

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Pädiatrische Kardiologie -
- Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. J. Vogt -**

**Myokardfunktion bei strukturell normalem Herz
nach intrauteriner Alkoholexposition**

**INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster**

**vorgelegt von Klingebiel, Sandra
aus Minden
2005**

Dekan:

Univ.- Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter:

Univ.- Prof. Dr. med. Johannes Vogt

2. Berichterstatter:

Priv.- Doz. Dr. med. Wolfgang Pötzl

Tag der mündlichen Prüfung:

13. Juni 2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Pädiatrische Kardiologie -
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. J. Vogt -
Referent: Univ.- Prof. Dr. med. J. Vogt
Koreferent: Priv.- Doz. Dr. med. W. Pötzl

ZUSAMMENFASSUNG

Myokardfunktion bei strukturell normalem Herz
nach intrauteriner Alkoholexposition
Klingebiel, Sandra

Bislang war unklar, ob die Herzfunktion intrauterin alkoholgeschädigter Kinder mit strukturell normalem Herz alteriert ist. In dieser Studie wurde die Myokardfunktion von 347 Kindern mit den klinischen Zeichen der Alkohol-Embryopathie oder der Alkoholeffekte, bei denen ein Vitium cordis ausgeschlossen wurde, anhand der elektrokardiographischen und echokardiographischen Funktionswerte des Herzens beurteilt.

Elektrokardiographisch zeigte sich überdurchschnittlich häufig eine Verkürzung des QRS-Komplexes und damit der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc) unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden. Echokardiographisch fielen im Vergleich zur Referenzliteratur verkleinerte endsystolische und enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels auf, ebenfalls unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie und vom Geschlecht. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie bei einem hohen Prozentsatz von Kindern alkoholkranker Mütter eine, wenn auch im Alltag klinisch nicht manifeste, Störung der Herzfunktion festzustellen ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 2005

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Auswirkungen pränataler Alkoholexposition	1
1.1.1 Schädigungsgrade der Alkohol-Embryopathie	1
1.1.2 Kardiale Schädigungen bei AE-Kindern	4
1.2 Auswirkungen von Alkoholkonsum bei Erwachsenen	4
1.2.1 Chronische Alkoholbelastung	4
1.2.2 Akute Alkoholbelastung	5
1.2.3 Alkoholentzug	5
1.3 Folgen pränataler Alkoholexposition in Tiermodellen	6
1.4 Untersuchungsziel	6
2. Material und Methode	8
2.1 Studienkriterien	8
2.1.1 Einschlusskriterien	8
2.1.2 Ausschlusskriterien	8
2.1.3 Kriterien der Alkohol-Embryopathie	8
2.2 EKG / Echokardiographie	9
2.2.1 EKG-Ableitung	9
2.2.1.1 EKG-Ableitung nach Einthoven	9
2.2.1.2 EKG-Ableitung nach Goldberger	10
2.2.1.3 EKG-Ableitung nach Wilson	11
2.2.2 EKG-Zeiten	12
2.2.3 Echokardiographie	13
2.3. Daten	13
2.3.1 Bekannte Parameter	13
2.3.2 Errechnete Parameter	14
2.4 Gruppeneinteilung	14
2.4.1 EKG-Gruppeneinteilung	14
2.4.2 Echokardiographie-Gruppeneinteilung	16
2.5 Auswertung	17
2.5.1 Deskriptive Statistik	17
2.5.1.1 EKG	17

2.5.1.2	Echokardiographie	18
2.5.1.3	Korrelation Echokardiographie und EKG	18
2.5.2	Vergleichende Statistik	19
2.5.2.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede	19
2.5.2.1.1	EKG	19
2.5.2.1.2	Echokardiographie	19
2.5.2.2	Unterschiede im AE-Grad	20
2.5.2.2.1	EKG	20
2.5.2.2.2	Echokardiographie	21
3.	Ergebnisse	22
3.1	Deskriptive Statistik	22
3.1.1	EKG	22
3.1.1.1	QRS: Versuchsgruppe – Referenzgruppe	22
3.1.1.1.1	Medianwerte der Gruppen AM – HM	22
3.1.1.1.2	Medianwerte der Gruppen AW – HW	23
3.1.1.1.3	Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich	24
3.1.1.1.3.1	Abweichungen in den Gruppen AM – HM	24
3.1.1.1.3.2	Abweichungen in den Gruppen AW – HW	25
3.1.1.1.3.3	Abweichungen in den Gruppen am – dm	27
3.1.1.1.3.4	Abweichungen in den Gruppen aw – dw	27
3.1.1.2	QTc: Versuchsgruppe – Referenzgruppe	28
3.1.1.2.1	Medianwerte der Gruppen AM – HM	28
3.1.1.2.2	Medianwerte der Gruppen AW – HW	29
3.1.1.2.3	Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich	30
3.1.1.2.3.1	Abweichungen in den Gruppen AM – HM	30
3.1.1.2.3.2	Abweichungen in den Gruppen AW – HW	31
3.1.1.2.3.3	Abweichungen in den Gruppen am – dm	32
3.1.1.2.3.4	Abweichungen in den Gruppen aw – dw	32
3.1.1.3	Herzfrequenz (Hf): Versuchsgruppe – Referenzgruppe	33
3.1.1.3.1	Medianwerte der Gruppen AM – HM	33
3.1.1.3.2	Medianwerte der Gruppen AW – HW	34
3.1.1.3.3	Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich	35
3.1.1.3.3.1	Abweichungen in den Gruppen AM – HM	35

3.1.1.3.3.2	Abweichungen in den Gruppen AW – HW	37
3.1.1.3.3.3	Abweichungen in den Gruppen am – dm	38
3.1.1.3.3.4	Abweichungen in den Gruppen aw – dw	38
3.1.2	Echokardiographie	39
3.1.2.1	LVDD: Versuchsgruppe – Referenzgruppe	39
3.1.2.1.1	Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M	39
3.1.2.1.2	Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W	40
3.1.2.1.3	Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich	41
3.1.2.1.3.1	Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M	41
3.1.2.1.3.2	Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W	43
3.1.2.1.3.3	Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m	44
3.1.2.1.3.4	Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w	44
3.1.2.2	LVSD: Versuchsgruppe – Referenzgruppe	45
3.1.2.2.1	Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M	45
3.1.2.2.2	Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W	46
3.1.2.2.3	Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich	47
3.1.2.2.3.1	Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M	47
3.1.2.2.3.2	Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W	49
3.1.2.2.3.3	Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m	50
3.1.2.2.3.4	Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w	51
3.1.2.3	FS: Versuchsgruppe – Referenzgruppe	51
3.1.2.3.1	Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M	51
3.1.2.3.2	Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W	53
3.1.2.3.3	Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich	54
3.1.2.3.3.1	Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M	54
3.1.2.3.3.2	Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W	56
3.1.2.3.3.3	Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m	57
3.1.2.3.3.4	Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w	58
3.1.3	Korrelation Echokardiographie und EKG	58
3.2	Vergleichende Statistik	59
3.2.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede	59
3.2.1.1	EKG	59
3.2.1.1.1	QRS	59

3.2.1.1.2	QTc	60
3.2.1.1.3	Hf	61
3.2.1.2	Echokardiographie	62
3.2.1.2.1	LVDD	62
3.2.1.2.2	LVSD	63
3.2.1.2.3	FS	65
3.2.2	Unterschiede im AE-Grad	66
3.2.2.1	EKG	66
3.2.2.1.1	QRS	66
3.2.2.1.2	QTc	68
3.2.2.1.3	Hf	69
3.2.2.2	Echokardiographie	71
3.2.2.2.1	LVDD	71
3.2.2.2.2	LVSD	72
3.2.2.2.3	FS	73
4.	Diskussion	74
4.1	Vorstudien	74
4.1.1	Tierexperimente	74
4.1.1.1	Tierexperimentelle Studien an Ratten	74
4.1.1.2	Tierexperimentelle Studien an Schafen	76
4.1.1.3	Tierexperimentelle Studien an Schweinen	77
4.1.1.4	Tierexperimentelle Studien an Hühnern	78
4.1.2	Klinische Studien	79
4.2	Diskussion der Ergebnisse	84
4.2.1	Vergleich der Ergebnisse im EKG	85
4.2.1.1	QRS / QTc	85
4.2.1.2	Herzfrequenz (Hf)	86
4.2.2	Vergleich der Ergebnisse in der Echokardiographie	88
4.2.2.1	LVDD / LVSD	88
4.2.2.2	Fraction of Shortening (FS)	89
4.2.3	Geschlechtsspezifische Unterschiede	91
4.2.4	Unterschiede im Grad der Alkohol-Embryopathie	93
4.2.5	Einfluss des Alters	94

4.3	Diskussion der Methode	94
5.	Zusammenfassung	97
6.	Literaturverzeichnis	99
7.	Lebenslauf	106
8.	Danksagung	109
9.	Anhang	I
9.1	Abbildungsverzeichnis	I
9.2	Tabellenverzeichnis	III

1. Einleitung

1.1 Auswirkungen pränataler Alkoholexposition

Schon früh wurde vermutet, dass Alkoholkonsum der Mütter bei deren Nachkommen Schädigungen hervorrufen könnte [48]. Brander [8] wies nach, dass Alkoholismus in der Schwangerschaft mit einer erhöhten Fehlgeburtenrate assoziiert ist [42]. Trotzdem konnten erst Lemoine et al. [34] 1968 alkoholbedingte Schädigungen bei der Nachkommenschaft präzisieren [40, 48]. Sie untersuchten 127 Kinder alkoholsüchtiger Eltern, die in typischer Weise prä- und postnatale Wachstumsverzögerung, Mikrozephalie und eine Beeinträchtigung der statomotorischen Entwicklung zeigten. Eine auffällige Fazies mit verbreiteter Nasenwurzel, kurzer Nase mit nach vorn gerichteten Narinen sowie ausgeprägter Retrogenie wurden des Weiteren von ihnen beschrieben. Diese Publikation wurde international jedoch nicht beachtet [42, 48].

Aufmerksamkeit auf ein spezifisches Alkoholsyndrom alkoholsüchtiger Mütter weckten erst die Publikationen von Jones et al. [23, 24, 25] aus den Jahren 1973 und 1974. Sie beobachteten bei 11 Kindern die oben beschriebenen Symptome. Außerdem erkannten sie die folgenden zusätzlichen Merkmale bei Kindern alkoholsüchtiger Mütter: enge Lidspalten, Ptosis, Epikanthus sowie Anomalien der Gelenke, des Genitale und der Dermatoglyphen. Jones et al. [23] vermuteten Herzfehler in etwa der Hälfte der Fälle. Zunächst wurde von ihnen für diesen Symptomenkomplex der Terminus „Fetales Alkoholsyndrom“ vorgeschlagen. Majewski et al. [48] schlugen jedoch 1976 eine Änderung des Terminus in „Alkoholembryopathie“ vor, da die Fehlbildungen in der Embryonalzeit induziert würden.

1.1.1 Schädigungsgrade der Alkohol-Embryopathie

Außerdem nahmen Majewski et al. [48] 1976 eine Einteilung der Alkohol-Embryopathie nach dem Ausmaß der kraniofazialen Dysmorphie und der zerebralen Schädigung in 3 Schweregrade vor: Alkohol-Embryopathie (AE) Grad I, II und III.

1978 beschrieb Majewski [46] ein Punktesystem zur Einteilung in die Schädigungsgrade I – III (s. Tab.1): er bewertete darin 25 der wichtigsten Symptome der Alkohol-Embryopathie mit Punkten und nahm anhand der Gesamtpunktzahl eine Einordnung in die Schädigungsgrade I – III vor. Die Häufigkeit gab den Anteil an Patienten mit Alkohol-Embryopathie an, die das entsprechende Symptom aufwiesen.

Nach diesem Punktesystem wurden folgende Patienten der Alkohol-Embryopathie Grad III zugeordnet [46]:

Schwerst betroffene Patienten mit allen oder fast allen in Tab. 1 angeführten Symptomen (mehr als 40 Punkte). Alle diese Kinder waren neurologisch sehr auffällig, die statomotorische und geistige Entwicklung war immer deutlich verzögert. Die kraniofaziale Dismorphie war in jedem Falle charakteristisch.

Grad II der Alkohol-Embryopathie wurden entsprechend Patienten mit folgenden Charakteristika zugeordnet [46]:

Mittelschwer betroffene Patienten mit weniger auffälliger kraniofazialer Dismorphie (30 – 39 Punkte). Außer Hyperexzitabilität und Muskelhypotonie kaum neurologische Auffälligkeiten. Die statomotorische und geistige Entwicklungsverzögerung war oft nur mäßig ausgeprägt.

Folgende Patienten wurden der Alkohol-Embryopathie Grad I zugeordnet [46]:

Oligosymptomatische Fälle, die außer Minderwuchs, Untergewicht und Mikrocephalie nur selten weitere Symptome aufwiesen (10 – 29 Punkte). Die intrauterine Hypotrophie war bei diesen Patienten oft weniger deutlich ausgeprägt als der postnatale Minderwuchs und das meist deutliche Untergewicht. Die statomotorische Entwicklungsverzögerung war oft nur mäßig ausgeprägt; die geistige Entwicklung verlief bei der Hälfte der Patienten völlig normal.

Tab.1

Punktesystem der Alkohol-Embryopathie nach Majewski [46]

Punkte	Symptome	Häufigkeit (%)
4	intrauteriner Minderwuchs	89
4	Mikrozephalus	84
2/4/8	statomotorische und geistige Retardierung	88
4	Hyperaktivität	70
2	Hypotonie der Muskulatur	59
2	Epikanthus	69
2	Ptoxis	40
2	Blepharophimose	11
-	antimongoloide Lidachsen	33
3	verkürzter Nasenrücken	53
1	Nasolabialfalten	71
1	schmales Lippenrot	62
2	Hypoplasie der Mandibel	74
2	hoher Gaumen	38
4	Gaumenspalte	7
3	anomale Handfurchen	72
2	Klinodaktylie V	54
2	Kamptodaktylie	17
1	Endphalagen-/Nagelhypoplasie	13
2	Supinationshemmung	16
2	Hüftluxation	10
-	Trichterbrust	30
4	Herzfehler	29
2/4	Anomalien des Genitale	47
1	Steißbeingrübchen	46
-	Hämangiome	11
2	Hernien	13
4	Urogenitalfehlbildungen	10

Schädigungsgrad	Punkte
I	10 – 29
II	30 – 39
III	>40

Abel [1, 2] definierte 1984 die Schwachform der Alkohol-Embryopathie, in denen bei gesicherter mütterlicher Alkoholanamnese nur diskrete Wesensveränderungen, Verhaltensstörungen und geistige Retardierung vorlagen, als Alkoholeffekte. Diese entsprechen dem Schweregrad 0 – I der Alkohol-Embryopathie nach Majewski [39].

1.1.2 Kardiale Schädigungen bei AE-Kindern

Erste Beschreibungen von Löser zum fetalen Alkoholsyndrom allgemein finden sich 1975 [41], zu kardiovaskulären Fehlbildungen bei embryofetalem Alkoholsyndrom 1976 [42]. Löser et al. [42] untersuchten im Jahre 1976 17 Kinder mit embryofetalem Alkoholsyndrom bezüglich kardiovaskulärer Fehlbildungen. Bei acht Kindern konnten damals Fehlbildungen nachgewiesen werden. In fünf Fällen fanden sich Vorhofseptumdefekte (ASD), in einem Fall ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) und in zwei Fällen eine Aplasie der rechten Lungenarterie sowie eine funktionell hypertrophische Subaortenstenose. So erwarteten sie ein Herzvitium in etwa 50 % der Fälle mit embryofetalem Alkoholsyndrom. Später wurde der Ventrikelseptumdefekt (VSD) als der am häufigsten auftretende Herzfehler angesehen [43, 65, 70].

Es trat eine Vielzahl von Vitien auf, wie durch nachfolgende Publikationen gezeigt werden konnte [13, 27, 33, 37, 40, 43, 44, 47, 65, 70].

1.2 Auswirkungen von Alkoholkonsum bei Erwachsenen

Die Wirkungen von Alkohol auf die Funktion des Herzens wurden bei Erwachsenen inzwischen schon vielfach untersucht. Es wurden Studien zur akuten Alkoholbelastung durch Ethanolinfusionen durchgeführt, wobei EKG- und Echokardiographie-Veränderungen (s. unten) messbar wurden [63, 66]. Außerdem wurden Studien unter und nach Alkoholentzug [6, 12, 58] sowie bei chronischen Alkoholikern [11, 50, 53, 64] durchgeführt, wobei ebenfalls EKG- und Echokardiographie-Veränderungen (s. unten) beobachtet wurden.

