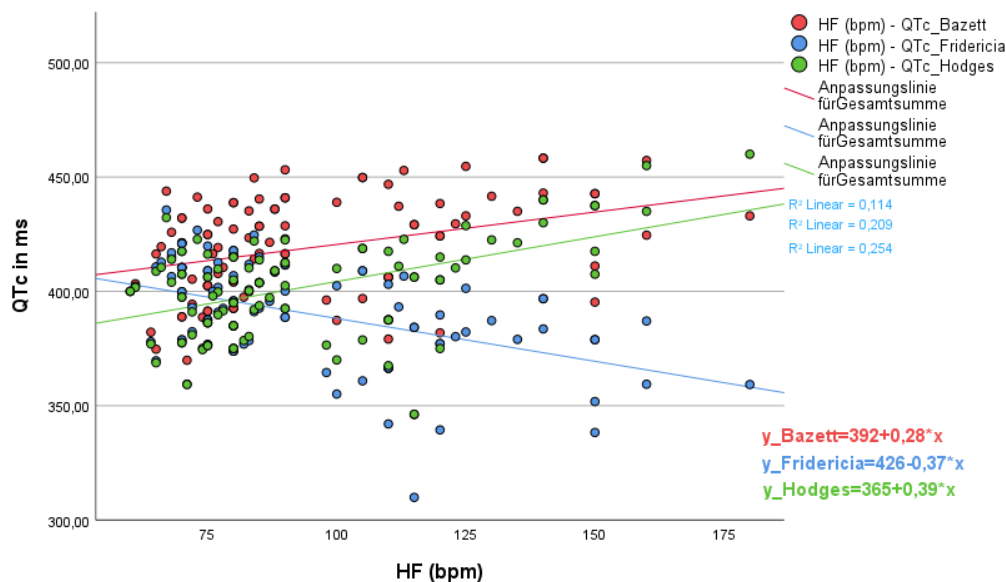


Abbildung 8: Streudiagramm mit Anpassungslinien: QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz

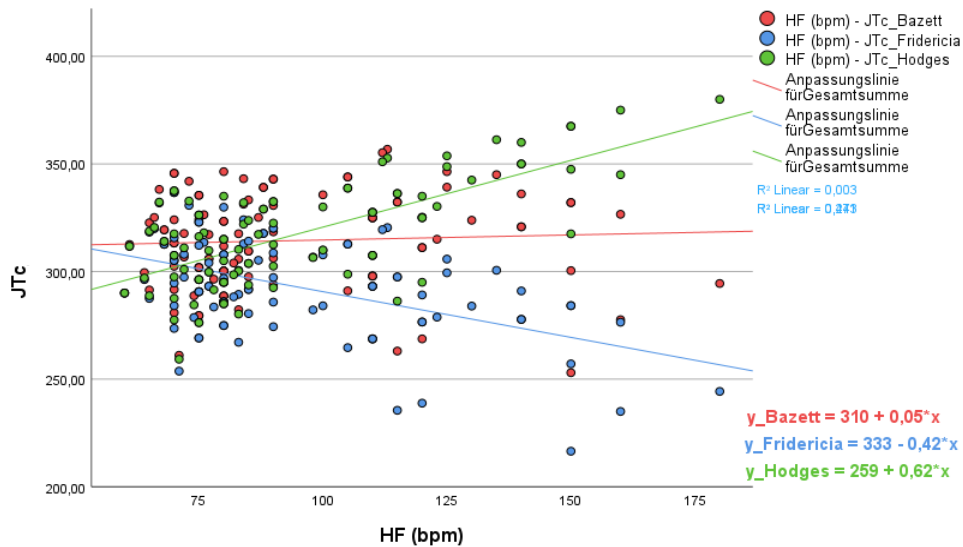


Abbildung 9: Streudiagramm mit Anpassungslinien: JTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz

Bei einer normalen QT-Zeit von 350 ms (Abbildung 10) zeigten die QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz bei einer Frequenz von 40/min bis 80/min einen annähernd parallelen Verlauf. Bei höheren Frequenzen, welche bei Kindern von Bedeutung sind, spiegeln die QTc-Formeln nach Bazett und Hodges die Realität wider.

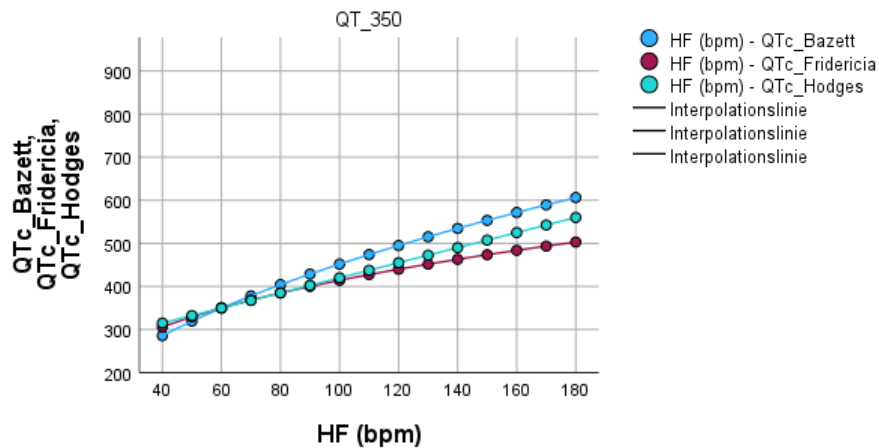


Abbildung 10: Streudiagramme mit Anpassungslinien: QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz bei einer QT-Zeit von 350ms (Luo et al., 2004)

3.2 Patient*innen mit Long-QT-Syndrom

In die erste Vergleichsgruppe wurden insgesamt 50 pädiatrische Patient*innen mit bekanntem Long-QT-Syndrom aufgenommen, wovon 26 männlich und 24 weiblich waren. In Tabelle 13 kann die deskriptive Statistik mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum von Alter, Gewicht, Größe und den EKG-Parametern herausgelesen werden. Die Kinder waren durchschnittlich 8,63 Jahre alt, 37,50 kg schwer und 129 cm groß.

Mit einem Mittelwert von 472,11 ms konnte die QTc-Formel nach Bazett die Diagnose eines Long-QT-Syndroms korrekt feststellen. Die Formel nach Hodges war mit einem Mittel von 448,21 ms ebenso noch in der Lage ein Long-QT-Syndrom zu erkennen, während die Formel nach Fridericia (440,02 ms) diesbezüglich grenzwertige Werte aufzeigte.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	m	26	52,0	52,0	52,0
	w	24	48,0	48,0	100,0
	Gesamt	50	100,0	100,0	

Tabelle 12: Geschlechterverteilung des Patient*innenkollektivs mit Long-QT-Syndrom

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
Alter in Jahren	50	8,63	5,53	,00	10,00	17,00
Weight (kg)	50	37,50	24,90	2,22	38,75	93,00
Height (cm)	50	129,0	44,1	47,0	143,5	178,0
KOF (m ²)	50	1,13	,58	,17	1,26	2,11
HF (bpm)	50	95	28	55	90	160
R-R ms	50	682,9	192,8	375,0	666,7	1090,9
P	50	76	14	50	80	100
PR	50	119	21	80	120	160
QRS	50	86	12	60	80	120
QT	50	386	61	270	380	520
QTc_Bazett	50	472,11	27,22	424,85	465,40	543,91
QTc_Fridericia	50	440,02	34,11	373,19	438,67	528,56
QTc_Hodges	50	448,21	27,73	406,25	442,50	525,25
JT	50	300,20	58,01	200,00	290,00	440,00
JTc_Bazett	50	365,57	33,58	297,88	364,29	456,88
JTc_Fridericia	50	341,10	39,67	268,72	340,13	443,99
JTc_Hodges	50	362,01	31,47	306,25	358,75	440,00

Tabelle 13: Deskriptive Statistik von Alter, Gewicht, Größe, KOF und der EKG-Parameter

Bei einem Puls von unter 80/min erkannten alle drei Formeln das Long-QT-Syndrom. Im Herzfrequenzbereich von 80/min bis 119/min konnte in Bezug auf die Mittelwerte lediglich die Formel nach Bazett ein Long-QT-Syndrom erkennen, während im Frequenzbereich von 120/min bis 160/min die Formeln nach Bazett und Hodges die Diagnose korrekt stellen konnten. (Tabelle 14)

Die Verteilungen in Abbildung 11 zeigten, dass die Formel nach Bazett die QTc-Zeiten deutlich überkorrigierte, während die Formeln nach Fridericia und Hodges eine annähernd gleiche Verteilung aufwiesen. Die Verteilung der JTc-Zeiten nach Bazett und Hodges war im Vergleich zur Formel nach Fridericia, welche vermehrt unterkorrigierte, sehr ähnlich. (Abbildung 12)

HF_Kategorien		Anzahl	Minimum	Perzentil 05	Mittelwert	Perzentil 95	Maximum	Standardabweichung
HF < 80	QTc_Bazett	14	424,85	424,85	475,28	543,91	543,91	38,48
	QTc_Fridericia	14	409,04	409,04	469,42	528,56	528,56	39,54
	QTc_Hodges	14	406,25	406,25	467,20	525,25	525,25	39,33
	JTc_Bazett	14	313,05	313,05	380,94	456,88	456,88	42,64
	JTc_Fridericia	14	301,40	301,40	376,35	443,99	443,99	43,76
	JTc_Hodges	14	306,25	306,25	376,48	440,00	440,00	42,17
HF 80-119	QTc_Bazett	26	438,79	438,94	468,11	490,58	516,40	18,57
	QTc_Fridericia	26	396,63	402,43	434,24	461,83	473,45	19,67
	QTc_Hodges	26	410,00	411,25	435,47	455,00	470,00	14,53
	JTc_Bazett	26	297,88	309,84	358,08	392,60	413,12	26,70
	JTc_Fridericia	26	268,72	284,07	332,27	373,86	378,76	26,98
	JTc_Hodges	26	307,50	310,00	347,39	375,00	390,00	20,31
HF 120-159	QTc_Bazett	9	442,72	442,72	482,21	515,19	515,19	27,34
	QTc_Fridericia	9	378,86	378,86	418,40	452,52	452,52	25,87
	QTc_Hodges	9	431,25	431,25	455,83	477,50	477,50	17,69
	JTc_Bazett	9	316,23	316,23	367,61	411,10	411,10	30,60
	JTc_Fridericia	9	270,61	270,61	318,95	351,80	351,80	27,34
	JTc_Hodges	9	351,25	351,25	380,28	417,50	417,50	20,79

Tabelle 14: Übersichtstabelle über QTc- und JTc-Zeiten mit separater Betrachtung von 3 Herzfrequenzbereichen

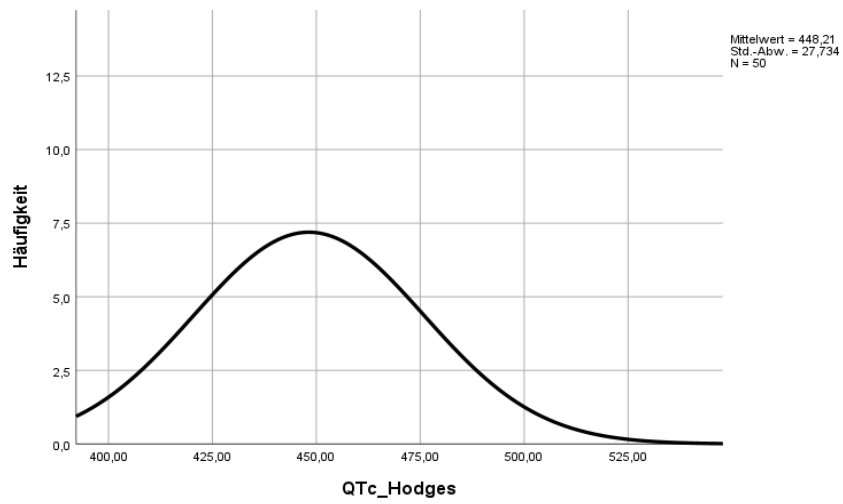
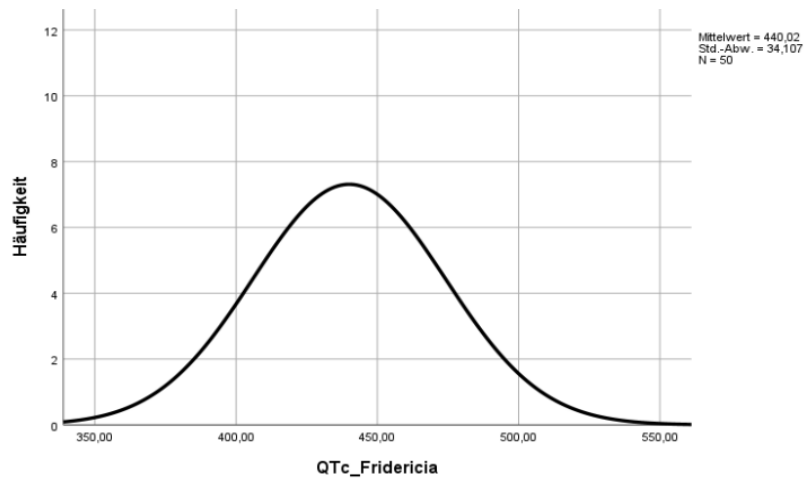
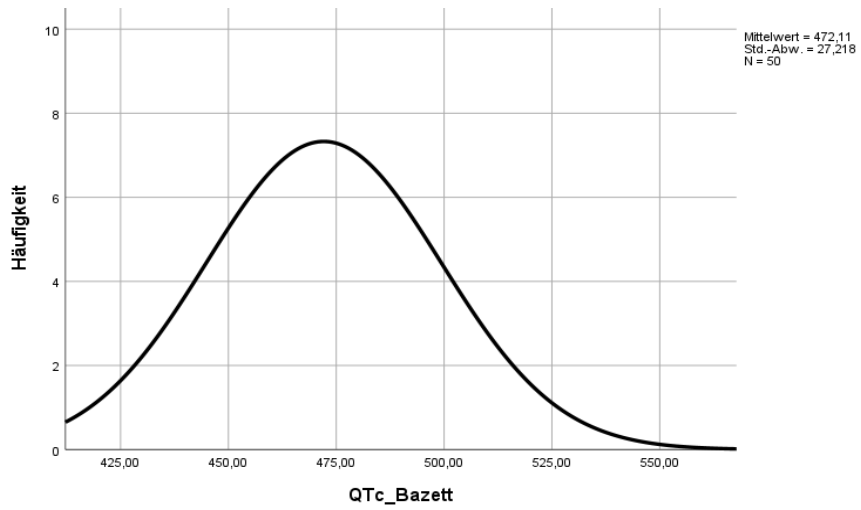