1.2.1 Chronische Alkoholbelastung

In verschiedenen Studien wird bei chronischen Alkoholikern unter Ethanoleinwirkung über eine Abnahme der kontraktilen Funktion des Herzens, eine ventrikuläre Dilatation, eine Abnahme der linksventrikulären Verkürzungsfraction (FS), einen Anstieg des enddiastolischen Drucks im Ventrikel, eine Zunahme der linksventrikulären Wanddicke und Myokardmasse sowie über eine Zunahme der linksventrikulären systolischen und diastolischen Durchmesser berichtet [32, 50, 66, 74]. Als Folge eines starken Alkoholkonsums über Jahre wurde des Weiteren die Entwicklung einer

alkoholischen Kardiomyopathie mit Dilatation und Hypokontraktilität des linken oder beider Ventrikel beschrieben [59, 66]. Außerdem führte chronischer Alkoholismus zu Überleitungsstörungen mit verlängertem QT-Intervall im EKG, zu Rechts- und Linksschenkelblöcken sowie zu Rhythmusstörungen (atriale und ventrikuläre Dysarrhythmien) [11, 53]. Chronischer Alkoholismus zeigte sich außerdem assoziiert mit supraventrikulärer Tachykardie und einer verlängerten frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc), wodurch das Risiko eines plötzlichen Herztodes der Patienten signifikant erhöht war [12]. Eine verlängerte QTc-Zeit, wie sie z. B. auch bei Kindern mit Long-QT-Syndromen zu finden ist, war zudem verbunden mit 2:1-AV-Blöcken, multiformen prämaternen Kammerkontraktionen und ventrikulären Tachyarrhythmien vom Typ der Torsade de pointes [17, 21]. Diese Rhythmusstörungen bei verlängertem frequenzkorrigiertem QT-Intervall waren, unabhängig welchen Ursprungs, gefährlich. Ein plötzlicher Herztod resultierte, wenn die vorliegende Rhythmusstörung in Kammerflimmern überging [21]. Kinder mit verlängerten frequenzkorrigierten QT-Intervallen hatten außerdem ein erhöhtes Risiko für das SIDS („sudden infant death syndrome“)[67].

1.2.2 Akute Alkoholbelastung

Auch akute Alkoholinfusionen konnten in Studien das QT-Intervall verlängern und bei gleichzeitiger Existenz von abnormaler Repolarisation das Risiko von lebensbedrohlichen Arrhythmien erhöhen [63, 66]. Diese Rhythmusstörungen wurden auch als Krankheitsbild des „Holiday-Heart-Syndrom“ bekannt [66].

1.2.3 Alkoholentzug

Unter Alkoholentzug wird in der Literatur über folgende Änderungen des EKGs berichtet: Sinustachykardien, Repolarisationsanomalien mit nichtspezifischen ST-T-Wellenänderungen, spitzen T- oder U-Wellen sowie Arrhythmien. Zudem wurde auch während des Alkoholentzugs das Auftreten von verlängerten QT-Intervallen beobachtet [6, 12, 58]. In der Echokardiographie wurden eine verdickte linksventrikuläre Wand, ein verdicktes interventrikuläres Septum, eine erhöhte linke Ventrikelmasse sowie ein vergrößerter endsystolischer und enddiastolischer Durchmesser beschrieben [6].

1.3 Folgen pränataler Alkoholexposition in Tiermodellen

In tierexperimentellen Studien wurde der Einfluss von pränataler Alkoholexposition auf die kontraktile Funktion des Myokards untersucht. So wurde gezeigt, dass Kardiomyozyten morphologisch und funktionell bei Ethanolexposition während der Embryogenese nicht reiften [3, 61]. Reduziertes Wachstum von Kardiomyozyten, reduzierte Entwicklung und Verfall der kontraktilen Elemente Aktin und Myosin sowie Änderungen im Calciumtransport und in der mitochondrialen Funktion wurden in vielen Tierstudien bei embryofetalem Alkoholsyndrom beschrieben [4, 16, 55, 61, 69, 71]. Gezeigt wurde außerdem, dass postnatal die Apoptose der Myozyten mit resultierendem niedrigem Herzgewicht bei intrauteriner Alkoholexposition gefördert wurde [61]. Des Weiteren wurde über einen Anstieg der Herzfrequenz berichtet [10].

1.4 Untersuchungsziel

Von Kindern alkoholkranker Mütter, die kein Vitium cordis aufweisen, wurden bislang nach unserem Kenntnisstand keine klinischen Studien über die eventuelle Änderung der Herzfunktion veröffentlicht. Es finden sich zwar zahlreiche Studien, die Art und Häufigkeit von Herzvitien bei Kindern mit Alkohol-Embryopathie beschreiben [13, 23, 24, 25, 27, 33, 40, 41, 42, 43, 45, 48, 49, 57, 65, 70], jedoch wurden bis dato keine möglichen Veränderungen im EKG oder in der Echokardiographie bei intrauterin alkoholgeschädigten Kindern ohne Vitium cordis untersucht. Da die Folgen einer solchen Änderung der Herzfunktion, wie z. B. einer Verlängerung oder Verkürzung der QTc-Zeit, gravierend sein können und u. a. das erhöhte Risiko der Extrasystolie und des plötzlichen Herztodes bergen (s. oben), sollten mögliche Veränderungen in dieser Studie untersucht werden.

Hierzu wurden die durch die nichtinvasiven Untersuchungsmethoden EKG und Echokardiographie zur Verfügung stehenden Daten zur Herzfunktion bei strukturell herzgesunden Kindern nach chronischer Alkoholexposition in der Schwangerschaft ermittelt und mit den Referenzwerten der gesunden Allgemeinbevölkerung verglichen.

Es wurden Daten von 347 Kindern mit Alkohol-Embryopathie oder Alkoholeffekten, bei denen ein Vitium cordis ausgeschlossen wurde, ausgewertet. Auf diesem Wege sollte geklärt werden, ob, und falls ja, in welcher Weise sich geänderte elektrokardiographische bzw. echokardiographische Funktionswerte des Herzens ergeben. Gleichzeitig sollte untersucht werden, ob sich signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede oder Unterschiede bzgl. der AE-Grade in den Funktionswerten des Herzens bei Patienten nach intrauteriner Alkoholexposition ergeben.

2. Material und Methode

2.1 Studienkriterien

2.1.1 Einschlusskriterien

In der kardiologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Münster wurden seit 1976 Kinder mit Alkohol-Embryopathie untersucht. Alle Kinder in dieser Studie sind wegen klinischer Auffälligkeiten mit der Fragestellung einer Alkohol-Embryopathie vorgestellt und klinisch, kardiologisch und psychologisch untersucht worden. Die Kinder, bei denen der Verdacht auf eine Alkohol-Embryopathie bzw. auf Alkoholeffekte ohne Vitium cordis bestätigt wurde, wurden in die Untersuchung aufgenommen. Sie umfasst 347 Kinder (185 M, 162 W), von denen 260 einmal (131 M, 129 W) und 87 mehrmals (54 M, 33 W) untersucht wurden. Zum Vergleich wurden Werte gesunder Kinder aus der Literatur herangezogen.

Bis auf die Diagnose der Alkohol-Embryopathie handelte es sich bei allen Patienten um ansonsten klinisch gesunde Patienten. Die Studie wurde mit Untersuchungsdaten von Februar 1976 bis Mai 2000 durchgeführt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen aus dieser Studie wurden 67 Kinder mit einem Vitium cordis sowie Kinder, die zusätzlich zur Alkohol-Embryopathie an einer chronischen Krankheit litten. Ausschlaggebend für die Aufnahme in die Studie war der Befund der Erstuntersuchung in der kinder-kardiologischen Ambulanz. Kinder, die bei der Erstuntersuchung z. B. einen Ventrikelseptumdefekt aufwiesen, der sich im weiteren Verlauf jedoch spontan verschloss, wurden somit auch aus dieser Untersuchung ausgeschlossen.

2.1.3 Kriterien der Alkohol-Embryopathie

Die Einteilung der Kinder in die verschiedenen Grade der Alkohol-Embryopathie bzw. Alkoholeffekte erfolgte nach den Definitionen von Majewski [46, 48] bzw. Abel [1, 2].

Majewski et al. [48] unterteilten 1976 die Alkoholembryopathie (AE) nach dem Ausmaß der kraniofazialen Dismorphie und der zerebralen Schädigung in die 3 Schweregrade AE I, AE II und AE III.

Abel [1, 2] definierte 1984 die Schwachform der Alkohol-Embryopathie, wo bei gesicherter mütterlicher Alkoholanamnese nur diskrete Wesensveränderungen, Verhaltensstörungen und geistige Retardierung vorlagen, als Alkoholeffekte. Diese entsprechen Grad 0 – I nach Majewski [39].

In den Fällen, wo der Grad der Alkohol-Embryopathie klinisch nicht eindeutig definiert war, wurde jeweils der höhere Grad gewählt (aus AE I bis II wurde so AE II, aus AE II bis III wurde AE III).

2.2 EKG / Echokardiographie

Im Rahmen teils mehrerer kardiologischer Untersuchungen pro Patient wurden bei allen Patienten EKGs und in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit Echokardiographien durchgeführt. So lagen uns 488 EKGs (262 M, 206 W) und 261 Echokardiographien (132 M, 129 W) vor.

2.2.1 EKG-Ableitung

Die EKGs wurden in 12-Kanal-Ableitung durchgeführt. Alle EKGs wurden nach Einthoven (Extremitäten), Goldberger (Extremitäten) und nach Wilson (Brustwand) abgeleitet.

2.2.1.1 EKG-Ableitung nach Einthoven [20]

Die EKG-Ableitungen nach Einthoven sind bipolare Ableitungen. Es werden jeweils zwei Extremitäten gegeneinander abgeleitet. Die Ableitungselektroden werden wie folgt verbunden:

Ableitung I = linker Arm – rechter Arm

Ableitung II = rechter Arm – linkes Bein

Ableitung III = linker Arm – linkes Bein

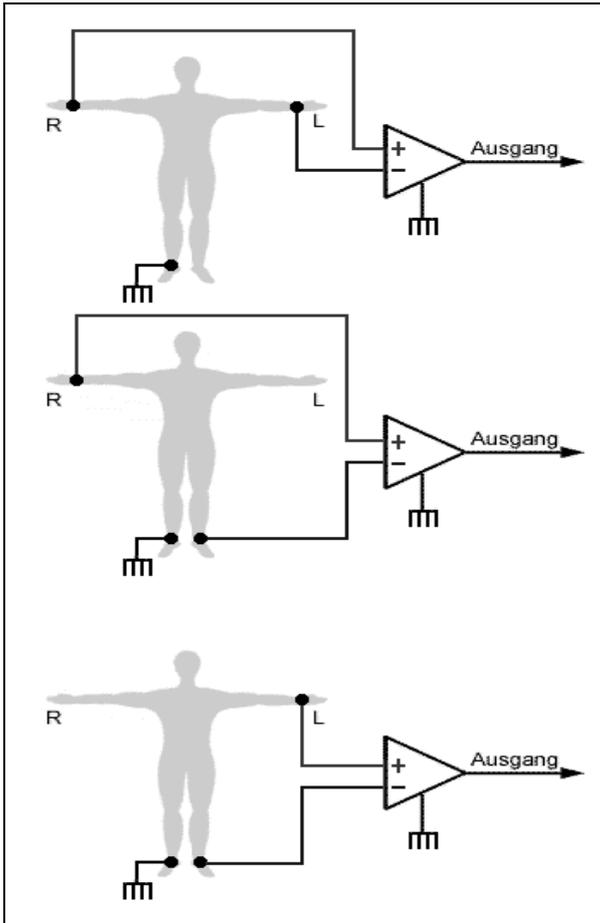


Abb. 1

EKG-Ableitung nach Einthoven

2.2.1.2 EKG-Ableitung nach Goldberger [20]

Die EKG-Ableitungen nach Goldberger sind unipolare Ableitungen. Es wird von einer differentiellen Elektrode gegen eine indifferente oder Sammelelektrode abgeleitet. Dabei werden immer zwei Extremitäten zu einer Sammelelektrode zusammengeschlossen. Daraus resultieren folgende Ableitungen:

aVR = rechter Arm – indifferente Elektrode

(Zusammenschluss linker Arm und linker Fuß)

aVL = linker Arm – indifferente Elektrode

(Zusammenschluss rechter Arm und linker Fuß)

aVF = linker Fuß – indifferente Elektrode

(Zusammenschluss rechter Arm und linker Arm)

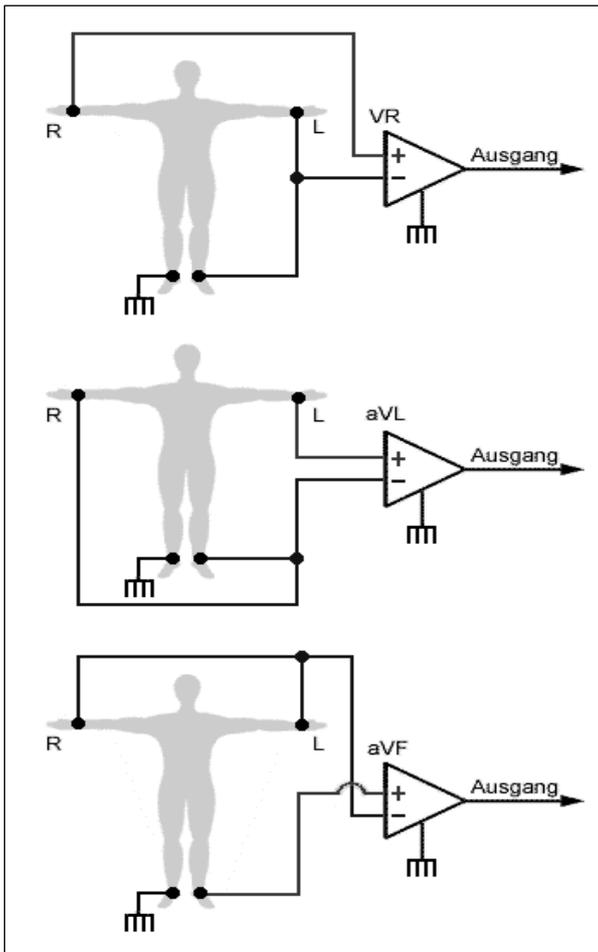


Abb. 2

EKG-Ableitung nach Goldberger

2.2.1.3 EKG-Ableitung nach Wilson [20]

Die EKG-Ableitungen nach Wilson sind unipolare Brustwandableitungen. Die differente Elektrode wird dabei an Ableitungspunkten der Brustwand angelegt, die indifferente Elektrode ist eine Wilson-Sammelelektrode. Dabei werden alle drei Extremitätenkabel zu einer Sammelelektrode zusammengeschlossen. Folgende Ableitungspunkte für die differente Elektrode sind definiert:

- V1: rechter Sternalrand in Höhe des 4. ICR
- V2: linker Sternalrand in Höhe des 4. ICR
- V3: in der Mitte zwischen V2 und V4
- V4: linke Medioklavikularlinie im 5. ICR
- V5: linke vordere Axillarlinie in der gleichen Höhe wie V4
- V6: linke mittlere Axillarlinie in der gleichen Höhe wie V4 und V5

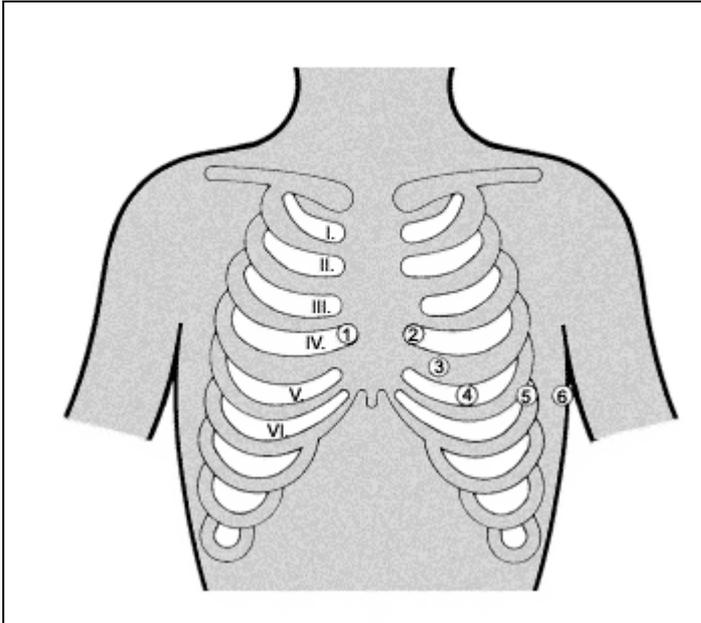


Abb.3

EKG-Ableitung nach Wilson

Alle angegebenen Ableitungspunkte gelten für Erwachsene und Kinder mit Ausnahme des ersten Lebensjahres. Bei den Patienten im ersten Lebensjahr werden die Elektroden in einer Horizontalen im 4. ICR angelegt.

2.2.2 EKG-Zeiten

Bei den Patienten dieser Studie wurden in den EKGs folgende Zeiten gemessen:

- QRS-Komplex: entspricht der Erregung des Ventrikels [ms]
- QT-Dauer: entspricht der Erregungsrückbildung [ms]
- Hf: Herzfrequenz [Schläge/min].

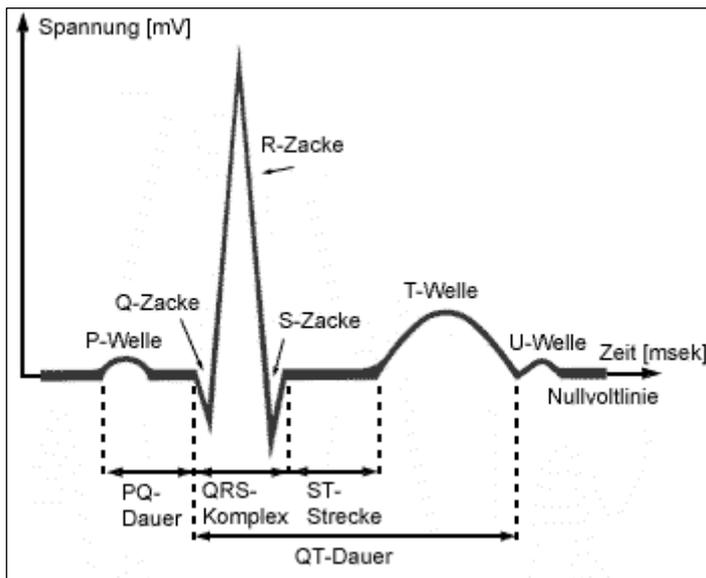


Abb. 4

EKG-Zeiten

2.2.3 Echokardiographie

Nach Verfügbarkeit wurde bei den Patienten eine Echokardiographie durchgeführt, um eventuelle kardiale Auffälligkeiten festzustellen.