Abbildung 11: QTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten QTc-Zeiten

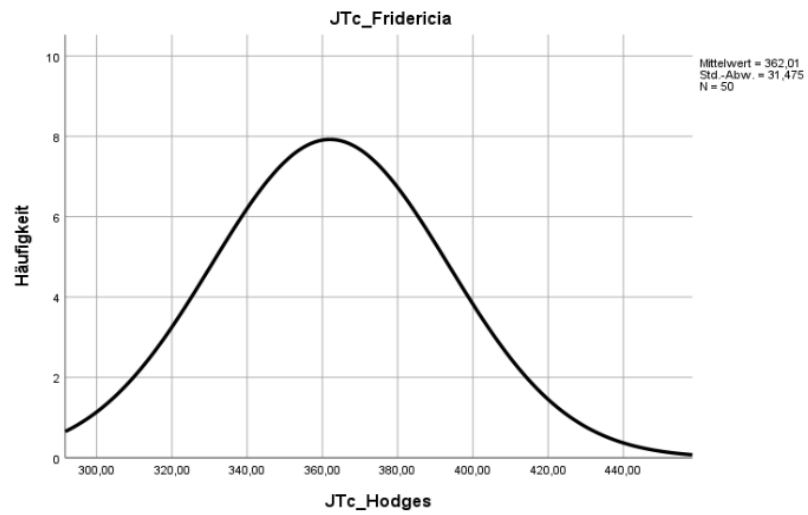
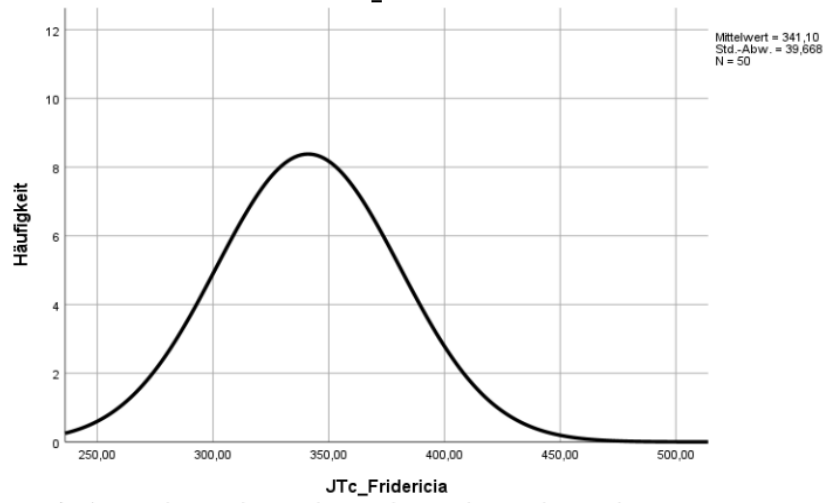
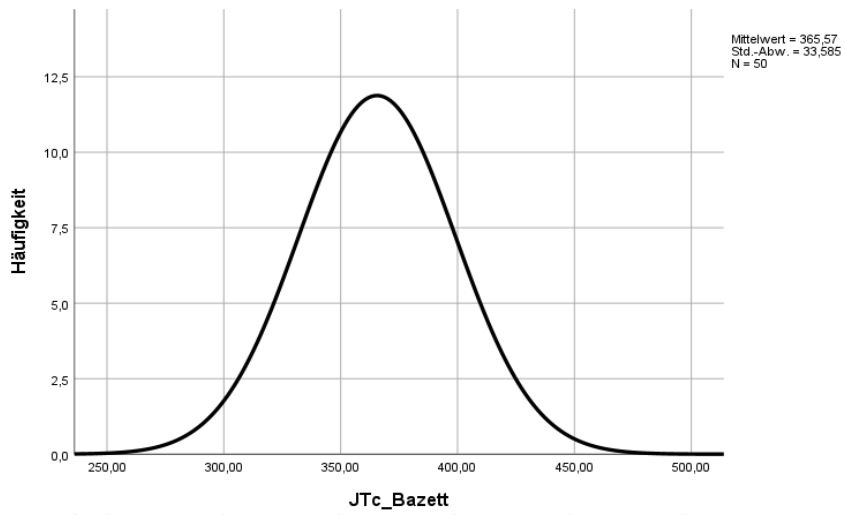


Abbildung 12: JTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten JTc-Zeiten

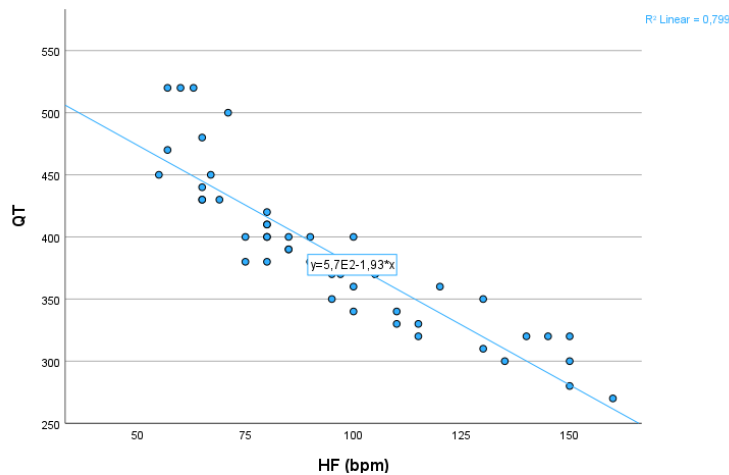


Abbildung 13: Streudiagramm mit Anpassungslinie: QT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz

Die QT-Zeit sank mit zunehmender Herzfrequenz. Die QTc-Zeiten nach Bazett und Hodges waren in der Lage bei annähernd parallelem Verlauf der Anpassungslinien bei niedriger und hoher Herzfrequenz die Diagnose eines Long-QT-Syndroms (QTc-Zeit > 440 ms) richtig zu stellen. Die QTc-Zeiten nach Fridericia wiesen bei niedrigem Puls stark überkorrigierte Zeiten auf. Ab einer Herzfrequenz von etwa 90/min wurden die QTc-Zeiten nach Fridericia so stark unterkorrigiert, dass die Diagnose eines Long-QT-Syndroms übersehen worden wäre. Der Schnittpunkt der Anpassungslinie nach Fridericia mit Bazett lag bei einer Herzfrequenz von ungefähr 60/min und mit Hodges bei etwa 80/min.

(Abbildung 13, 14)

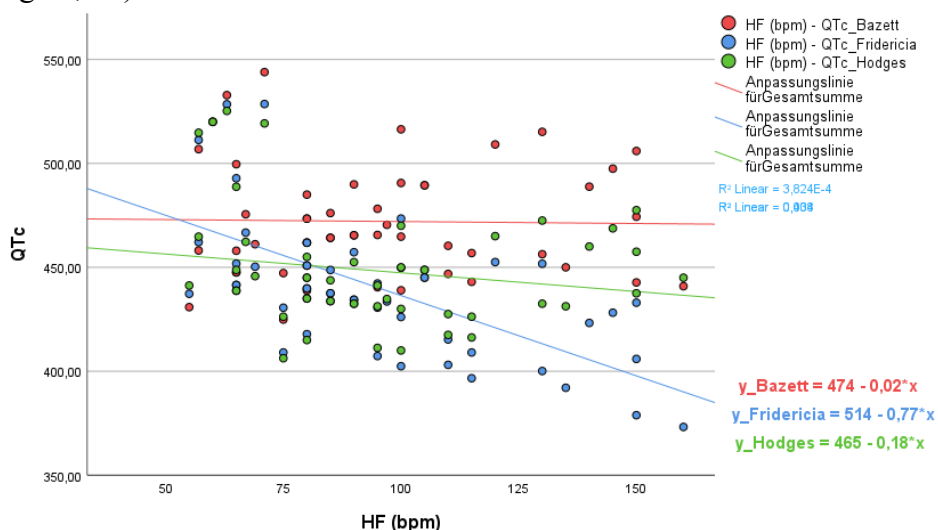


Abbildung 14: Streudiagramm mit Anpassungslinien: QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz

3.3 Patient*innen mit WPW-Syndrom

Die zweite Vergleichsgruppe bestand aus insgesamt 50 pädiatrischen Patient*innen, die unter einem WPW-Syndrom leiden. In dieser Gruppe wurden 23 weibliche und 27 männliche Patient*innen ausgewertet. Im Mittel war die untersuchte Gruppe 10,95 Jahre alt, 46,14 kg schwer und 147 cm groß. (Tabellen 15, 16)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	m	27	54,0	54,0	54,0
	w	23	46,0	46,0	100,0
Gesamt		50	100,0	100,0	

Tabelle 15: Geschlechterverteilung des Patient*innenkollektivs mit Long-QT-Syndrom

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
Alter	50	10,95	5,31	,80	13,00	17,00
Weight (kg)	50	46,14	22,22	8,50	49,05	110,00
Height (cm)	50	147,0	32,6	71,0	161,0	187,0
KOF (m ²)	50	1,35	,48	,42	1,49	2,34
HF (bpm)	50	87	24	49	82	170
R-R ms	50	735,1	189,6	352,9	731,7	1224,5
P	50	72	11	50	70	100
PR	50	96	17	60	90	140
QRS	50	109	18	80	100	150

Tabelle 16: deskriptive Statistik von Alter, Gewicht, Größe, KOF und der EKG-Parameter

Da in dieser Studiengruppe ausschließlich Kinder und Jugendliche mit einem WPW-Syndrom untersucht wurden und somit keine mit einem Long-QT-Syndrom, können wir postulieren, dass die QTc-Formeln nach Hodges (Mittelwert 416,67 ms) und Fridericia (Mittelwert 411,20 ms) das WPW-Syndrom besser wiedergeben als die nach Bazett (Mittelwert 435,98 ms). Im Vergleich zu den Mittelwerten und Medianen der QTc-Zeiten,

lagen die der JTc-Zeiten bei allen drei Formeln sehr eng beieinander, weshalb sich alle drei JTc-Formeln bei einem WPW-Syndrom gut eignen. (Tabelle 17)

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
QT	50	369	40	260	370	440
QTc_Bazett	50	435,98	31,53	380,00	435,36	514,39
QTc_Fridericia	50	411,20	25,45	339,78	409,57	480,13
QTc_Hodges	50	416,67	23,56	378,50	414,50	492,50
JT	50	260,20	32,42	180,00	270,00	340,00
JTc_Bazett	50	306,83	22,36	264,58	304,58	355,18
JTc_Fridericia	50	289,58	20,82	235,23	290,78	338,04
JTc_Hodges	50	307,87	23,26	273,00	305,63	402,50

Tabelle 17: deskriptive Statistik der JT- und QT-Zeit sowie der verschiedenen JTc- und QTc-Formeln

Anhand der Mittelwerte in Tabelle 18 konnte ebenso festgestellt werden, dass die QTc-Formel nach Bazett in den beiden oberen Herzfrequenzbereichen vergleichsweise falsch hohe QTc-Zeiten in Bezug auf das WPW-Syndrom lieferte. Während die JTc-Zeiten nach Bazett und Hodges vergleichbare Werte lieferten, fielen die nach Fridericia ab einer Herzfrequenz von 80/min zunehmend ab.

HF_Kategorien		Anzahl	Minimum	Perzentil 05	Mittelwert	Perzentil 95	Maximum	Standardabweichung
HF < 80	QTc_Bazett	21	380,00	386,44	423,21	469,57	475,25	28,25
	QTc_Fridericia	21	380,00	387,51	414,77	452,09	462,96	21,94
	QTc_Hodges	21	380,00	386,25	413,36	446,25	457,50	19,95
	JTc_Bazett	21	270,51	276,59	301,41	334,84	353,45	20,74
	JTc_Fridericia	21	273,70	276,12	295,47	326,18	338,04	17,70
	JTc_Hodges	21	273,00	280,00	298,60	327,50	341,50	17,82
HF 80-119	QTc_Bazett	24	397,48	404,68	443,82	503,32	514,39	29,40
	QTc_Fridericia	24	371,84	376,92	411,85	465,50	480,13	26,59
	QTc_Hodges	24	378,50	383,75	415,80	461,25	472,50	22,87
	JTc_Bazett	24	264,58	285,66	310,74	348,57	355,18	20,63
	JTc_Fridericia	24	240,57	264,62	288,47	319,58	331,52	20,18
	JTc_Hodges	24	278,75	283,75	309,14	340,00	342,50	17,13
HF 120-159	QTc_Bazett	4	390,00	390,00	438,79	456,31	456,31	32,58
	QTc_Fridericia	4	339,78	339,78	385,56	402,24	402,24	30,54
	QTc_Hodges	4	391,25	391,25	420,31	432,50	432,50	19,69
	JTc_Bazett	4	270,00	270,00	300,13	338,55	338,55	30,35
	JTc_Fridericia	4	235,23	235,23	263,63	296,85	296,85	26,55
	JTc_Hodges	4	305,00	305,00	325,31	352,50	352,50	21,61