In den Echokardiographien wurden neben der morphologischen Diagnostik u. a. folgende Parameter gemessen:

- LVDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [mm]
- LVSD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser [mm]

2.3. Daten

2.3.1 Bekannte Parameter

Die Einteilung der Patienten erfolgte nach:

- Geschlecht
- Alter bei Erstuntersuchung
- Größe
- Gewicht
- Schweregrad der Alkohol-Embryopathie
(Alkoholeffekte AF, Alkohol-Embryopathie (AE) Grad I, II, III)

2.3.2 Errechnete Parameter

Errechnet wurden folgende Parameter mit Hilfe folgender Formeln:

- Körperoberfläche [m²]: $KO = \sqrt{[(Größe\ (cm) * Gewicht(kg)) / 3600]}$
- Korrigierte QT-Zeit nach Bazett [ms]: $QTc = QT / \sqrt{[60/Hf]}$ [7, 51, 52]
- Fraction of Shortening FS [%] = $100 * (LVDD - LVSD) / LVDD$

2.4 Gruppeneinteilung

Die Gruppeneinteilung erfolgte getrennt für EKG und Echokardiographie. Jede Untersuchung wurde einzeln bewertet, so dass die Daten mehrfach untersuchter Patienten in mehreren Gruppen vertreten sein können.

2.4.1 EKG-Gruppeneinteilung

Bei den EKG-Daten erfolgte die Gruppeneinteilung nach Alter und Geschlecht in 8 männliche und 8 weibliche Altersgruppen. Wir übernahmen die Gruppeneinteilung, die die Referenzliteratur vorgab. Als Referenzliteratur benutzten wir die Studie von Rijnbeek et al. [62] über Normalwerte im pädiatrischen EKG.

So erhielten wir 8 männliche Gruppen „AM – HM“ sowie 8 weibliche Gruppen „AW – HW“ (s. Tab. 2):

Tab. 2

EKG-Gruppeneinteilung nach Alter

Gruppe		Männlich (M) n	Weiblich (W) n	Alter
AM	AW	7	7	1 – 3 Mo
BM	BW	10	7	3 – 6 Mo
CM	CW	16	12	6 – 12 Mo
DM	DW	50	48	1 – 3 J
EM	EW	51	39	3 – 5 J
FM	FW	57	39	5 – 8 J
GM	GW	54	35	8 – 12 J
HM	HW	17	19	12 – 16 J
Gesamt n		262	206	

In einer zweiten Einteilung zur Untersuchung des Einflusses des Grades der Alkohol-Embryopathie auf die linksventrikuläre Funktion erfolgte eine Sortierung getrennt nach Geschlecht und dem Grad der Alkohol-Embryopathie nach Majewski [46, 48] bzw. nach den Alkoholeffekten nach Abel [1].

So ergaben sich 4 männliche Gruppen „am – dm“ und 4 weibliche Gruppen „aw – dw“ (AF = AE 0, I, II, III):

Tab. 3

EKG-Gruppeneinteilung nach AE-Grad

Gruppe		männlich (m) n	weiblich (w) n	AE-Grad
am	aw	89	67	0
bm	bw	90	82	I
cm	cw	43	38	II
dm	dw	40	19	III
Gesamt n		262	206	

2.4.2 Echokardiographie-Gruppeneinteilung

Hier erfolgte die Gruppeneinteilung nach der Größe der Körperoberfläche [m²]. Wir hielten uns bei unserer Gruppeneinteilung auch hier an die Gruppeneinteilung, die die Referenzliteratur vorgab. Als Referenzliteratur benutzten wir die Studie von Henry et al. [22] über die echokardiographischen Werte der gesunden Allgemeinbevölkerung (Alter: 1 Tag – 23 Jahre).

Nach Geschlecht wurde ebenfalls wieder zur Vereinheitlichung wie bei der EKG-Gruppeneinteilung sortiert.

So ergaben sich 11 männliche Gruppen „1M – 11M“ und 11 weibliche Gruppen „1W – 11W“:

Tab. 4

Echokardiographie-Gruppeneinteilung nach Körperoberfläche

Gruppe		Männlich (M) n	Weiblich (W) n	Maximale Körperoberfläche [m ²]
1M	1W	2	4	0,24
2M	2W	11	7	0,34
3M	3W	18	20	0,45
4M	4W	12	14	0,52
5M	5W	32	30	0,68
6M	6W	20	15	0,82
7M	7W	18	10	0,94
8M	8W	4	9	1,06
9M	9W	8	10	1,27
10M	10W	4	6	1,47
11M	11W	3	4	1,65
Gesamt n		132	129	

Anschließend wurde wie in der EKG-Gruppeneinteilung eine zweite Einteilung nach dem Grad der Alkohol-Embryopathie, getrennt nach Geschlecht, vorgenommen. So ergaben sich jeweils wieder 4 männliche Gruppen „1m – 4m“ und 4 weibliche Gruppen „1w – 4 w“ (AF = AE 0, AE I, AE II, AE III):

Tab. 5

Echokardiographie-Gruppeneinteilung nach AE-Grad

Gruppe		männlich (m) n	weiblich (w) n	AE-Grad
1m	1w	59	55	0
2m	2w	47	53	I
3m	3w	17	15	II
4m	4w	9	6	III
Gesamt n		132	129	

2.5 Auswertung

2.5.1 Deskriptive Statistik

2.5.1.1 EKG

In der Auswertung der EKG-Ergebnisse unserer Studie verglichen wir zunächst unsere Daten mit den altersentsprechenden Normalwerten aus der oben genannten zugehörigen Referenzliteratur [62].

Hierzu stellten wir zunächst die Medianwerte der einzelnen Versuchsgruppen „AM – HM“ bzw. „AW – HW“ dem zugehörigen Medianwert der jeweiligen Referenzgruppe gegenüber. Dies erfolgte für alle Gruppen getrennt für QRS, QTc und die Herzfrequenz (Hf). Anschließend berechneten wir das entsprechende prozentuale Verhältnis des Medianwertes der Versuchsgruppe zu dem Medianwert der jeweiligen Referenzgruppe.

Wir ermittelten im nächsten Schritt die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen „AM – HM“ bzw. „AW – HW“, die einen QRS-, QTc- bzw. Hf-Wert hatten, der nicht mehr im Referenzbereich der jeweiligen Versuchsgruppe lag. Der Referenzbereich entsprach dabei dem 96 % - Referenzintervall (= 2. Perzentile, 98. Perzentile) der Normalwerte im pädiatrischen EKG nach Rijnbeek et al. [62].

Anschließend ermittelten wir für die AE-Gruppen „am – dm“ bzw. „aw – dw“ den Anteil der Abweichungen vom zugehörigen Referenzbereich.

2.5.1.2 Echokardiographie

In der Auswertung der Echokardiographie-Ergebnisse unserer Studie verglichen wir zunächst wieder unsere Daten mit den konstitutionsbedingten Normalwerten aus der oben genannten zugehörigen Referenzliteratur [22].

Hierzu stellten wir die Mittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen „1M – 11M“ bzw. „1W – 11W“ dem zugehörigen Mittelwert der jeweiligen Referenzgruppe gegenüber. Dies erfolgte für alle Gruppen getrennt für LVDD, LVSD und die Verkürzungsfraktion (FS). Die Mittelwerte für alle Echokardiographiedaten wurden zum besseren Vergleich wie in der Referenzwertetabelle nach Henry et al. [22] auf den nächsten vollen mm gerundet. Anschließend berechneten wir das entsprechende prozentuale Verhältnis des Mittelwertes der Versuchsgruppe zu dem Mittelwert der jeweiligen Referenzgruppe.

Wir ermittelten im nächsten Schritt die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen „1M – 11M“ bzw. „1W – 11W“, die einen LVDD-, LVSD- bzw. FS-Wert hatten, der nicht mehr im Referenzbereich der jeweiligen Versuchsgruppe lag. Der Referenzbereich entsprach dabei dem 95 % - Referenzintervall (= Mittelwert +/- 2 SD) der Normalwerte in der pädiatrischen Echokardiographie nach Henry et al. [22].

Anschließend ermittelten wir für die AE-Gruppen „1m – 4m“ bzw. „1w – 4w“ den Anteil der Abweichungen vom zugehörigen Referenzbereich.

2.5.1.3 Korrelation Echokardiographie und EKG

Des Weiteren ermittelten wir den Anteil von Patienten mit erniedrigter Ventrikelgröße, gemessen am echokardiographischen Parameter LVDD, und gleichzeitig verkürzter Erregungszeit des Ventrikels, gemessen am EKG-Parameter QRS.

Diesen Anteil bestimmten wir getrennt nach Geschlecht.

2.5.2 Vergleichende Statistik

2.5.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

2.5.2.1.1 EKG

Zunächst untersuchten wir, ob es Unterschiede zwischen der linksventrikulären Funktion der verschiedenen Geschlechter gibt. Hierzu verglichen wir die Anzahl der Patienten mit vom Referenzbereich abweichenden EKG-Werten in den einzelnen männlichen Gruppen „AM – HM“ mit den zugehörigen altersentsprechenden weiblichen Gruppen „AW – HW“ jeweils wieder getrennt für QRS, QTc und Hf. Als Test wählten wir zum Vergleich von Häufigkeiten das Konfidenzintervall für die Differenz von Anteilswerten. Wir wählten die Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$.

Die Differenz der Anteilswerte wurde zunächst mit der einfachen Normalverteilungsapproximation berechnet. Bei dem Ergebnis eines signifikanten Unterschiedes der Anteilswerte benutzten wir die genauere Schätzung nach dem Algorithmus von S. Wallenstein. Danach wurde dieser Algorithmus ggf. noch zusammen mit der Yates-Korrektur verwendet.

Es wurden folgende Gruppen miteinander verglichen:

- 1.) AM – AW, 2.) BM – BW, 3.) CM – CW, 4.) DM – DW,
- 5.) EM – EW, 6.) FM – FW, 7.) GM – GW, 8.) HM – HW,
- 9.) Gesamtgruppe M – Gesamtgruppe W.

2.5.2.1.2 Echokardiographie

Auch mit den echokardiographischen Daten untersuchten wir, ob es Unterschiede zwischen der linksventrikulären Funktion der verschiedenen Geschlechter gibt. Hierzu verglichen wir die Anzahl der Patienten mit vom Referenzbereich abweichenden echokardiographischen Werten in den einzelnen männlichen Gruppen „1M – 11M“ mit den entsprechenden weiblichen Gruppen „1W – 11W“ jeweils wieder getrennt für LVDD, LVSD und FS. Als Test wählten wir auch hier zum Vergleich von Häufigkeiten das Konfidenzintervall für die Differenz von Anteilswerten. Wir wählten die Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$.

Die Differenz der Anteilswerte wurde zunächst wieder mit der einfachen Normalverteilungsapproximation berechnet. Bei dem Ergebnis eines signifikanten Unterschiedes der Anteilswerte benutzten wir die genauere Schätzung nach dem Algorithmus von S. Wallenstein. Danach wurde dieser Algorithmus ggf. noch zusammen mit der Yates-Korrektur verwendet.

Es wurden folgende Gruppen miteinander verglichen:

- 1.) 1M – 1W, 2.) 2M – 2W, 3.) 3M – 3W, 4.) 4M – 4W, 5.) 5M – 5W,
- 6.) 6M – 6W, 7.) 7M – 7W, 8.) 8M – 8W, 9.) 9M – 9W, 10.) 10M – 10W,
- 11.) 11M – 11W, 12.) Gesamtgruppe M – Gesamtgruppe W.

2.5.2.2 Unterschiede im AE-Grad

2.5.2.2.1 EKG

Außerdem untersuchten wir, ob es Unterschiede der linksventrikulären Funktion zwischen verschiedenen Graden der AE gibt.

Hierzu verglichen wir den Anteil der Patienten pro Gruppe mit vom zugehörigen Referenzbereich abweichenden EKG-Werten in den einzelnen AE-Grad-Gruppen getrennt nach Geschlecht miteinander. Wir verglichen die Gruppen jeweils getrennt für QRS, QTc und Hf. Als Test wählten wir auch hier zum Vergleich von Häufigkeiten das Konfidenzintervall für die Differenz von Anteilswerten. Wir wählten wieder die Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$.

Die Differenz der Anteilswerte wurde zunächst mit der einfachen Normalverteilungsapproximation berechnet. Bei dem Ergebnis eines signifikanten Unterschiedes der Anteilswerte benutzten wir die genauere Schätzung nach dem Algorithmus von S. Wallenstein. Danach wurde ggf. die Yates-Korrektur verwendet.

Hierbei wurden folgende männliche Gruppen miteinander verglichen:

- 1.) am – bm, 2.) am – cm, 3.) am – dm,
- 4.) bm – cm, 5.) cm – dm, 6.) bm – dm.

Folgende weibliche Gruppen wurden verglichen:

- 1.) aw – bw, 2.) aw – cw, 3.) aw – dw,
- 4.) bw – cw, 5.) cw – dw, 6.) bw – dw.

2.5.2.2.2 Echokardiographie

Auch bei den echokardiographischen Daten untersuchten wir, ob es Unterschiede der linksventrikulären Funktion zwischen verschiedenen Graden der AE gibt.

Hierzu verglichen wir erneut die Anzahl der Patienten pro Gruppe mit vom Normbereich abweichenden echokardiographischen Werten in den einzelnen AE-Grad-Gruppen getrennt nach Geschlecht miteinander. Wir verglichen die Gruppen jeweils wieder getrennt für LVDD, LVSD und FS. Als Test wählten wir auch hier zum Vergleich von Häufigkeiten das Konfidenzintervall für die Differenz von Anteilswerten. Wir wählten wie oben die Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$.

Die Differenz der Anteilswerte wurde zunächst wieder mit der einfachen Normalverteilungsapproximation berechnet. Bei dem Ergebnis eines signifikanten Unterschiedes der Anteilswerte benutzten wir auch hierbei die genauere Schätzung nach dem Algorithmus von S. Wallenstein. Danach wurde dieser Algorithmus ggf. noch zusammen mit der Yates-Korrektur verwendet.

Folgende männliche Gruppen wurden miteinander verglichen:

- 1.) 1m – 2m, 2.) 1m – 3m, 3.) 1m – 4m,
- 4.) 2m – 3m, 5.) 3m – 4m, 6.) 2m – 4m.

Analog dazu verglichen wir die folgenden weiblichen Gruppen:

- 1.) 1w – 2w, 2.) 1w – 3w, 3.) 1w – 4w,
- 4.) 2w – 3w, 5.) 3w – 4w, 6.) 2w – 4w.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 EKG

3.1.1.1 QRS: Versuchsgruppe – Referenzgruppe

3.1.1.1.1 Medianwerte der Gruppen AM – HM

Die folgende Tabelle zeigt die QRS-Medianwerte der einzelnen Altersgruppen AM – HM im Vergleich zur gesunden Population [62] sowie das prozentuale Verhältnis des Medianwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 6

QRS-Medianwerte der Gruppen AM – HM

Gruppe	Median [ms]	Referenzmedian [ms]	Verhältnis [%]
AM	50	60	83,33
BM	50	70	71,43
CM	50	70	71,43
DM	50	70	71,43
EM	60	80	75,0
FM	60	80	75,0
GM	60	90	66,67
HM	60	90	66,67

In der folgenden Abbildung sind die Medianwerte +/- 2 Standardabweichungen für QRS graphisch dargestellt.

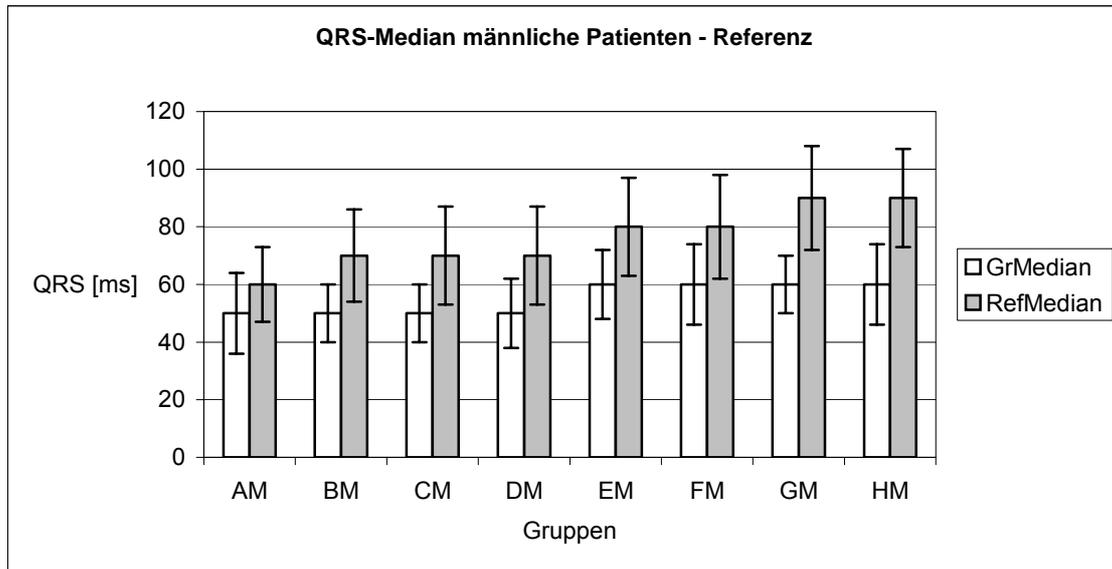


Abb. 5

QRS-Medianwerte der Gruppen AM – HM mit Referenzgruppen

3.1.1.1.2 Medianwerte der Gruppen AW – HW

Die folgende Tabelle zeigt die QRS-Medianwerte der einzelnen Altersgruppen AW – HW im Vergleich zur gesunden Population [62] sowie das prozentuale Verhältnis des Medianwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 7

QRS-Medianwerte der Gruppen AW – HW

Gruppe	Median [ms]	Referenzmedian [ms]	Verhältnis [%]
AW	40	60	66,67
BW	50	60	83,33
CW	50	60	83,33
DW	50	70	71,43
EW	50	70	71,43
FW	60	80	75,0
GW	60	80	75,0
HW	60	90	66,67

In der folgenden Abbildung sind die Medianwerte \pm 2 Standardabweichungen für QRS graphisch dargestellt.

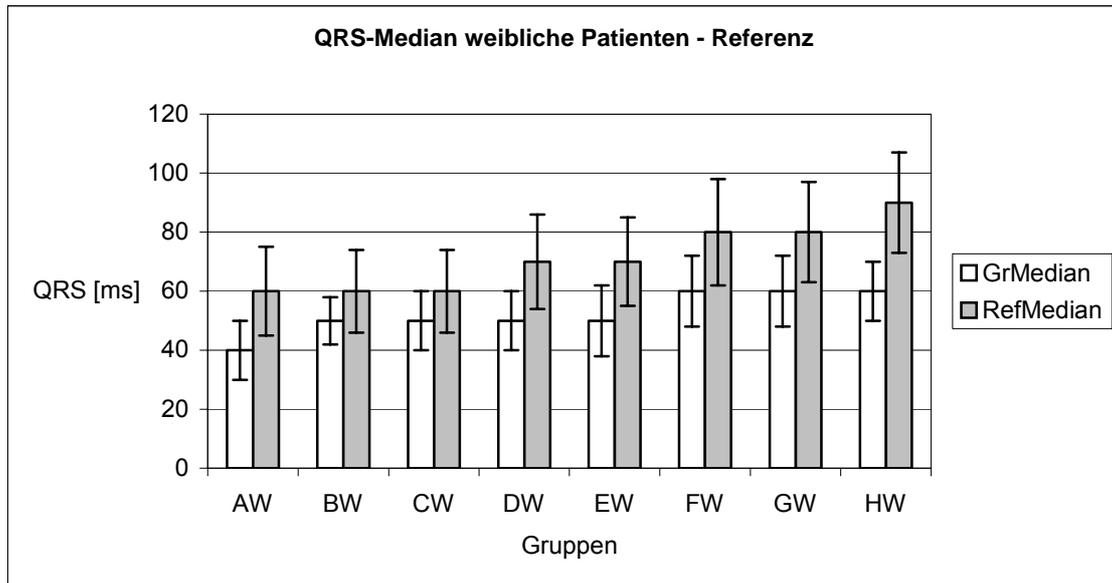


Abb. 6

QRS-Medianwerte der Gruppen AW – HW mit Referenzgruppen

3.1.1.1.3 Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich

3.1.1.1.3.1 Abweichungen in den Gruppen AM – HM

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des QRS-Wertes vom Referenzbereich in den einzelnen Gruppen dargestellt.

In allen Gruppen AM – HM konnte keine Abweichung des QRS-Wertes vom Referenzbereich nach oben festgestellt werden.

Tab. 8

Häufigkeiten der QRS-Abweichungen in den Gruppen AM – HM

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw.		Relative Gesamthäufigkeit
		nach oben / nach unten		
AM	7	0	2	2/7 = 28,57 %
BM	10	0	0	0/10 = 0 %
CM	16	0	1	1/16 = 6,25 %
DM	50	0	3	3/50 = 6,0 %
EM	51	0	22	22/51 = 43,14 %
FM	57	0	20	20/57 = 35,08 %
GM	54	0	50	50/54 = 92,6 %
HM	17	0	15	15/17 = 88,24 %
SUMME	262	0	113	113/262 = 43,13 %

Insgesamt hatten 113 von 262 EKGs männlicher Patienten einen QRS-Wert außerhalb des 96 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 43,13. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 149 von 262 QRS-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 56,87.

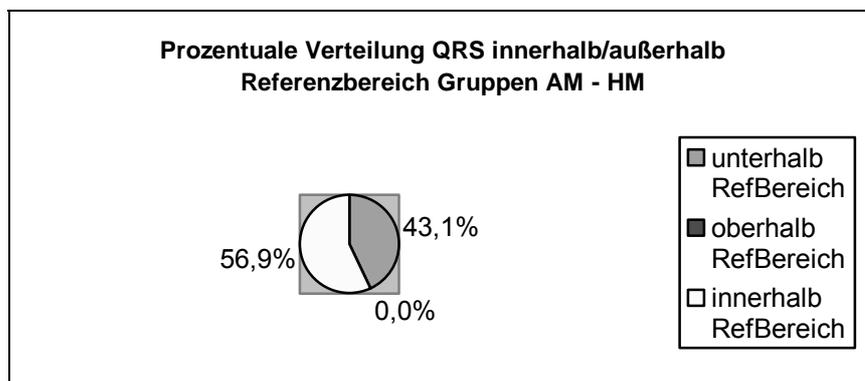


Abb. 7

Verteilung [%] QRS innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AM – HM

3.1.1.1.3.2 Abweichungen in den Gruppen AW – HW

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des QRS-Wertes vom Referenzbereich in den einzelnen Gruppen dargestellt.

Auch hier konnte in allen Gruppen AW – HW keine Abweichung des QRS-Wertes vom Referenzbereich nach oben festgestellt werden.

Tab. 9

Häufigkeiten der QRS-Abweichungen in den Gruppen AW – HW

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw.		Relative Gesamthäufigkeit
		nach oben /	nach unten	
AW	7	0	4	4/7 = 57,14 %
BW	7	0	0	0/7 = 0 %
CW	12	0	2	2/12 = 16,67 %
DW	48	0	2	2/48 = 4,17 %
EW	39	0	22	22/39 = 56,41 %
FW	39	0	13	13/39 = 33,33 %
GW	35	0	34	34/35 = 97,14 %
HW	19	0	17	17/19 = 89,47 %
SUMME	206	0	94	94/206 = 45,63 %

Insgesamt hatten 94 von 206 EKGs weiblicher Patienten einen QRS-Wert außerhalb des 96 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 45,63. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 112 von 206 QRS-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 54,37.

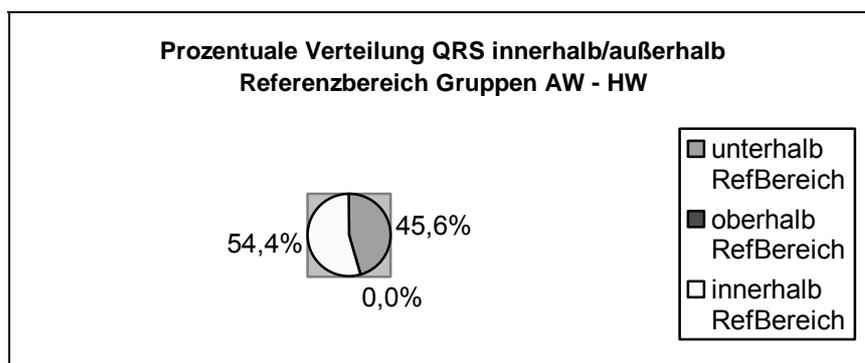


Abb. 8

Verteilung [%] QRS innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AW – HW

3.1.1.1.3.3 Abweichungen in den Gruppen am – dm

Bei Einteilung der männlichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 10

Häufigkeiten der QRS-Abweichungen in den Gruppen am – dm

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
am	0	89	0	45	45/89 = 50,56 %
bm	I	90	0	37	37/90 = 41,11 %
cm	II	43	0	18	18/43 = 41,86 %
dm	III	40	0	13	13/40 = 32,5 %

In allen Gruppen am – dm wurde keine Abweichung des QRS-Wertes vom Referenzbereich nach oben festgestellt.

3.1.1.1.3.4 Abweichungen in den Gruppen aw – dw

Bei Einteilung der weiblichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 11

Häufigkeiten der QRS-Abweichungen in den Gruppen aw – dw

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
aw	0	67	0	31	31/67 = 46,27 %
bw	I	82	0	35	35/82 = 42,68 %
cw	II	38	0	17	17/38 = 44,74 %
dw	III	19	0	11	11/19 = 57,89 %

In allen Gruppen aw – dw wurde keine Abweichung des QRS-Wertes vom Referenzbereich nach oben festgestellt.

3.1.1.2 QTc: Versuchsgruppe – Referenzgruppe

3.1.1.2.1 Medianwerte der Gruppen AM – HM

Die folgende Tabelle zeigt die QTc-Medianwerte der einzelnen Altersgruppen AM – HM im Vergleich zur gesunden Population [62] sowie das prozentuale Verhältnis des Medianwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 12

QTc-Medianwerte der Gruppen AM – HM

Gruppe	Median [ms]	Referenzmedian [ms]	Verhältnis [%]
AM	378	419	90,21
BM	382	422	90,52
CM	358	411	87,1
DM	381	412	92,48
EM	379	412	92,0
FM	378	411	91,97
GM	370	411	90,0
HM	367	407	90,17

In der folgenden Abbildung sind die Medianwerte \pm 2 Standardabweichungen für QTc graphisch dargestellt.

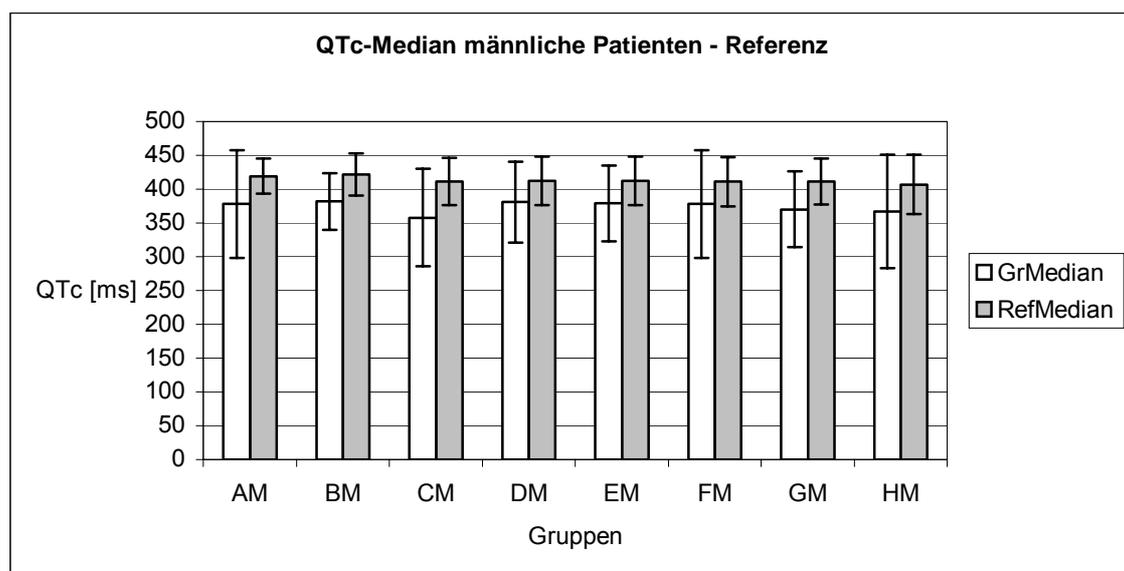


Abb. 9

QTc-Medianwerte der Gruppen AM – HM mit Referenzgruppen

3.1.1.2.2 Medianwerte der Gruppen AW – HW

Die folgende Tabelle zeigt die QTc-Medianwerte der einzelnen Altersgruppen AW – HW im Vergleich zur gesunden Population [62] sowie das prozentuale Verhältnis des Medianwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 13

QTc-Medianwerte der Gruppen AW – HW

Gruppe	Median [ms]	Referenzmedian [ms]	Verhältnis [%]
AW	392	424	92,45
BW	376	418	89,95
CW	353	414	85,27
DW	370	417	88,73
EW	383	415	92,29
FW	375	409	91,69
GW	374	410	91,22
HW	370	414	89,37

In der folgenden Abbildung sind die Medianwerte +/- 2 Standardabweichungen für QTc graphisch dargestellt.

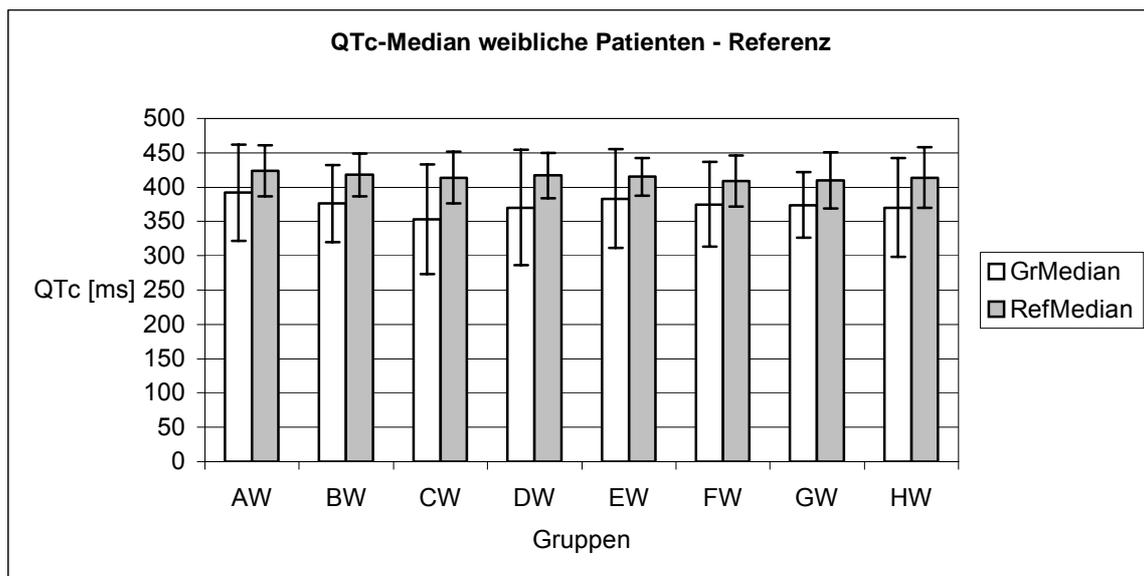


Abb. 10

QTc-Medianwerte der Gruppen AW – HW mit Referenzgruppen

3.1.1.2.3 Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich

3.1.1.2.3.1 Abweichungen in den Gruppen AM – HM

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des QTc-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen AM – HM dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 14

Häufigkeiten der QTc-Abweichungen in den Gruppen AM – HM

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw.		Relative Gesamthäufigkeit
		nach oben	nach unten	
AM	6	0	4	4/6 = 66,67 %
BM	10	0	6	6/10 = 60,0 %
CM	16	0	12	12/16 = 75,0 %
DM	50	0	26	26/50 = 52,0 %
EM	51	0	25	25/51 = 49,02 %
FM	56	2	27	29/56 = 51,79 %
GM	54	1	27	28/54 = 51,85 %
HM	17	1	8	9/17 = 52,94 %
SUMME	260	4	135	139/260 = 53,46 %

Insgesamt hatten 135 von 260 (= 51,92 %) EKGs männlicher Patienten einen QTc-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag. Bei 4 von 260 (= 1,54 %) EKGs lag der QTc-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs.

So hatten 139 von 260 EKGs männlicher Patienten einen QTc-Wert außerhalb des 96 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 53,46. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 121 von 260 QTc-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 46,54.

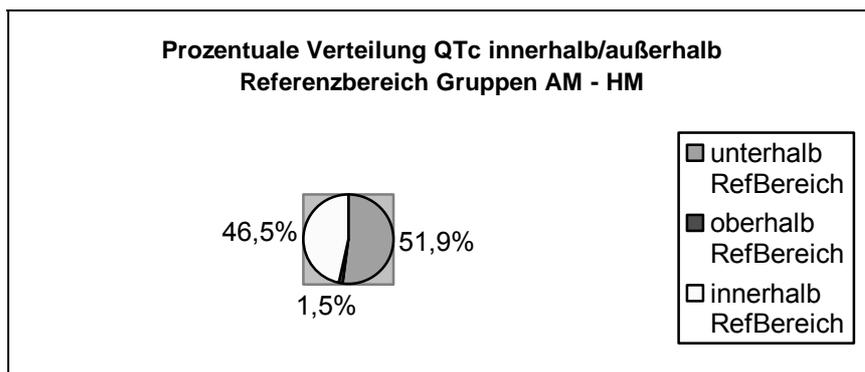


Abb. 11

Verteilung [%] QTc innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AM – HM

3.1.1.2.3.2 Abweichungen in den Gruppen AW – HW

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des QTc-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen AW – HW dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 15

Häufigkeiten der QTc-Abweichungen in den Gruppen AW – HW

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw.		Relative Gesamthäufigkeit
		nach oben	nach unten	
AW	7	0	2	2/7 = 28,57 %
BW	7	0	5	5/7 = 71,43 %
CW	12	0	11	11/12 = 91,67 %
DW	47	1	31	32/47 = 68,09 %
EW	38	2	24	26/38 = 68,42 %
FW	38	0	19	19/38 = 50,0 %
GW	35	0	10	10/35 = 28,57 %
HW	19	0	9	9/19 = 47,37 %
SUMME	203	3	111	114/203 = 56,16 %

Insgesamt hatten 111 von 203 (= 54,68 %) EKGs weiblicher Patienten einen QTc-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag.