Tabelle 18: Übersichtstabelle über QTc- und JTc-Zeiten mit separater Betrachtung von 3 Herzfrequenzbereichen

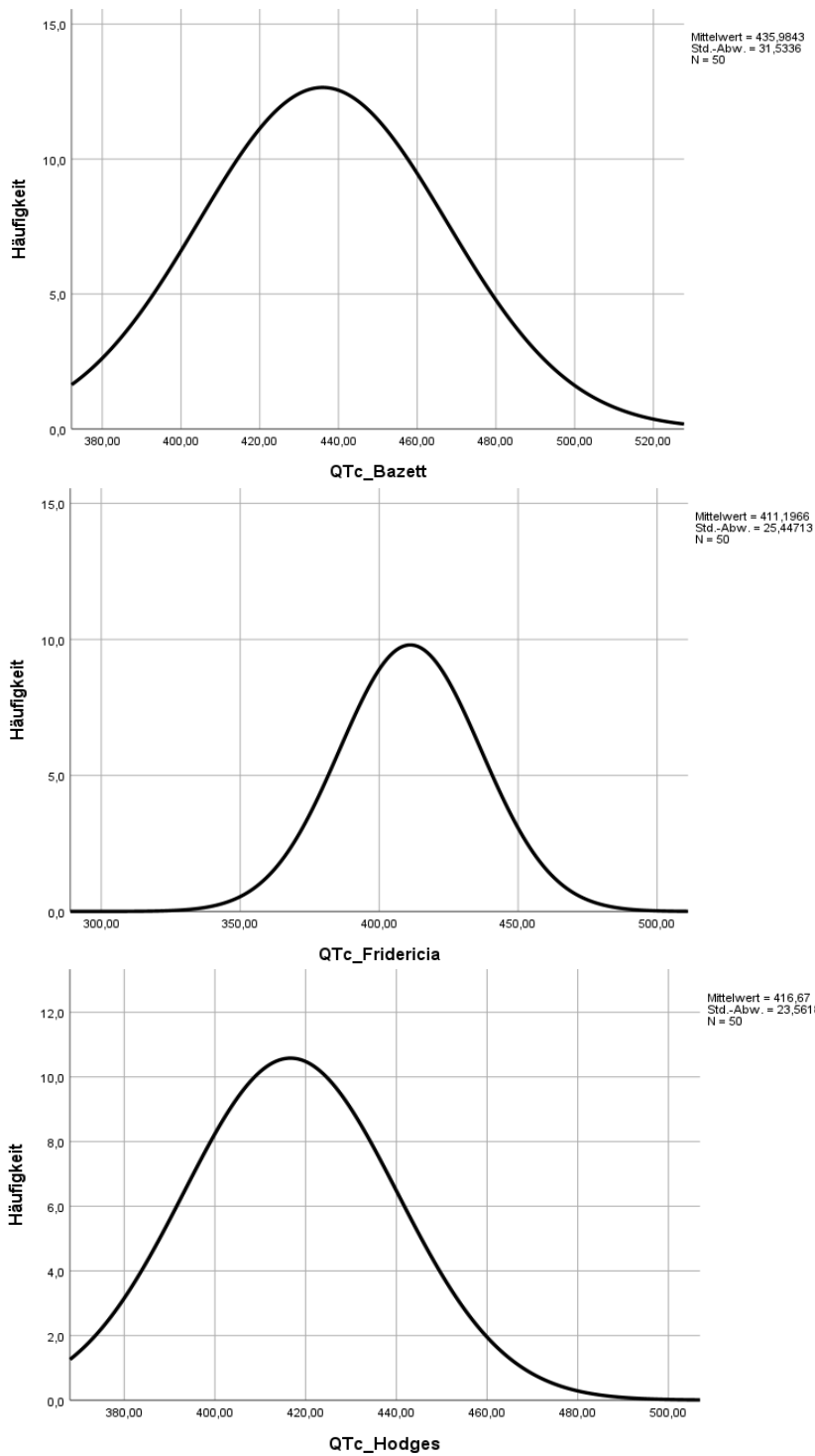


Abbildung 15: QTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten QTc-Zeiten

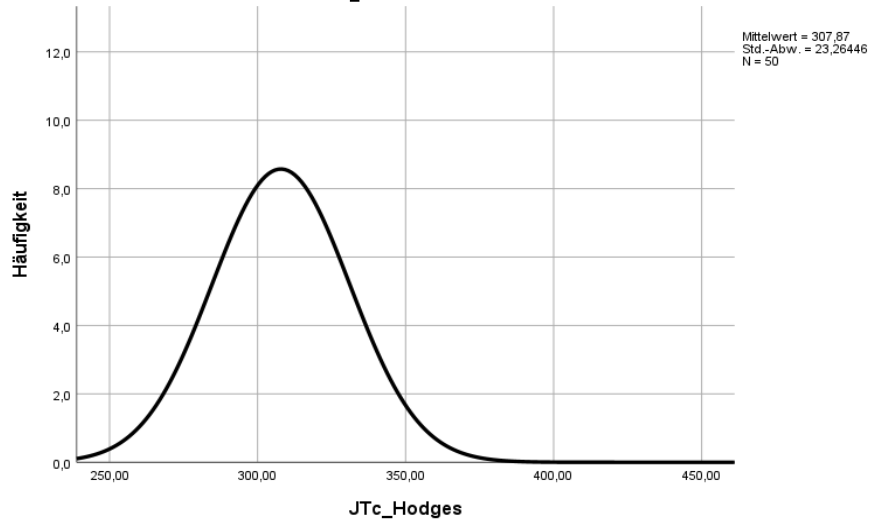
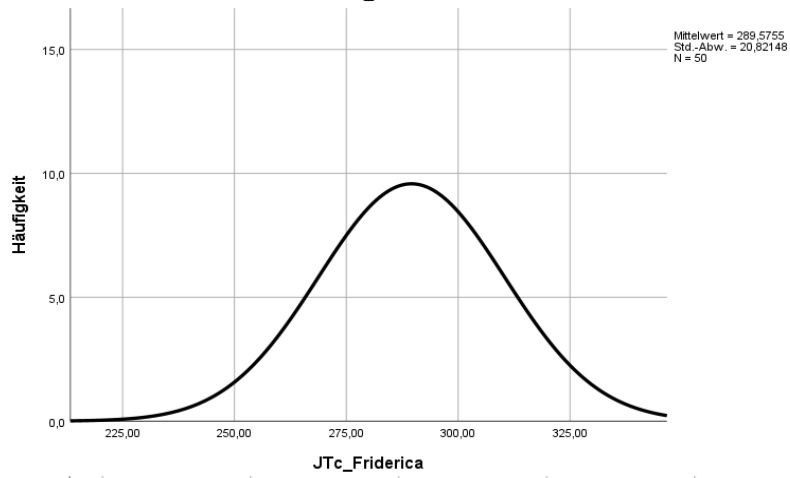
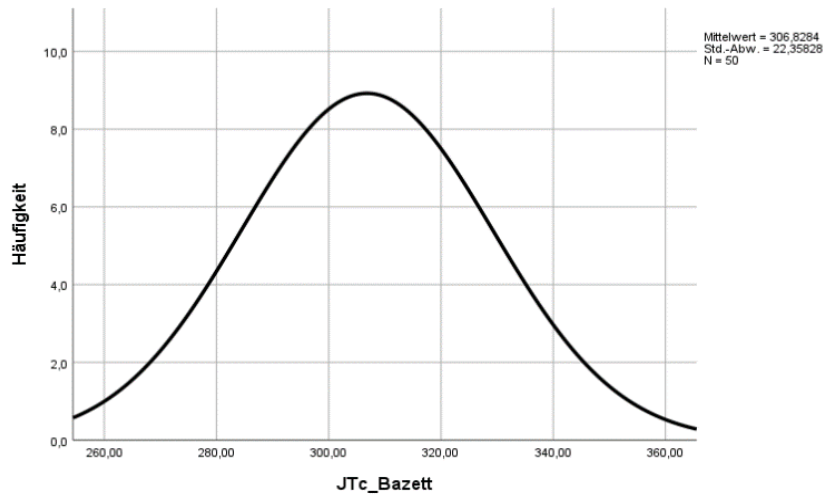