Bei 3 von 203 (= 1,48 %) EKGs lag der QTc-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs.

So hatten 114 von 203 EKGs weiblicher Patienten einen QTc-Wert außerhalb des 96 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 56,16. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 89 von 203 QTc-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 43,84.

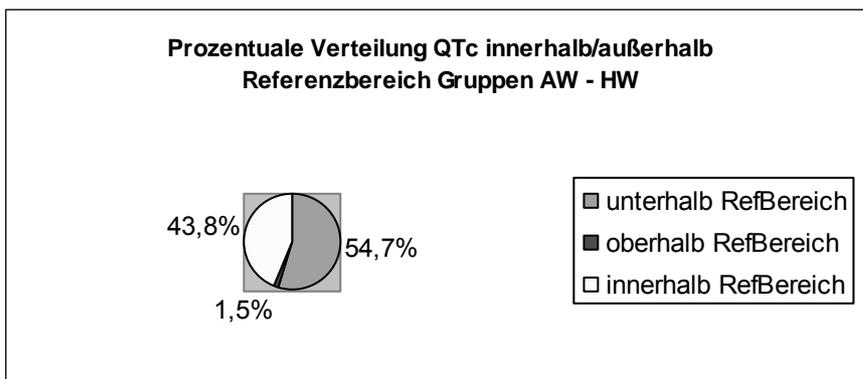


Abb. 12

Verteilung [%] QTc innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AW – HW

3.1.1.2.3.3 Abweichungen in den Gruppen am – dm

Bei Einteilung der männlichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 16

Häufigkeiten der QTc-Abweichungen in den Gruppen am – dm

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
am	0	88	2	51	53/88 = 60,23 %
bm	I	90	3	47	50/90 = 55,56 %
cm	II	43	0	23	23/43 = 53,49 %
dm	III	39	1	14	15/39 = 38,46 %

3.1.1.2.3.4 Abweichungen in den Gruppen aw – dw

Bei Einteilung der weiblichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 17

Häufigkeiten der QTc-Abweichungen in den Gruppen aw – dw

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw.		Relative Gesamthäufigkeit
			nach oben	nach unten	
aw	0	66	1	34	35/66 = 53,03 %
bw	I	80	1	45	46/80 = 57,5 %
cw	II	38	1	23	24/38 = 63,16 %
dw	III	19	0	8	8/19 = 42,11 %

3.1.1.3 Herzfrequenz (Hf): Versuchsgruppe – Referenzgruppe

3.1.1.3.1 Medianwerte der Gruppen AM – HM

Die folgende Tabelle zeigt die Hf-Medianwerte der einzelnen Altersgruppen AM – HM im Vergleich zur gesunden Population [62] sowie das prozentuale Verhältnis des Medianwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 18

Hf-Medianwerte der Gruppen AM – HM

Gruppe	Median [Schläge/min]	Referenzmedian [Schläge/min]	Verhältnis [%]
AM	165	152	108,55
BM	140	134	104,48
CM	130	128	101,56
DM	120	119	100,84
EM	100	98	102,04
FM	97	88	110,23
GM	80	78	102,56
HM	70	73	95,89

In der folgenden Abbildung sind die Medianwerte +/- 2 Standardabweichungen für Hf graphisch dargestellt.

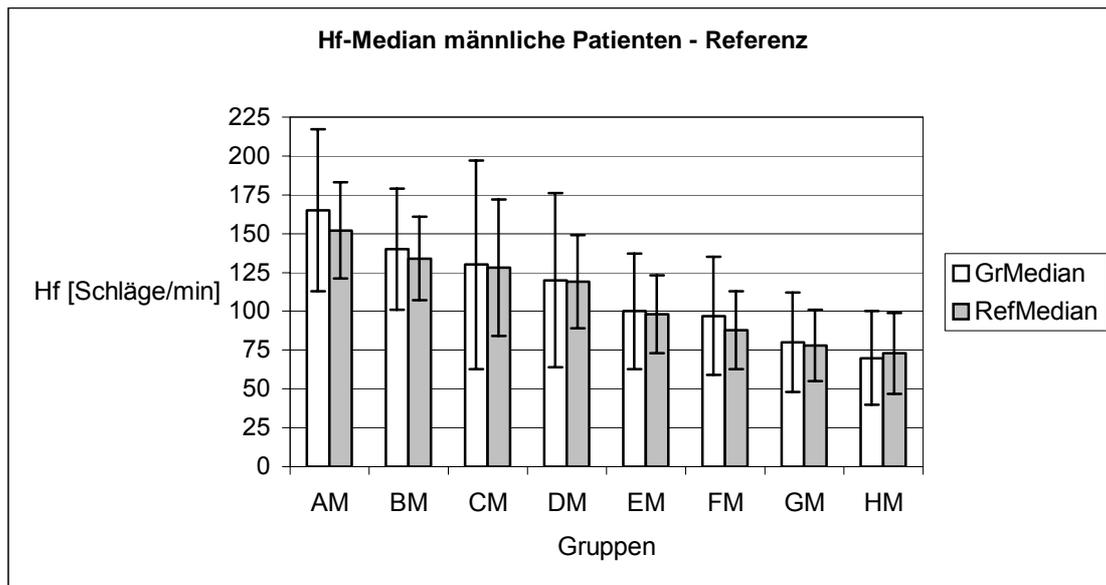


Abb. 13

Hf-Medianwerte der Gruppen AM – HM mit Referenzgruppen

3.1.1.3.2 Medianwerte der Gruppen AW – HW

Die folgende Tabelle zeigt die Hf-Medianwerte der einzelnen Altersgruppen AW – HW im Vergleich zur gesunden Population [62] sowie das prozentuale Verhältnis des Medianwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 19

Hf-Medianwerte der Gruppen AW – HW

Gruppe	Median [Schläge/min]	Referenzmedian [Schläge/min]	Verhältnis [%]
AW	160	154	103,90
BW	135	139	97,12
CW	128	134	95,52
DW	120	128	93,75
EW	105	101	103,96
FW	99	89	111,24
GW	80	80	100
HW	80	76	105,26

In der folgenden Abbildung sind die Medianwerte \pm 2 Standardabweichungen für Hf graphisch dargestellt.

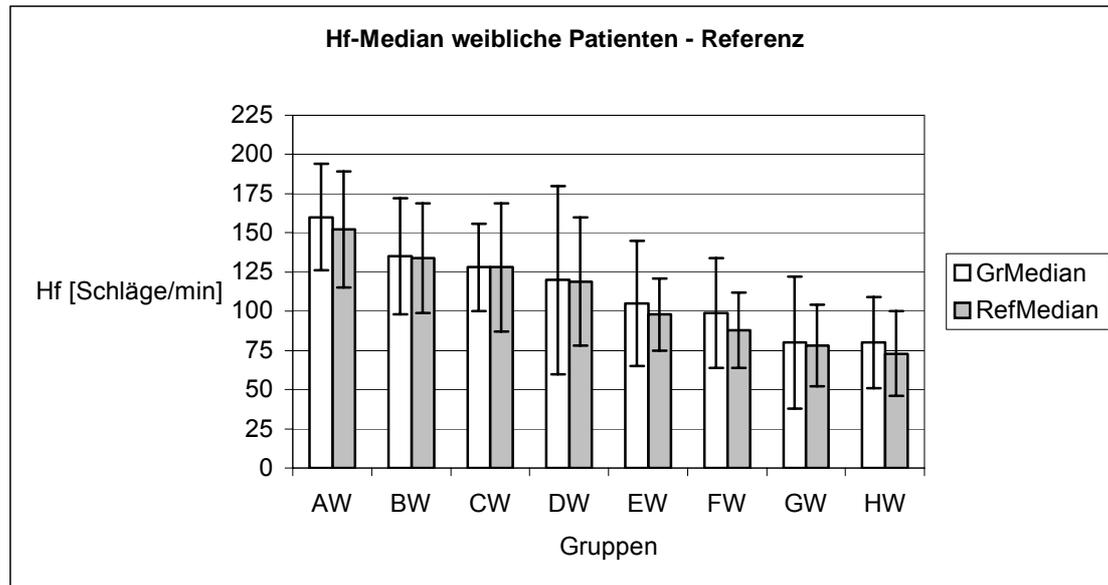


Abb. 14

Hf-Medianwerte der Gruppen AW – HW mit Referenzgruppen

3.1.1.3.3 Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich

3.1.1.3.3.1 Abweichungen in den Gruppen AM – HM

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des Hf-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen AM – HM dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 20

Häufigkeiten der Hf-Abweichungen in den Gruppen AM – HM

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
AM	7	1	1	2/7 = 28,57 %
BM	10	1	1	2/10 = 20,0 %
CM	16	0	4	4/16 = 25,0 %
DM	50	9	5	14/50 = 28,0 %
EM	51	6	0	6/51 = 11,76 %
FM	57	7	0	7/57 = 12,28 %
GM	54	8	0	8/54 = 14,81 %
HM	17	1	0	1/17 = 5,88 %
SUMME	262	33	11	44/262 = 16,79 %

Insgesamt hatten 11 von 262 (= 4,20 %) EKGs männlicher Patienten einen Hf-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag. Bei 33 von 262 (= 12,60 %) EKGs lag der Hf-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs.

So hatten 44 von 262 EKGs männlicher Patienten einen Hf-Wert außerhalb des 96 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 16,79. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 218 von 262 Hf-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 83,21.

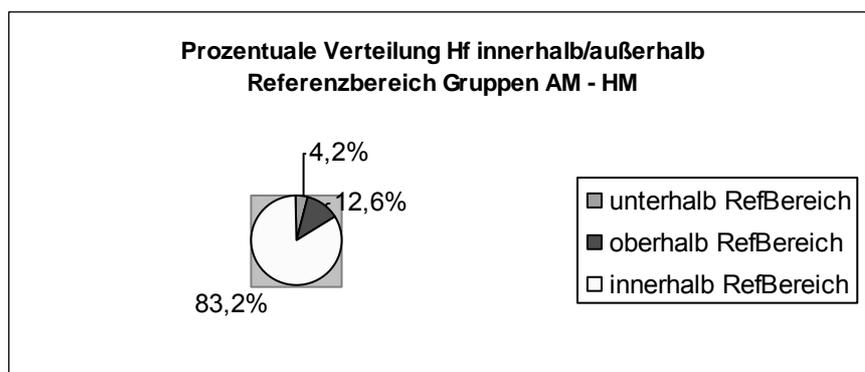


Abb. 15

Verteilung [%] Hf innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AM – HM

3.1.1.3.3.2 Abweichungen in den Gruppen AW – HW

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des Hf-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen AW – HW dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 21

Häufigkeiten der Hf-Abweichungen in den Gruppen AW – HW

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
AW	7	0	0	0/7 = 0 %
BW	7	0	2	2/7 = 28,57 %
CW	12	0	1	1/12 = 8,33 %
DW	44	5	8	13/44 = 27,66 %
EW	39	7	2	9/39 = 23,08 %
FW	38	7	1	8/38 = 21,05 %
GW	35	2	2	4/35 = 11,43 %
HW	19	1	0	1/19 = 5,26 %
SUMME	204	22	16	38/204 = 18,63 %

Insgesamt hatten 16 von 204 (= 7,84 %) EKGs weiblicher Patienten einen Hf-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag. Bei 22 von 204 (= 10,78 %) EKGs lag der Hf-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs.

So hatten 38 von 204 EKGs weiblicher Patienten einen Hf-Wert außerhalb des 96 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 18,63. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 166 von 204 Hf-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 81,37.

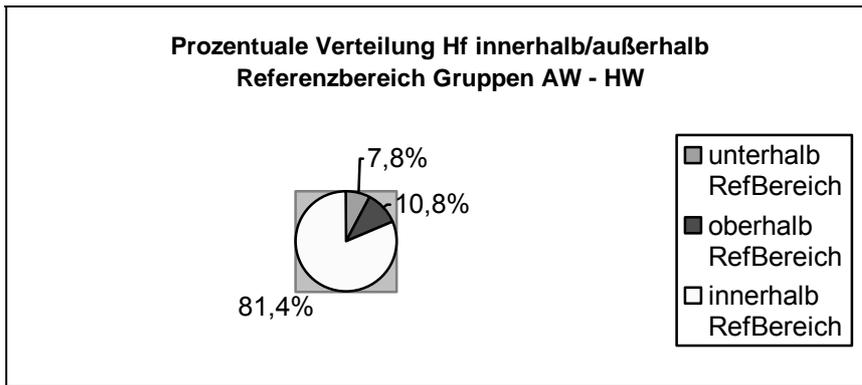


Abb. 16

Verteilung [%] Hf innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AW – HW

3.1.1.3.3.3 Abweichungen in den Gruppen am – dm

Bei Einteilung der männlichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 22

Häufigkeiten der Hf-Abweichungen in den Gruppen am – dm

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
am	0	89	9	3	12/89 = 13,48 %
bm	I	90	10	3	13/90 = 14,44 %
cm	II	43	6	1	7/43 = 16,28 %
dm	III	40	8	4	12/40 = 30,0 %

3.1.1.3.3.4 Abweichungen in den Gruppen aw – dw

Bei Einteilung der weiblichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 23

Häufigkeiten der Hf-Abweichungen in den Gruppen aw – dw

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw.		Relative Gesamthäufigkeit
			nach oben	nach unten	
aw	0	66	4	7	11/66 = 16,67 %
bw	I	81	11	5	16/81 = 19,75 %
cw	II	38	5	4	9/38 = 23,68 %
dw	III	19	2	0	2/19 = 10,53 %

3.1.2 Echokardiographie

3.1.2.1 LVDD: Versuchsgruppe – Referenzgruppe

3.1.2.1.1 Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M

Die folgende Tabelle zeigt die LVDD-Mittelwerte der einzelnen Gruppen 1M – 11M im Vergleich zur gesunden Population [22] sowie das prozentuale Verhältnis des Mittelwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 24

LVDD-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M

Gruppe	Mittelwert [mm]	Referenzmittelwert [mm]	Verhältnis [%]
1M	21	21	100
2M	20	25	80,0
3M	25	28	89,29
4M	27	29	93,10
5M	31	33	93,94
6M	34	35	97,14
7M	37	37	100
8M	38	39	97,44
9M	42	42	100
10M	43	44	97,73
11M	45	46	97,83

In der folgenden Abbildung sind die Mittelwerte +/- 2 Standardabweichungen für LVDD graphisch dargestellt.

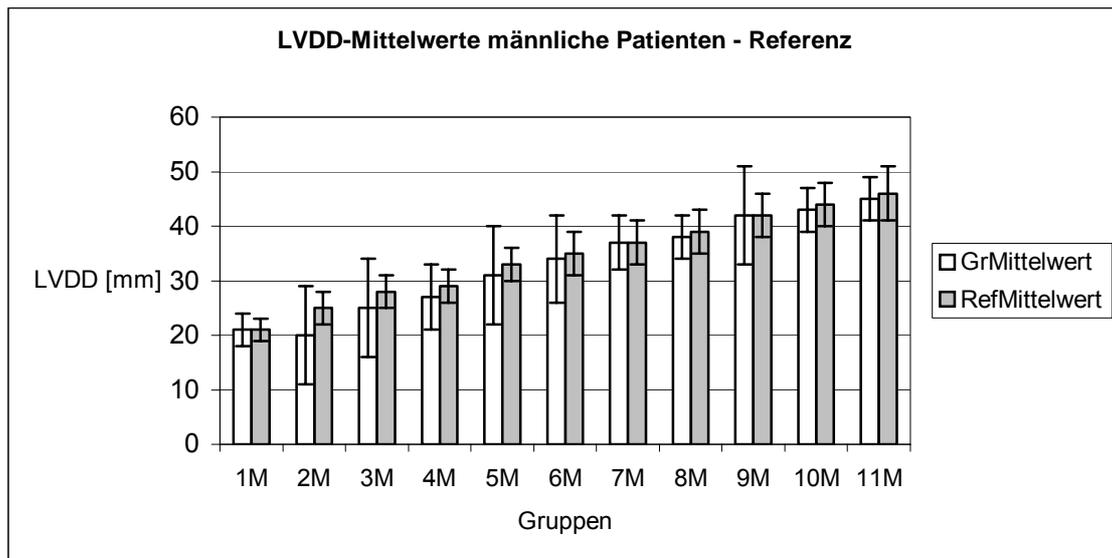


Abb. 17

LVDD-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M mit Referenzgruppen

3.1.2.1.2 Mittelwerte Gruppen der 1W – 11W

Die folgende Tabelle zeigt die LVDD-Mittelwerte der einzelnen Gruppen 1W – 11W im Vergleich zur gesunden Population [22] sowie das prozentuale Verhältnis des Mittelwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 25

LVDD-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W

Gruppe	Mittelwert [mm]	Referenzmittelwert [mm]	Verhältnis [%]
1W	18	21	85,71
2W	16	25	64,0
3W	24	28	85,71
4W	26	29	89,66
5W	29	33	87,88
6W	33	35	94,29
7W	35	37	94,59
8W	38	39	97,44
9W	40	42	95,24
10W	41	44	93,18
11W	46	46	100

In der folgenden Abbildung sind die Mittelwerte +/- 2 Standardabweichungen für LVDD graphisch dargestellt.