Abbildung 16: JTc-Verteilungen mit Bazett-, Fridericia- und Hodges-kalkulierten JTc-Zeiten

Die errechneten QTc-Zeiten nach Bazett zeigten im Vergleich zu jenen nach Hodges und Fridericia deutlich höhere Werte im vorwiegend pathologischen Bereich. Die Verteilung der JTc-Zeiten präsentierte sich bei allen drei Formeln ähnlich. (Abbildung 15, 16)

Des Weiteren konnte in dieser Gruppe ebenso festgestellt werden, dass das QT- sowie JT- Intervall mit zunehmender Herzfrequenz abnahm. (Abbildung 17, 18)

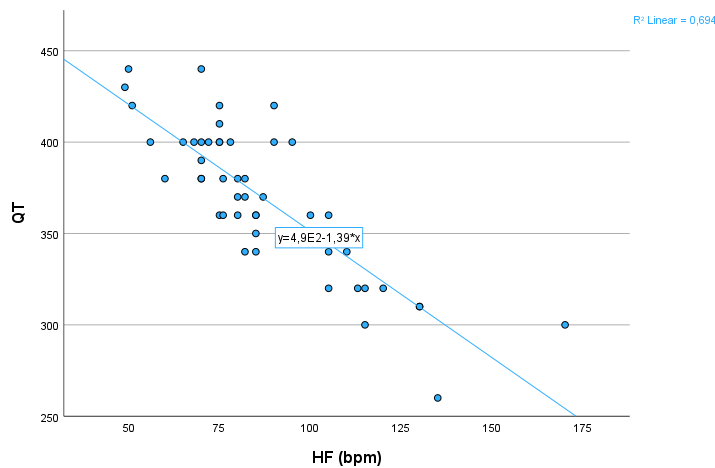


Abbildung 17: Streudiagramm mit Anpassungslinie: QT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz

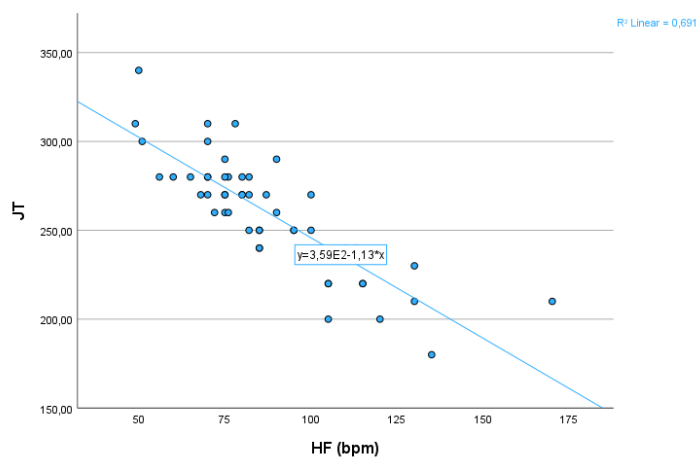


Abbildung 18: Streudiagramm mit Anpassungslinie: JT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz

In der Gegenüberstellung der drei JTc-Formeln in Abhängigkeit der Herzfrequenz in Abbildung 19 zeigten die JTc-Werte nach Bazett und Hodges einen ähnlich steigenden Verlauf. Bei einer Herzfrequenz von ungefähr 80/min war die JTc-Zeit beider Formeln ident. Die JTc-Zeiten nach Fridericia jedoch unterschieden sich deutlich und fielen besonders ab einer Herzfrequenz von 90/min mit zunehmender Herzfrequenz deutlich ab. In Abbildung 20 zeigten die QTc-Formeln nach Bazett und Hodges mit Zunahme des Pulses einen steigenden Verlauf, wobei Bazett bei hohen Herzfrequenzen besonders hohe QTc-Zeiten berechnete. Die QTc-Zeiten nach Fridericia nahmen mit steigendem Puls ab.

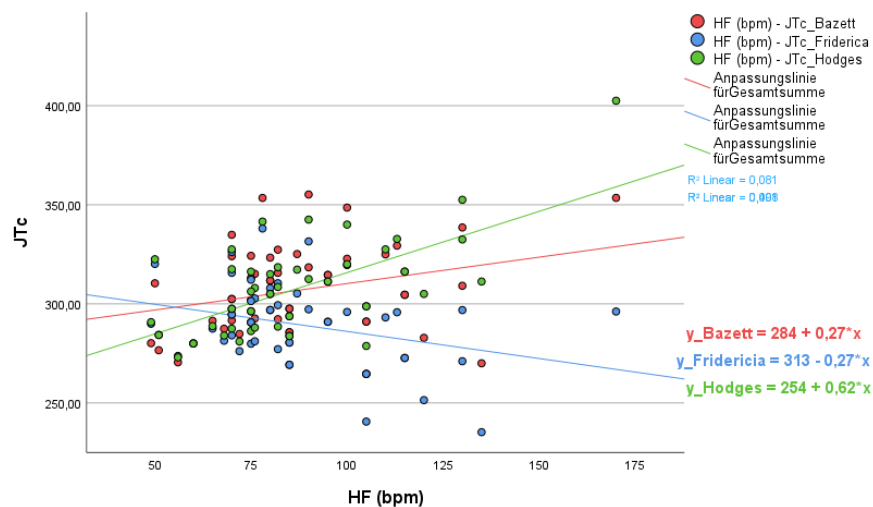


Abbildung 19: Streudiagramm mit Anpassungslinien: JTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz