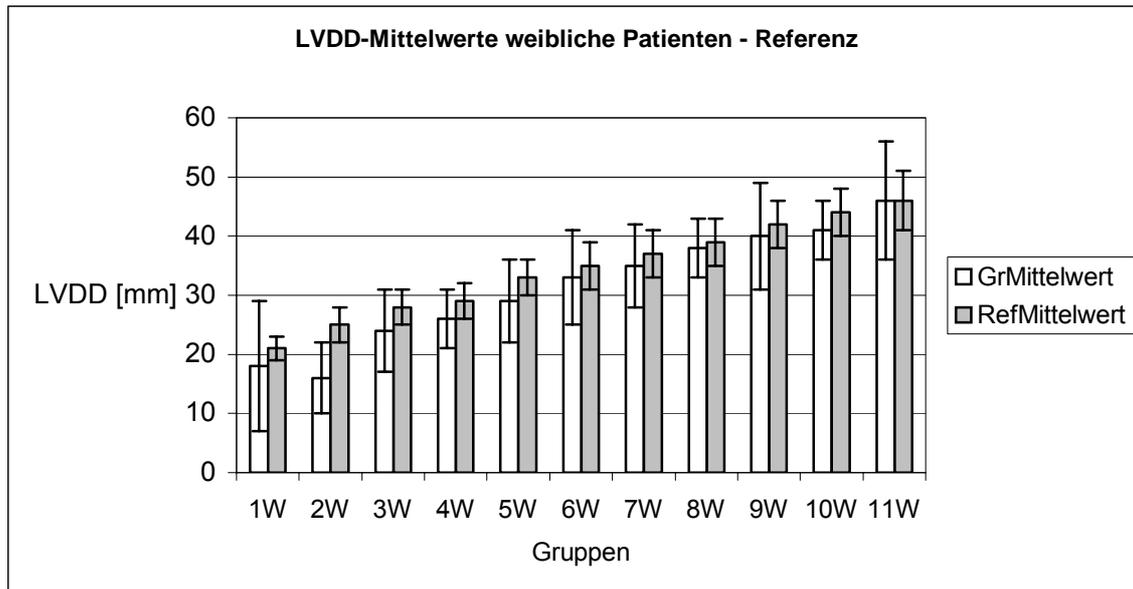


Abb. 18

LVDD-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W mit Referenzgruppen

3.1.2.1.3 Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich

3.1.2.1.3.1 Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des LVDD-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen 1M – 11M dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 26

Häufigkeiten der LVDD-Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
1M	2	0	0	0/2 = 0 %
2M	11	0	6	6/11 = 54,55 %
3M	18	0	7	7/18 = 38,89 %
4M	12	0	3	3/12 = 25,0 %
5M	32	2	10	12/32 = 37,5 %
6M	6	2	4	6/20 = 30,0 %
7M	18	0	1	1/18 = 5,56 %
8M	4	0	0	0/4 = 0 %
9M	8	1	1	2/8 = 25,0 %
10M	4	0	0	0/4 = 0 %
11M	3	0	0	0/3 = 0 %
SUMME	132	5	32	37/132 = 28,03 %

Insgesamt hatten 32 von 132 (= 24,24 %) Echokardiographien männlicher Patienten einen LVDD-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag. Bei 5 von 132 (= 3,79 %) Echokardiographien lag der LVDD-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs.

So hatten 37 von 132 Echokardiographien männlicher Patienten einen LVDD-Wert außerhalb des 95 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 28,03. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 95 von 132 LVDD-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 71,97.

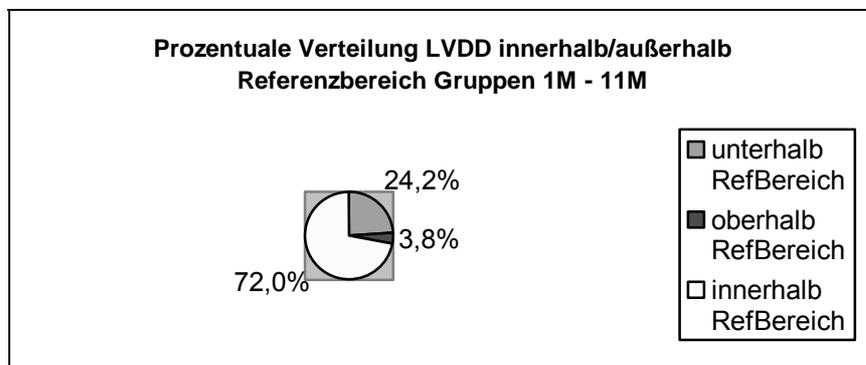


Abb. 19

Verteilung [%] LVDD innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1M – 11M

3.1.2.1.3.2 Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des LVDD-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen 1W – 11W dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 27

Häufigkeiten der LVDD-Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
1W	4	1	2	$3/4 = 75,0 \%$
2W	7	0	7	$7/7 = 100 \%$
3W	20	0	9	$9/20 = 45,0 \%$
4W	14	0	5	$5/14 = 35,71 \%$
5W	30	0	16	$16/30 = 53,33 \%$
6W	15	1	5	$6/15 = 40,0 \%$
7W	10	0	2	$2/10 = 20,0 \%$
8W	9	0	0	$0/9 = 0 \%$
9W	10	1	2	$3/10 = 30,0 \%$
10W	6	0	2	$2/6 = 33,33 \%$
11W	4	1	1	$2/4 = 50,0 \%$
SUMME	129	4	51	$55/129 = 42,64 \%$

Insgesamt hatten 51 von 129 (= 39,53 %) Echokardiographien weiblicher Patienten einen LVDD-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag. Bei 4 von 129 (= 3,10 %) Echokardiographien lag der LVDD-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs.

So hatten 55 von 129 Echokardiographien weiblicher Patienten einen LVDD-Wert außerhalb des 95 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 42,64. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 74 von 129 LVDD-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 57,36.

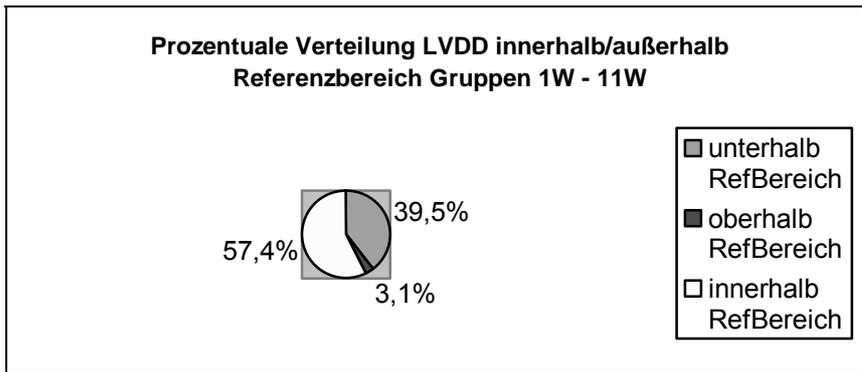


Abb. 20

Verteilung [%] LVDD innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1W – 11W

3.1.2.1.3.3 Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m

Bei Einteilung der männlichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 28

Häufigkeiten der LVDD-Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw.		Relative Gesamthäufigkeit
			nach oben	nach unten	
1m	0	59	2	14	16/59 = 27,12 %
2m	I	47	3	7	10/47 = 21,28 %
3m	II	17	0	8	8/17 = 47,06 %
4m	III	9	0	3	3/9 = 33,33 %

3.1.2.1.3.4 Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w

Bei Einteilung der weiblichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 29

Häufigkeiten der LVDD-Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw.		Relative Gesamthäufigkeit
			nach oben	nach unten	
1w	0	55	2	16	18/55 = 32,73 %
2w	I	53	2	25	27/53 = 50,94 %
3w	II	15	0	7	7/15 = 46,67 %
4w	III	6	0	3	3/6 = 50,0 %

3.1.2.2 LVSD: Versuchsgruppe – Referenzgruppe

3.1.2.2.1 Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M

Die folgende Tabelle zeigt die LVSD-Mittelwerte der einzelnen Gruppen 1M – 11M im Vergleich zur gesunden Population [22] sowie das prozentuale Verhältnis des Mittelwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 30

LVSD-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M

Gruppe	Mittelwert [mm]	Referenzmittelwert [mm]	Verhältnis [%]
1M	14	14	100
2M	12	16	75,0
3M	15	17	88,24
4M	18	18	100
5M	21	21	100
6M	23	23	100
7M	22	24	91,67
8M	23	25	92,0
9M	26	27	96,30
10M	25	28	89,29
11M	22	29	75,86

In der folgenden Abbildung sind die Mittelwerte +/- 2 Standardabweichungen für LVSD graphisch dargestellt.

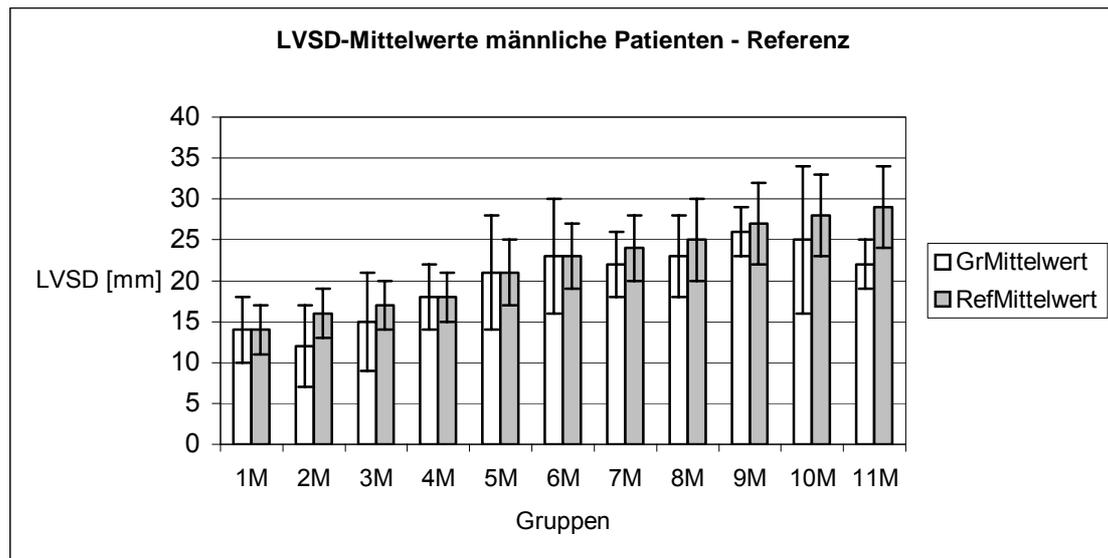


Abb. 21

LVSD-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M mit Referenzgruppen

3.1.2.2.2 Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W

Die folgende Tabelle zeigt die LVSD-Mittelwerte der einzelnen Gruppen 1W – 11W im Vergleich zur gesunden Population [22] sowie das prozentuale Verhältnis des Mittelwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Tab. 31

LVSD-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W

Gruppe	Mittelwert [mm]	Referenzmittelwert [mm]	Verhältnis [%]
1W	13	14	92,86
2W	10	16	62,5
3W	15	17	88,24
4W	17	18	94,44
5W	18	21	85,71
6W	20	23	86,96
7W	23	24	95,83
8W	25	25	100
9W	24	27	88,89
10W	24	28	85,71
11W	29	29	100

In der folgenden Abbildung sind die Mittelwerte \pm 2 Standardabweichungen für LVSD graphisch dargestellt.

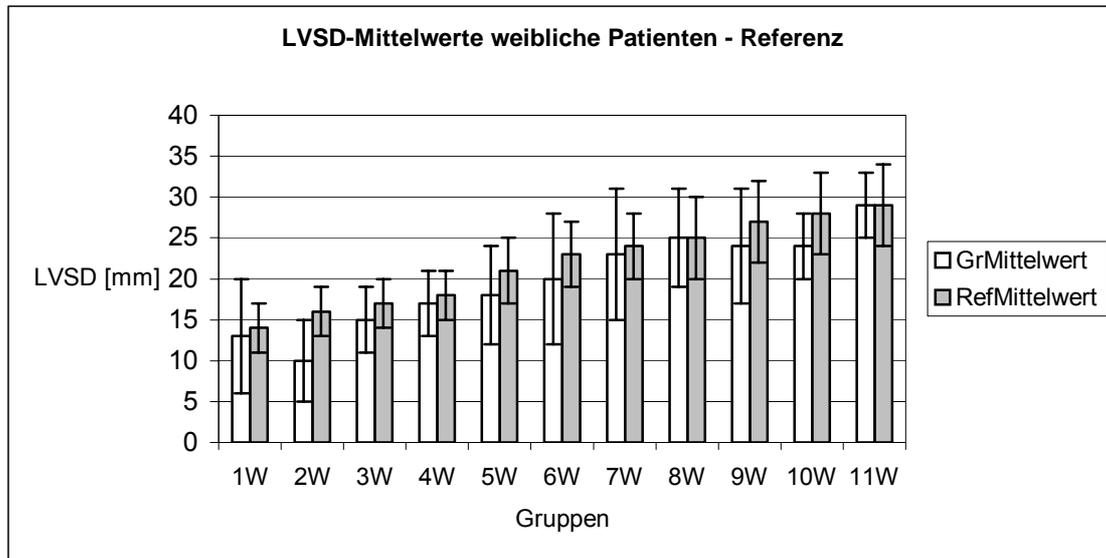


Abb. 22

LVSD-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W mit Referenzgruppen

3.1.2.2.3 Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich

3.1.2.2.3.1 Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des LVSD-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen 1M – 11M dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 32

Häufigkeiten der LVSD-Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
1M	2	0	0	0/2 = 0 %
2M	10	0	6	6/10 = 60,0 %
3M	14	0	5	5/14 = 35,71 %
4M	12	0	0	0/12 = 0 %
5M	27	6	4	10/27 = 37,04
6M	19	1	1	2/19 = 10,53 %
7M	17	0	1	1/17 = 5,88 %
8M	4	0	1	1/4 = 25,0 %
9M	6	0	0	0/6 = 0 %
10M	3	0	1	1/3 = 33,33 %
11M	3	0	2	2/3 = 66,67 %
SUMME	117	7	21	28/117 = 23,93 %

Insgesamt hatten 21 von 117 (= 17,95 %) Echokardiographien männlicher Patienten einen LVSD-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag. Bei 7 von 117 (= 5,98 %) Echokardiographien lag der LVSD-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs. So hatten 28 von 117 Echokardiographien männlicher Patienten einen LVSD-Wert außerhalb des 95 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 23,93. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 89 von 117 LVSD-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 76,07.

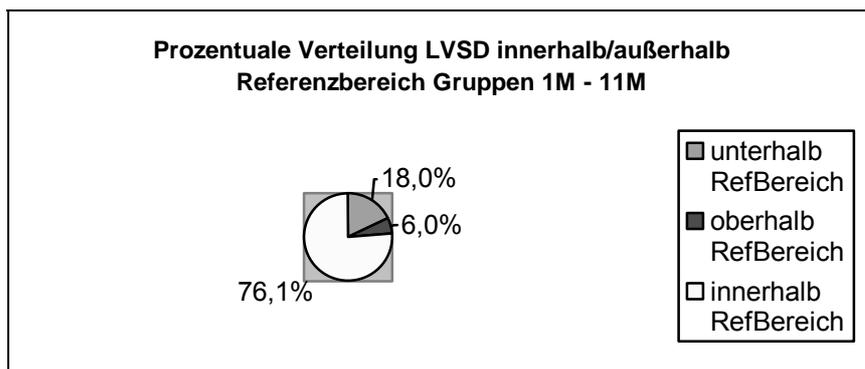


Abb. 23

Verteilung [%] LVSD innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1M – 11M

3.1.2.2.3.2 Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des LVSD-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen 1W – 11W dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 33

Häufigkeiten der LVSD-Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw.		Relative Gesamthäufigkeit
		nach oben	nach unten	
1W	4	1	2	$3/4 = 75,0 \%$
2W	6	0	5	$5/6 = 83,33 \%$
3W	17	0	3	$3/17 = 17,65 \%$
4W	13	1	0	$1/13 = 7,69 \%$
5W	27	1	6	$7/27 = 25,93 \%$
6W	13	0	3	$3/13 = 23,08 \%$
7W	9	1	1	$2/9 = 22,22 \%$
8W	8	0	1	$1/8 = 12,5 \%$
9W	10	0	2	$2/10 = 20,0 \%$
10W	6	0	1	$1/6 = 16,67 \%$
11W	3	0	0	$0/3 = 0 \%$
SUMME	116	4	24	$28/116 = 24,14 \%$

Insgesamt hatten 24 von 116 (= 20,69 %) Echokardiographien weiblicher Patienten einen LVSD-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag. Bei 4 von 116 (= 3,45 %) Echokardiographien lag der LVSD-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs. So hatten 28 von 116 Echokardiographien weiblicher Patienten einen LVSD-Wert außerhalb des 95 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 24,14. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 88 von 116 LVSD-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 75,86.

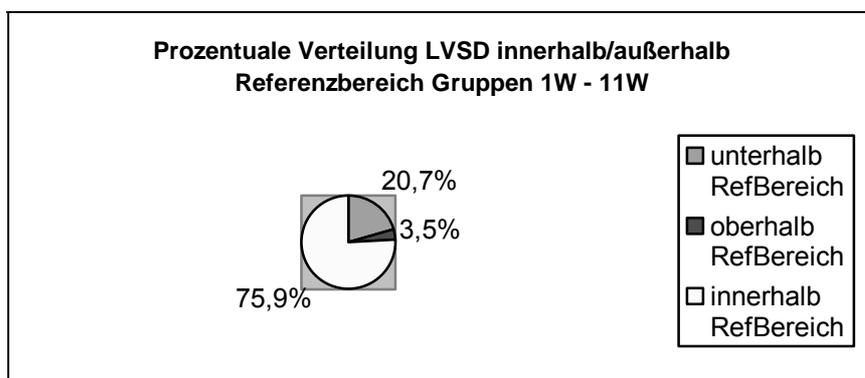


Abb. 24

Verteilung [%] LVSD innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1W – 11W

3.1.2.2.3.3 Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m

Bei Einteilung der männlichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 34

Häufigkeiten der LVSD-Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
1m	0	54	3	8	11/54 = 20,37 %
2m	I	43	3	9	12/43 = 27,91 %
3m	II	12	1	3	4/12 = 33,33 %
4m	III	8	0	1	1/8 = 12,5 %

3.1.2.2.3.4 Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w

Bei Einteilung der weiblichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 35

Häufigkeiten der LVSD-Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
1w	0	53	2	6	8/53 = 15,09 %
2w	I	48	1	12	13/48 = 27,08 %
3w	II	11	0	4	4/11 = 36,36 %
4w	III	6	1	2	3/6 = 50,0 %

3.1.2.3 FS: Versuchsgruppe – Referenzgruppe

3.1.2.3.1 Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M

Die folgende Tabelle zeigt die FS-Mittelwerte der einzelnen Gruppen 1M – 11M im Vergleich zur gesunden Population [22] sowie das prozentuale Verhältnis des Mittelwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Der Mittelwert für FS in allen Referenzgruppen betrug 36 %, da es sich bei dem FS-Wert um ein Verhältnis zwischen LVDD und LVSD handelt, das für alle Gruppen bei den Normalwerten in der Echokardiographie gleich ist [Berechnung von FS in %: $100 * (LVDD - LVSD)/LVDD$].

Tab. 36

FS-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M

Gruppe	Mittelwert [%]	Referenzmittelwert [%]	Verhältnis [%]
1M	36	36	100
2M	40	36	111,11
3M	39	36	108,33
4M	36	36	100
5M	36	36	100
6M	34	36	94,44
7M	39	36	108,33
8M	40	36	111,11
9M	38	36	105,56
10M	42	36	116,67
11M	50	36	138,89

In der folgenden Abbildung sind die Mittelwerte +/- 2 Standardabweichungen für FS graphisch dargestellt.

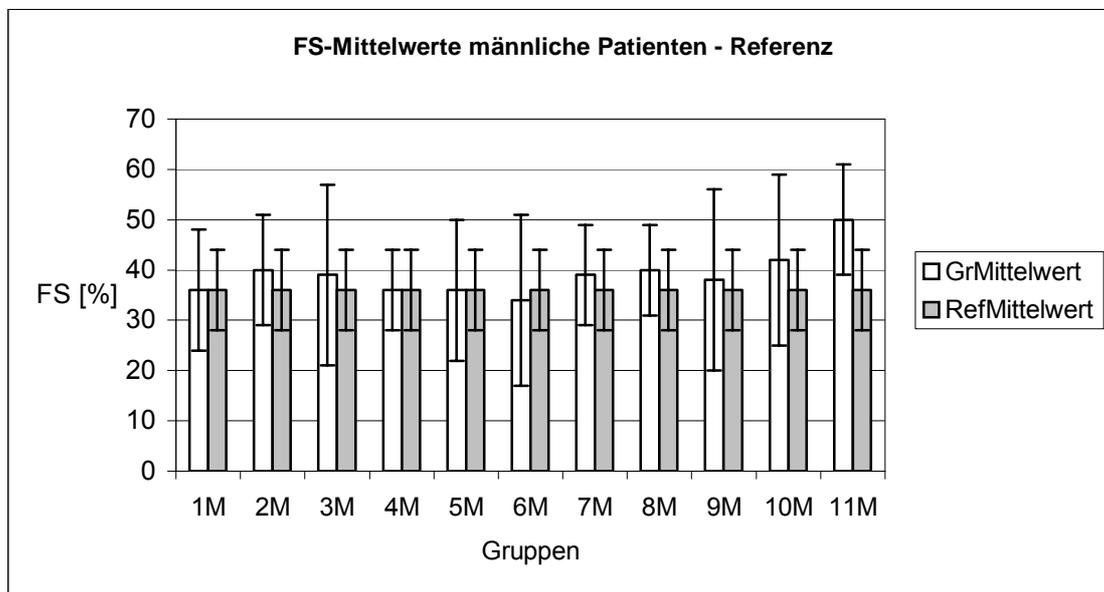


Abb. 25

FS-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M mit Referenzgruppen

3.1.2.3.2 Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W

Die folgende Tabelle zeigt die FS-Mittelwerte der einzelnen Gruppen 1W – 11W im Vergleich zur gesunden Population [22] sowie das prozentuale Verhältnis des Mittelwertes der jeweiligen Versuchs- zur Referenzgruppe.

Der Mittelwert für FS betrug auch hier in allen Referenzgruppen 36 % (s. oben).

Tab. 37

FS-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W

Gruppe	Mittelwert [%]	Referenzmittelwert [%]	Verhältnis [%]
1W	32	36	88,89
2W	38	36	105,56
3W	38	36	105,56
4W	33	36	91,67
5W	37	36	102,78
6W	39	36	108,33
7W	35	36	97,22
8W	35	36	97,22
9W	39	36	108,33
10W	41	36	113,89
11W	33	36	91,67

In der folgenden Abbildung sind die Mittelwerte \pm 2 Standardabweichungen für FS graphisch dargestellt.

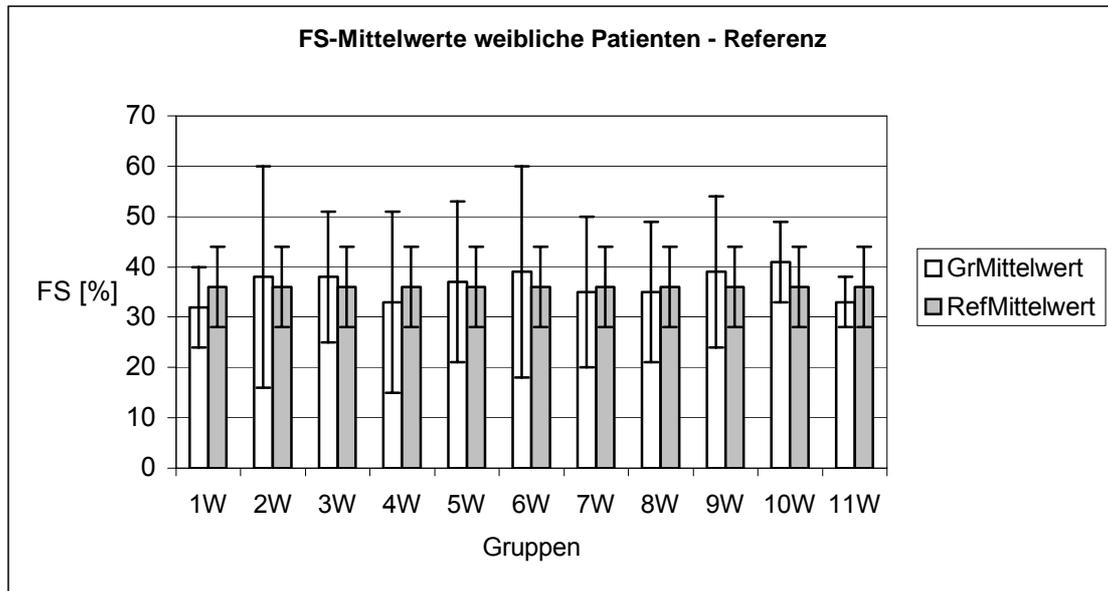


Abb. 26

FS-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W mit Referenzgruppen

3.1.2.3.3 Häufigkeit der Abweichungen vom Referenzbereich

3.1.2.3.3.1 Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des FS-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen 1M – 11M dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 38

Häufigkeiten der FS-Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
1M	2	0	0	0/2 = 0 %
2M	10	2	0	2/10 = 20,0 %
3M	14	3	2	5/14 = 35,71 %
4M	12	0	0	0/12 = 0 %
5M	29	4	3	7/29 = 24,14
6M	19	1	3	4/19 = 21,05 %
7M	17	0	1	1/17 = 5,88 %
8M	4	1	0	1/4 = 25,0 %
9M	7	1	1	2/7 = 28,57 %
10M	3	1	0	1/3 = 33,33 %
11M	3	2	0	2/3 = 66,67 %
SUMME	120	15	10	25/120 = 20,83 %

Insgesamt hatten 10 von 120 (= 8,33 %) Echokardiographien männlicher Patienten einen FS-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag. Bei 15 von 120 (= 12,5 %) Echokardiographien lag der FS-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs.

So hatten 25 von 120 Echokardiographien männlicher Patienten einen FS-Wert außerhalb des 95 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 20,83. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 95 von 120 FS-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 79,17.

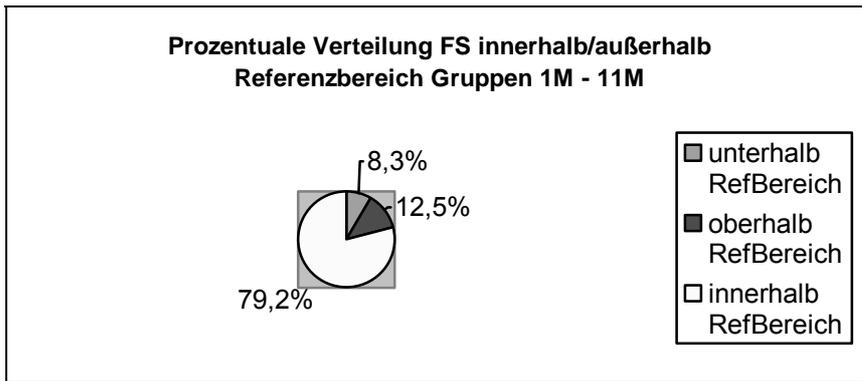


Abb. 27

Verteilung [%] FS innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1M – 11M

3.1.2.3.2 Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen des FS-Wertes vom Referenzbereich in den Gruppen 1W – 11W dargestellt. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der Abweichungen nach oben und nach unten sowie die relativen Gesamthäufigkeiten errechnet.

Tab. 39

Häufigkeiten der FS-Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W

Gruppe	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
1W	4	0	0	0/4 = 0 %
2W	7	2	1	3/7 = 42,86 %
3W	19	3	2	5/19 = 26,32 %
4W	13	0	3	3/13 = 23,08 %
5W	27	4	2	6/27 = 22,22 %
6W	13	3	1	4/13 = 30,77 %
7W	9	0	1	1/9 = 11,11 %
8W	8	0	1	1/8 = 12,5 %
9W	10	4	0	4/10 = 40,0 %
10W	6	1	0	1/6 = 16,67 %
11W	3	0	0	0/3 = 0 %
SUMME	119	17	11	28/119 = 23,53 %

Insgesamt hatten 11 von 119 Echokardiographien weiblicher Patienten (= 9,24 %) einen FS-Wert, der unterhalb der unteren Grenze des jeweiligen Referenzbereichs lag. Bei 17 von 119 (= 14,29 %) Echokardiographien lag der FS-Wert oberhalb der oberen Grenze des jeweiligen Referenzbereichs.

So hatten 28 von 119 Echokardiographien weiblicher Patienten einen FS-Wert außerhalb des 95 % - Referenzintervalls. Dies entspricht einem Prozentwert von 23,53. Innerhalb des Referenzbereiches lagen 91 von 119 FS-Werten. Dies entspricht einem Prozentwert von 76,47.

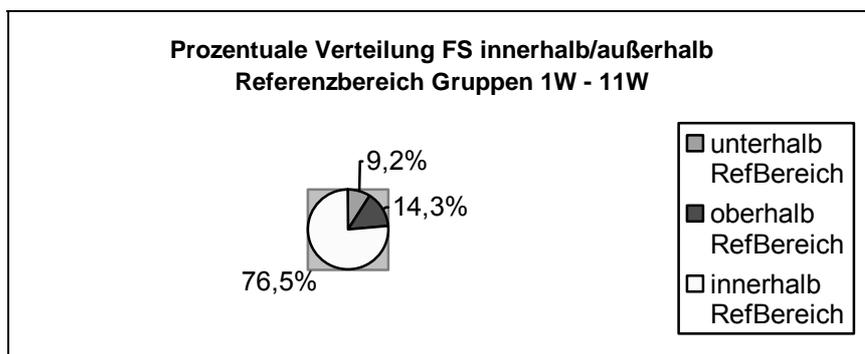


Abb. 28

Verteilung [%] FS innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1W – 11W

3.1.2.3.3 Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m

Bei Einteilung der männlichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 40

Häufigkeiten der FS-Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
1m	0	55	7	5	12/55 = 21,82 %
2m	I	45	8	2	10/45 = 22,22 %
3m	II	13	2	1	3/13 = 23,08 %
4m	III	8	0	1	1/8 = 12,5 %

3.1.2.3.3.4 Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w

Bei Einteilung der weiblichen Patienten nach dem AE-Grad in 4 Gruppen ergaben sich folgende Häufigkeiten der Abweichungen vom Referenzbereich:

Tab. 41

Häufigkeiten der FS-Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w

Gruppe	AE-Grad	n	Absolute Häufigkeit Abw. nach oben / nach unten		Relative Gesamthäufigkeit
1w	0	53	7	5	12/53 = 22,64 %
2w	I	48	6	5	11/48 = 22,92 %
3w	II	11	3	1	4/11 = 36,36 %
4w	III	6	1	1	2/6 = 33,33 %

3.1.3 Korrelation Echokardiographie und EKG

Bei 48 von 129 Echokardiographien weiblicher Patienten lag der LVDD-Wert unterhalb des Referenzbereichs. Von diesen 48 Patienten hatten 14 (= 29,2 %) gleichzeitig auch einen QRS-Wert unterhalb der Alternorm. 34 (= 70,8 %) QRS-Werte lagen im Referenzbereich.

Bei 32 von 132 Echokardiographien männlicher Patienten lag der LVDD-Wert unterhalb des Referenzbereichs. Von diesen 32 Patienten hatten 8 (= 25,0 %) gleichzeitig auch einen QRS-Wert unterhalb der Altersnorm. 24 (= 75,0 %) QRS-Werte lagen im Referenzbereich.

Insgesamt hatten also 22 von 80 Kindern (= 27,5 %) mit einem kleinen linken Ventrikel auch eine niedrige QRS-Breite. 58 Kinder (= 72,5 %) hatten trotz kleinem LVDD regelrechte QRS-Werte.

3.2 Vergleichende Statistik

3.2.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

3.2.1.1 EKG

3.2.1.1.1 QRS

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematischen Tests bzgl. eines möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiedes für QRS.

Tab. 42

Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei QRS

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze /	Obere Grenze	
AM/AW	0,28571	- 0,21066	0,78209	Nein
BM/BW	0,00000	0,00000	0,00000	Nein
CM/CW	0,10417	- 0,13776	0,34609	Nein
DM/DW	0,01839	- 0,06844	0,10510	Nein
EM/EW	0,13273	- 0,07390	0,33936	Nein
FM/FW	0,01754	- 0,17543	0,21052	Nein
GM/GW	0,04550	- 0,04352	0,13453	Nein
HM/HW	0,01238	- 0,19377	0,21854	Nein
Gesamt M / W	0,02501	- 0,06567	0,11569	Nein

In allen Gruppen konnte mit der einfachen Normalapproximation kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Anzahl der Patienten, die vom Referenzbereich abweichende QRS-Werte haben, errechnet werden. Die verbesserte Korrektur nach Wallenstein und die Yates-Korrektur wurden somit nicht mehr angewendet.

3.2.1.1.2 QTc

Die folgenden zwei Tabellen zeigen bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematischen Tests bzgl. eines möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiedes für QTc.

Tab. 43

1. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei QTc

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze /	Obere Grenze	
AM/AW	0,38095	- 0,12330	0,88520	Nein
BM/BW	0,11429	- 0,33759	0,56616	Nein
CM/CW	0,16667	- 0,09691	0,43024	Nein
DM/DW	0,16085	- 0,03134	0,35304	Nein
EM/EW	0,19401	- 0,00764	0,39567	Nein
FM/FW	0,01786	- 0,18806	0,22377	Nein
GM/GW	0,23280	0,03241	0,43320	Ja
HM/HW	0,05573	- 0,27092	0,38238	Nein
Gesamt M / W	0,02696	- 0,06434	0,11826	Nein

Nur zwischen den Gruppen GM und GW konnte mit der einfachen Normalapproximation ein Unterschied in der Anzahl der Patienten, die von der Norm abweichende QTc-Werte haben, errechnet werden.

Die folgende Tabelle zeigt für diese Gruppen die Ergebnisse der verbesserten Approximation nach Wallenstein und der Yates-Korrektur.

Tab. 44

2. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei QTc

Gruppen	Wallenstein		Unterschied	Yates-Korrektur		Unterschied
	Untere/Obere	Grenze		Untere/Obere	Grenze	
GM/GW	0,02280	0,41468	Ja	-0,00113	0,41468	Nein

Nach Einsatz der Yates-Korrektur konnte kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen errechnet werden.

3.2.1.1.3 Hf

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematische Tests bzgl. eines möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiedes für Hf.