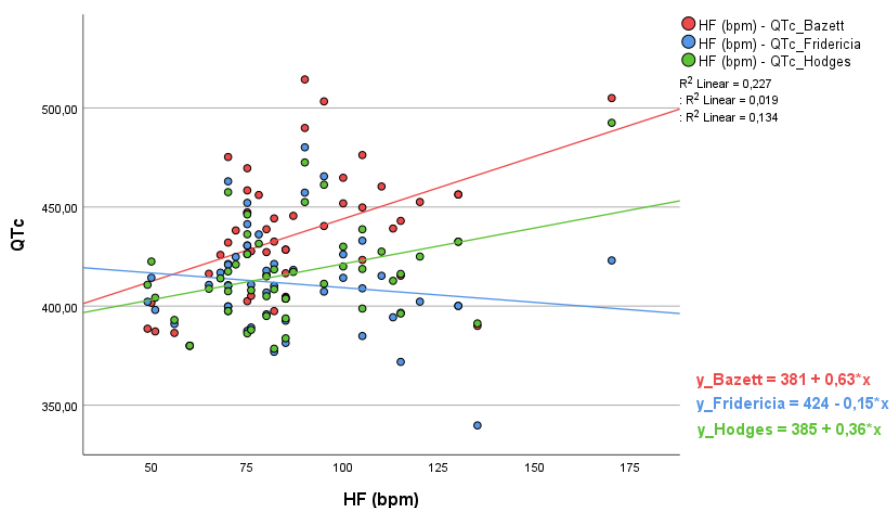


Abbildung 20: Streudiagramm mit Anpassungslinien: QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Hodges in Abhängigkeit der Herzfrequenz

4 Diskussion

Die korrekte Verwendung der QTc- und JTc-Formeln ist besonders wichtig, um die Versorgung von Neugeborenen und Kindern zu verbessern und die LQTS-assoziierten plötzlichen Herztode vorzubeugen. (De Smet et al., 2022) Voraussetzung dafür sind exakt gemessene QT- und JT-Zeiten. Da die automatischen Auswertesysteme von EKGs oft fehlerhaft waren, war die manuelle Messung der EKG-Parameter mit einem EKG-Lineal unerlässlich. (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006)

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 50 Kinder und Jugendliche mit Long-QT-Syndrom untersucht. Diese Anzahl ist für eine so selten vorkommende Erkrankung ausgesprochen hoch. Die Prävalenz des LQTS liegt bei nur etwa 1:2.000. (Galić et al., 2021) Genau dasselbe gilt auch für die 50 Patient*innen mit WPW-Syndrom. Diese Herzrhythmusstörung weist lediglich eine Prävalenz von 1 bis 3 pro 1.000 Individuen auf. (Vătăşescu, Paja et al., 2024)

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden in Bezug auf die Herzfrequenz Mittelwerte von 94/min (Gesunde), 95/min (mit LQTS) und 87/min (mit WPW-Syndrom) erhoben. Daher ist bei der Interpretation der Messergebnisse der Verlauf der verschiedenen QTc- und JTc-Zeiten ab einer Herzfrequenz von etwa 90/min von großer Bedeutung.

Da die JTc-Zeiten nach Bazett und Hodges in der herzgesunden Studienpopulation (Tabelle 11) kaum voneinander abwichen, kann angenommen werden, dass diese beiden Formeln für die Berechnung der JTc-Zeit gut geeignet sind. In derselben Studienpopulation kam es bei zunehmender Herzfrequenz zu einem deutlichen Abfall der QTc-Zeit nach Fridericia. Wohingegen die QTc-Zeiten nach Bazett und Hodges bei Zunahme des Pulses einen ähnlich steigenden Verlauf aufwiesen. (Abbildung 8). Daher können wir postulieren, dass die QTc-Formel nach Fridericia zur QTc-Zeit-Messung nicht gut geeignet ist, während die nach Bazett und Hodges deutlich besser einsetzbar sind.

In dieser Arbeit wurde als Cut-off-Wert für beide Geschlechter eine abnorme QTc-Zeit von 440 ms gewählt. In der LQTS-Studienpopulation konnten die Formeln nach Bazett (MW 472,11 ms) und Hodges (MW 448,21 ms) die LQTS-Diagnose richtig feststellen, die nach Fridericia (MW 440,2 ms) zeigte sich diesbezüglich grenzwertig. (Tabelle 13) Bei separater Betrachtung der Herzfrequenzbereiche in Tabelle 14 konnte festgestellt werden, dass die Formeln nach Bazett und Hodges bei höheren Herzfrequenzen die Diagnose des LQTS korrekt stellen konnten. Wie in Abbildung 14 zu erkennen war, erweist sich zur Diagnosesicherung eines LQTS die Formel nach Fridericia besonders ab einer Herzfrequenz von ungefähr 90/min als ungeeignet. Aufgrund der zu niedrig korrigierten QTc-Zeiten würde ein Long-QT-Syndrom bei pädiatrischen Patient*innen gänzlich übersehen werden. Wohingegen die QTc-Zeiten nach Bazett und Hodges aufgrund des ähnlichen Verlaufes der Graphen bei niedriger und hoher Herzfrequenz das LQTS korrekt erkennen konnten. Daher können wir annehmen, dass neben der Goldstandard-Formel (Bazett) auch die Formel nach Hodges zur Feststellung eines LQTS bei Kindern sehr gut eingesetzt werden kann. Besonders bei hohen Herzfrequenzen scheinen die QTc-Zeiten nach Hodges nicht so stark überkorrigiert zu werden wie bei jenen nach Bazett.

In der Patient*innengruppe mit WPW-Syndrom konnte in Bezug auf die verschiedenen JTc-Zeiten ein ähnlicher Trend erhoben werden. Aufgrund des ähnlich steigenden Verlaufes der JTc-Zeiten nach Bazett und Hodges in Abbildung 19 kann postuliert werden, dass die Formel nach Hodges neben dem Goldstandard nach Bazett zur Feststellung eines WPW-Syndroms sehr gut herangezogen werden kann. Die JTc-Zeiten nach Fridericia hoben sich deutlich von den anderen ab und nahmen ab einem Puls von 80-90/min stark ab. Daher erweist sich auch in Bezug auf das WPW-Syndrom die JTc-Formel nach Fridericia als ungeeignet.

4.1 Limitationen der Arbeit

Die manuelle Messung der EKG-Parameter am EKG-Papier ist unabdingbar, da die automatischen Berechnungen der Parameter durch das jeweilige EKG-Programm meist nicht korrekt waren. Jede EKG-Software verwendet unterschiedliche Berechnungsmethoden, welche oft nicht eindeutig nachvollzogen werden können. (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006) In diesem Zusammenhang muss jedoch betont werden, dass die Inter- und Intra-Observers-Variabilität eine maßgebliche Limitation dieser Arbeit darstellt. Der Übergang des absteigenden Schenkels der T-Welle in die isoelektrische Linie kann in manchen Fällen nicht eindeutig definiert werden, besonders bei Überlagerung der T-Welle mit einer U-Welle. (De Smet et al., 2022) Aus diesen Gründen können kleine Messfehler der EKG-Parameter nicht ausgeschlossen werden.

Für eine höhere Genauigkeit der handgemessenen QT-Zeiten wäre es notwendig, mehrere EKGs zu verschiedenen Aufnahmezeitpunkten von einer*m Studienteilnehmer*in auszuwerten, statt nur ein einzelnes, da die QT-Zeit auch individuell variieren kann. (Goldenberg, Moss & Zareba, 2006)

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit hauptsächlich Kinder und Jugendliche kaukasischer Abstammung untersucht, weshalb die ethnische Vielfalt der Studienteilnehmer*innen beschränkt ist.

Literaturverzeichnis

- Anderhuber, F., Pera, F. & Streicher, J. 2012, *Waldeyer - Anatomie des Menschen Lehrbuch und Atlas in einem Band*, 19., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage edn, De Gruyter, Berlin Boston.
- Andršová, I., Hnatkova, K., Helánová, K., Šišáková, M., Novotný, T., Kala, P. & Malik, M. 2020, "Problems with Bazett QTc correction in paediatric screening of prolonged QTc interval", *BMC pediatrics*, vol. 20, no. 1, pp. 558–8.
- Borad, M.J., Soman, A.D., Benjamin, M., Casa, D., Tembe, W.D., Piper, B.F., Ramanathan, R., Tibes, R., Jameson, G., Ansaldo, K. & Von Hoff, D.D. 2013, "Effect of selection of QTc formula on eligibility of cancer patients for phase I clinical trials", *Investigational new drugs*, vol. 31, no. 4, pp. 1056–1065.
- De Smet, L., Devolder, N., Salaets, T., Smits, A. & Allegaert, K. 2022, "QTc Interval Reference Values and Their (Non)-Maturational Factors in Neonates and Infants: A Systematic Review", *Children (Basel, Switzerland)*, vol. 9, no. 11, pp. 1771. doi: 10.3390/children9111771.
- El Hamriti, M., Braun, M., Molatta, S., Imnadze, G., Khalaph, M., Lucas, P., Nolting, J.K., Isgandarova, K., Sciacca, V., Fink, T., Bergau, L., Sohns, C., Kiuchi, K., Nishimori, M., Heeger, C., Borlich, M., Shin, D., Busch, S., Guckel, D. & Sommer, P. 2023, "EASY-WPW: a novel ECG-algorithm for easy and reliable localization of manifest accessory pathways in children and adults", *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 25, no. 2, pp. 600–609.
- Fujita, S., Kabata, E., Mizutomi, S., Usuda, K., Chikata, A., Futatani, T. & Hatasaki, K. 2024, "A change in QT interval and ST-segment after radiofrequency catheter ablation in pediatric patients with Wolff–Parkinson–White syndrome", *Journal of electrocardiology*, vol. 87, pp. 153814.
- Galić, E., Bešlić, P., Kilić, P., Planinić, Z., Pašalić, A., Galić, I., Čubela, V. & Pekić, P. 2021, "Congenital Long Qt Syndrome: a Systematic Review", *Acta clinica Croatica*, vol. 60, no. 4, pp. 739–748.
- Goldenberg, I., Moss, A.J. & Zareba, W. 2006, "QT interval: how to measure it and what is "normal"", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 17, no. 3, pp. 333–336.
- Gortner, L., Meyer, S. & Bartmann, P. 2018, *Pädiatrie*, 5., vollständig überarbeitete Auflage edn, Thieme, Stuttgart.

- Haas, N.A. & Kleideiter, U. 2018, *Kinderkardiologie Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*, 2., unveränderte Auflage edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
- Krahn, A.D., Laksman, Z., Sy, R.W., Postema, P.G., Ackerman, M.J., Wilde, A.A.M. & Han, H. 2022, "Congenital Long QT Syndrome", *JACC.Clinical electrophysiology*, vol. 8, no. 5, pp. 687–706.
- Lindinger, A. & Paul, T. 2017, *EKG im Kindes- und Jugendalter EKG-Basisinformationen - Herzrhythmusstörungen - angeborene Herzfehler im Kindes-, Jugend und Erwachsenenalter*, 7., vollständig überarbeitete Auflage edn, Thieme, Stuttgart New York.
- Luo, S., Michler, K., Johnston, P. & Macfarlane, P.W. 2004, "A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs", *Journal of electrocardiology*, vol. 37 Suppl, pp. 81–90.
- Neira, V., Enriquez, A., Simpson, C. & Baranchuk, A. 2019, "Update on long QT syndrome", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 30, no. 12, pp. 3068–3078.
- Pape, H., Kurtz, A., Silbernagl, S., Klinke, R. & Brenner, B. 2019, *Physiologie*, 9., vollständig überarbeitete Auflage edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Phan, D.Q., Silka, M.J., Lan, Y. & Chang, R.R. 2015, "Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children", *The Journal of pediatrics*, vol. 166, no. 4, pp. 960–2.
- Roden, D.M. 2008, "Clinical practice. Long-QT syndrome", *The New England journal of medicine*, vol. 358, no. 2, pp. 169–176.
- Shah, S.R., Park, K. & Alweis, R. 2019, "Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence", *Current problems in cardiology*, vol. 44, no. 3, pp. 92–106.
- Silverthorn, D.U. 2009, *Physiologie*, 4., akt. Aufl., [der engl. Orig.-Ausg.] edn, Pearson Studium, München u.a.
- Trappe, H. & Schuster, H. 2017, *EKG-Kurs für Isabel*, 7., überarbeitete und erweiterte Auflage edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
- Vătășescu, R.G., Deaconu, S., Iorgulescu, C.N., Marascu, G., Oprita, B. & Deaconu, A. 2024, "Long QT Syndrome and WPW Syndrome: A Very Rare Association between Two Causes of Sudden Cardiac Death in a Young Patient", *Journal of clinical medicine*, vol. 13, no. 3, pp. 804. doi: 10.3390/jcm13030804.

- Vătășescu, R.G., Paja, C.S., Șuș, I., Cainap, S., Moisa, Ș.M. & Cintează, E.E. 2024, "Wolf-Parkinson-White Syndrome: Diagnosis, Risk Assessment, and Therapy-An Update", *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, vol. 14, no. 3, pp. 296. doi: 10.3390/diagnostics14030296.
- Wallace, E., Howard, L., Liu, M., O'Brien, T., Ward, D., Shen, S. & Prendiville, T. 2019, "Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective", *Pediatric cardiology*, vol. 40, no. 7, pp. 1419–1430.
- Wilde, A.A.M., Amin, A.S. & Postema, P.G. 2022, "Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome", *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 108, no. 5, pp. 332–338.
- Zulqarnain, M.A., Qureshi, W.T., O'Neal, W.T., Shah, A.J. & Soliman, E.Z. 2015, "Risk of Mortality Associated With QT and JT Intervals at Different Levels of QRS Duration (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey)", *The American Journal of Cardiology*, vol. 116, no. 1, pp. 74–78.