Tab. 45

Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei Hf

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze	Obere Grenze	
AM/AW	0,28571	- 0,04894	0,62037	Nein
BM/BW	0,08571	- 0,33077	0,50220	Nein
CM/CW	0,16667	- 0,09691	0,43024	Nein
DM/DW	0,00340	- 0,17504	0,18185	Nein
EM/EW	0,11312	- 0,04595	0,27219	Nein
FM/FW	0,08772	- 0,06740	0,24284	Nein
GM/GW	0,03386	- 0,10787	0,17559	Nein
HM/HW	0,00619	- 0,14411	0,15650	Nein
Gesamt M / W	0,01834	- 0,05169	0,08836	Nein

In allen Gruppen konnte mit der einfachen Normalapproximation kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Anzahl der Patienten, die vom Referenzbereich abweichende Hf-Werte haben, errechnet werden. Die verbesserte Korrektur nach Wallenstein und die Yates-Korrektur wurden somit nicht mehr angewendet.

3.2.1.2 Echokardiographie

3.2.1.2.1 LVDD

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematische Tests bzgl. eines möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiedes für LVDD.

Tab. 46

1. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei LVDD

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze /	Obere Grenze	
1M/1W	0,75000	0,32566	0,100000	Ja
2M/2W	0,45455	0,16029	0,74880	Ja
3M/3W	0,06111	- 0,25235	0,37457	Nein
4M/4W	0,10714	- 0,24360	0,45788	Nein
5M/5W	0,15833	- 0,08663	0,40329	Nein
6M/6W	0,10000	- 0,21906	0,41906	Nein
7M/7W	0,14444	- 0,12511	0,41400	Nein
8M/8W	0,00000	0,00000	0,00000	Nein
9M/9W	0,05000	- 0,36316	0,46326	Nein
10M/10W	0,33333	- 0,04386	0,71053	Nein
11M/11W	0,50000	- 0,01001	0,98999	Ja
Gesamt M / W	0,12280	0,00862	0,23697	Ja

Zwischen den Gruppen 1M/1W, 2M/2W, 11M/11W sowie zwischen der männlichen und weiblichen Gesamtgruppe konnte mit der einfachen Normalapproximation ein Unterschied in der Anzahl der Patienten, die von der Norm abweichende LVDD-Werte haben, errechnet werden.

Die folgende Tabelle zeigt für diese Gruppen die Ergebnisse des Tests der verbesserten Approximation nach Wallenstein. Bei dem dortigen Ergebnis eines Unterschieds wurde noch die Yates-Korrektur angewendet.

Tab. 47

2. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei LVDD

Gruppen	Wallenstein		Unter- schied	Yates-Korrektur		Unter- schied
	Untere/Obere Grenze			Untere/Obere Grenze		
1M/1W	-0,09370	0,95441	Nein	_____	_____	_____
2M/2W	0,03403	0,71991	Ja	- 0,09385	0,80539	Nein
11M/11W	-0,18024	0,84936	Nein	_____	_____	_____
Gesamt M / W	0,00777	0,23448	Ja	0,00011	0,24191	Ja

Nach dieser Testung zeigte sich bei den LVDD-Werten lediglich ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Gesamtgruppen.

3.2.1.2.2 LVSD

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematische Tests bzgl. eines möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiedes für LVSD.

Tab. 48

1. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei LVSD

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze / Obere Grenze		
1M/1W	0,75000	0,32566	0,10000	Ja
2M/2W	0,23333	- 0,19224	0,65891	Nein
3M/3W	0,18067	- 0,12890	0,49025	Nein
4M/4W	0,07692	- 0,06793	0,22177	Nein
5M/5W	0,11111	- 0,13486	0,35708	Nein
6M/6W	0,12551	- 0,14188	0,39289	Nein
7M/7W	0,16340	- 0,13034	0,45714	Nein
8M/8W	0,12500	- 0,35727	0,60727	Nein
9M/9W	0,20000	- 0,04792	0,44792	Nein
10M/10W	0,16667	- 0,44446	0,77779	Nein
11M/11W	0,66667	0,13323	1,00000	Ja
Gesamt M / W	0,00206	- 0,10767	0,11179	Nein

Zwischen den Gruppen 1M/1W und 11M/11W konnte mit der einfachen Normalapproximation ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Anzahl der Patienten, die von der Norm abweichende LVSD-Werte haben, errechnet werden.

Die folgende Tabelle zeigt für diese Gruppen die Ergebnisse des Tests der verbesserten Approximation nach Wallenstein.

Tab. 49

2. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei LVSD

Gruppen	Wallenstein		Unter- schied	Yates-Korrektur		Unter- schied
	Untere/Obere Grenze			Untere/Obere Grenze		
1M/1W	- 0,09370	0,95441	Nein	_____	_____	_____
11M/11W	- 0,08467	0,93851	Nein	_____	_____	_____

Nach dieser Testung zeigte sich bei den LVSD-Werten kein geschlechtsspezifischer Unterschied mehr zwischen den Gruppen 1M/1W und 11M/11W. So wurde die Yates-Korrektur nicht mehr angewendet.

3.2.1.2.3 FS

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematische Tests bzgl. eines möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiedes für FS.

Tab. 50

1. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei FS

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze	Obere Grenze	
1M/1W	0,00000	0,00000	0,00000	Nein
2M/2W	0,22857	- 0,21399	0,67119	Nein
3M/3W	0,09398	- 0,22570	0,41367	Nein
4M/4W	0,23077	0,00174	0,45980	Ja
5M/5W	0,01916	- 0,20186	0,24017	Nein
6M/6W	0,09717	- 0,21356	0,40789	Nein
7M/7W	0,05229	- 0,18152	0,28609	Nein
8M/8W	0,12500	- 0,35727	0,60727	Nein
9M/9W	0,20000	- 0,04792	0,44792	Nein
10M/10W	0,16667	- 0,44446	0,77779	Nein
11M/11W	0,66667	0,13323	1,00000	Ja
Gesamt M / W	0,00206	- 0,10767	0,11179	Nein

Zwischen den Gruppen 4M/4W und 11M/11W konnte mit der einfachen Normalapproximation ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Anzahl der Patienten, die von der Norm abweichende FS-Werte haben, errechnet werden.

Die folgende Tabelle zeigt für diese Gruppen die Ergebnisse des Tests der verbesserten Approximation nach Wallenstein.

Tab. 51

2. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei FS

Gruppen	Wallenstein		Unterschied	Yates-Korrektur		Unterschied
	Untere/Obere Grenze			Untere/Obere Grenze		
4M/4W	- 0,02492	0,50256	Nein	_____	_____	_____
11M/11W	- 0,08467	0,93851	Nein	_____	_____	_____

Nach dieser Testung zeigte sich bei den FS-Werten kein geschlechtsspezifischer Unterschied mehr zwischen den Gruppen 4M/4W und 11M/11W. So wurde die Yates-Korrektur nicht mehr angewendet.

3.2.2 Unterschiede im AE-Grad

3.2.2.1 EKG

3.2.2.1.1 QRS

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematischen Tests bzgl. eines möglichen Unterschiedes im AE-Grad für QRS.

Tab. 52

1. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QRS

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze /	Obere Grenze	
am/bm	0,09451	- 0,05083	0,23984	Nein
am/cm	0,08701	- 0,09335	0,26738	Nein
am/dm	0,18062	0,00213	0,35910	Ja
bm/cm	0,00749	- 0,17160	0,18659	Nein
cm/dm	0,09360	- 0,11330	0,30051	Nein
bm/dm	0,08611	- 0,09109	0,26331	Nein
aw/bw	0,03586	- 0,12450	0,19622	Nein
aw/cw	0,01532	- 0,18279	0,21343	Nein
aw/dw	0,11626	- 0,13308	0,34267	Nein
bw/cw	0,02054	- 0,17039	0,21147	Nein
cw/dw	0,13158	- 0,14096	0,40412	Nein
bw/dw	0,15212	- 0,09435	0,39858	Nein

Nur zwischen den Gruppen „am“ und „dm“ konnte mit der einfachen Normalapproximation ein Unterschied in der Anzahl der Patienten, die von der Altersnorm abweichende QRS-Werte haben, errechnet werden.

Die folgende Tabelle zeigt für diese Gruppen die Ergebnisse der verbesserten Approximation nach Wallenstein.

Tab. 53

2. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QRS

Gruppen	Wallenstein		Unterschied	Yates-Korrektur		Unterschied
	Untere/Obere Grenze			Untere/Obere Grenze		
am/dm	- 0,00505	0,34405	Nein	_____	_____	_____

Nach dieser Testung zeigte sich bei den QRS-Werten kein Unterschied mehr im AE-Grad zwischen den Gruppen „am“ und „dm“. So wurde die Yates-Korrektur nicht mehr angewendet.

3.2.2.1.2 QTc

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematischen Tests bzgl. eines möglichen Unterschiedes im AE-Grad für QTc.

Tab. 54

1. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QTc

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze	Obere Grenze	
am/bm	0,04672	- 0,09818	0,19162	Nein
am/cm	0,06739	- 0,11339	0,24817	Nein
am/dm	0,21766	0,03389	0,40142	Ja
bm/cm	0,20168	- 0,16034	0,20168	Nein
cm/dm	0,15027	- 0,06313	0,36367	Nein
bm/dm	0,17094	- 0,01305	0,35493	Nein
aw/bw	0,04470	- 0,11727	0,20666	Nein
aw/cw	0,10128	- 0,09371	0,29626	Nein
aw/dw	0,10925	- 0,14330	0,36180	Nein
bw/cw	0,05658	- 0,13119	0,24435	Nein
cw/dw	0,21053	- 0,05930	0,48035	Nein
bw/dw	0,15395	- 0,09307	0,40097	Nein

Nur zwischen den Gruppen „am“ und „dm“ konnte mit der einfachen Normalapproximation ein Unterschied in der Anzahl der Patienten, die von der Altersnorm abweichende QTc-Werte haben, errechnet werden.

Die folgende Tabelle zeigt für diesen Gruppenvergleich die Ergebnisse der verbesserten Approximation nach Wallenstein und der Yates-Korrektur.

Tab. 55

2. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QTc

Gruppen	Wallenstein		Unterschied	Yates-Korrektur		Unterschied
	Untere/Obere Grenze			Untere/Obere Grenze		
am/dm	0,02943	0,38830	Ja	0,01102	0,40490	Ja

Auch nach diesen Testungen zeigte sich bei den QTc-Werten ein signifikanter Unterschied im AE-Grad zwischen den Gruppen „am“ und „dm“. So unterschieden sich die männlichen Patienten mit Alkoholeffekten signifikant von denen mit Alkohol-Embryopathie Grad III bzgl. ihrer QTc-Zeiten.

3.2.2.1.3 Hf

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematischen Tests bzgl. eines möglichen Unterschiedes im AE-Grad für Hf.

Tab. 56

1. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei Hf

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze /	Obere Grenze	
am/bm	0,00961	- 0,09192	0,11115	Nein
am/cm	0,02796	- 0,10323	0,15915	Nein
am/dm	0,16517	0,00642	0,32392	Ja
bm/cm	0,01835	- 0,11375	0,15045	Nein
cm/dm	0,13721	- 0,04263	0,31705	Nein
bm/dm	0,15556	- 0,00395	0,31506	Nein
aw/bw	0,03086	- 0,09404	0,15577	Nein
aw/cw	0,07018	- 0,09217	0,23252	Nein
aw/dw	0,06140	- 0,10330	0,22610	Nein
bw/cw	0,03931	- 0,12128	0,19990	Nein
cw/dw	0,13158	- 0,06159	0,32475	Nein
bw/dw	0,09227	- 0,07070	0,25524	Nein

Nur zwischen den Gruppen „am“ und „dm“ konnte mit der einfachen Normalapproximation ein Unterschied in der Anzahl der Patienten, die von der Altersnorm abweichende Hf-Werte haben, errechnet werden.

Die folgende Tabelle zeigt für diesen Gruppenvergleich die Ergebnisse der verbesserten Approximation nach Wallenstein und der Yates-Korrektur.

Tab. 57

2. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QTc

Gruppen	Wallenstein		Unterschied	Yates-Korrektur		Unterschied
	Untere/Obere Grenze			Untere/Obere Grenze		
am/dm	0,01799	0,32828	Ja	0,00167	0,34637	Ja

Auch nach diesen Testungen zeigte sich bei den Herzfrequenzen ein signifikanter Unterschied im AE-Grad zwischen den Gruppen „am“ und „dm“.

Somit unterschieden sich hier die männlichen Patienten mit Alkoholeffekten signifikant von denen mit Alkohol-Embryopathie Grad III.

3.2.2.2 Echokardiographie

3.2.2.2.1 LVDD

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematischen Tests bzgl. eines möglichen Unterschiedes im AE-Grad für LVDD.

Tab. 58

Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei LVDD

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze	Obere Grenze	
1m/2m	0,07537	- 0,08908	0,23982	Nein
1m/3m	0,18245	- 0,08146	0,44637	Nein
1m/4m	0,04520	- 0,28375	0,37414	Nein
2m/3m	0,25782	- 0,00673	0,52237	Nein
3m/4m	0,13725	- 0,25152	0,52603	Nein
2m/4m	0,12057	- 0,20889	0,45002	Nein
1w/2w	0,18216	- 0,00084	0,36517	Nein
1w/3w	0,13939	- 0,14188	0,42067	Nein
1w/4w	0,17273	- 0,24612	0,59158	Nein
2w/3w	0,04277	- 0,24333	0,32887	Nein
3w/4w	0,03333	- 0,43974	0,50641	Nein
2w/4w	0,00943	- 0,41267	0,43154	Nein

In allen Gruppen konnte mit der einfachen Normalapproximation kein Unterschied im AE-Grad bei der Anzahl der Patienten, die vom Referenzbereich abweichende LVDD-Werte haben, errechnet werden. Die verbesserte Korrektur nach Wallenstein und die Yates-Korrektur wurden somit nicht mehr angewendet.

3.2.2.2.2 LVSD

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematischen Tests bzgl. eines möglichen Unterschiedes im AE-Grad für LVSD.

Tab. 59

Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei LVSD

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze /	Obere Grenze	
1m/2m	0,07537	- 0,09643	0,24716	Nein
1m/3m	0,12963	- 0,15791	0,41717	Nein
1m/4m	0,07870	- 0,17439	0,33180	Nein
2m/3m	0,05426	- 0,24425	0,35278	Nein
3m/4m	0,20833	- 0,14332	0,55998	Nein
2m/4m	0,15407	- 0,11144	0,41957	Nein
1w/2w	0,11989	- 0,03852	0,27830	Nein
1w/3w	0,21269	- 0,08747	0,51286	Nein
1w/4w	0,34906	- 0,06246	0,76058	Nein
2w/3w	0,09280	- 0,21803	0,40363	Nein
3w/4w	0,13636	- 0,35442	0,62715	Nein
2w/4w	0,22917	- 0,19019	0,64853	Nein

Der Test zeigt, dass es keinen Unterschied in der Anzahl der Patienten, die vom Referenzbereich abweichende LVSD-Werte haben, zwischen den getesteten Gruppen gibt. Da mit der einfachen Normalapproximation schon kein Unterschied zwischen den obigen Gruppen errechnet werden konnte, wurde die verbesserte Korrektur nach Wallenstein und die Yates-Korrektur nicht mehr angewendet.

3.2.2.2.3 FS

Die folgende Tabelle zeigt bei einer vorgegebenen Konfidenzwahrscheinlichkeit $p = 0,95$ und $\alpha = 0,05$ für alle Gruppenvergleiche die Ergebnisse der biomathematischen Tests bzgl. eines möglichen Unterschiedes im AE-Grad für FS.

Tab. 60

Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei FS

Gruppen	Differenz der Anteilswerte	Einfache Normalverteilungsapproximation		Unterschied
		Untere Grenze /	Obere Grenze	
1m/2m	0,00404	- 0,15926	0,16734	Nein
1m/3m	0,01259	- 0,24112	0,26630	Nein
1m/4m	0,09318	- 0,16066	0,34702	Nein
2m/3m	0,00179	- 0,25974	0,26332	Nein
3m/4m	0,10577	- 0,21823	0,42977	Nein
2m/4m	0,09722	- 0,16215	0,35659	Nein
1w/2w	0,00275	- 0,16105	0,16656	Nein
1w/3w	0,13722	- 0,16857	0,44301	Nein
1w/4w	0,10692	- 0,28674	0,50058	Nein
2w/3w	0,13447	- 0,17367	0,44261	Nein
3w/4w	0,03030	- 0,44202	0,50262	Nein
2w/4w	0,10417	- 0,29132	0,49966	Nein

In allen Gruppen konnte schon mit der einfachen Normalapproximation kein Unterschied in der Anzahl der Patienten, die vom Referenzbereich abweichende FS-Werte haben, errechnet werden. Die verbesserte Korrektur nach Wallenstein und die Yates-Korrektur wurden deswegen nicht mehr angewendet. Ein signifikanter Unterschied im AE-Grad wurde nicht nachgewiesen.

4. Diskussion

4.1 Vorstudien

Vorstudien, die mögliche Änderungen der Herzfunktion von strukturell herzgesunden Kindern nach chronischem, intrauterinem Alkoholkonsum untersuchen, liegen nach unserem Wissen bislang nicht vor.

Bisher sind lediglich Tierexperimente und Studien an Erwachsenen zur Wirkung von Alkohol auf das Herz veröffentlicht worden. Um einen Überblick über die bisher veröffentlichten Studien zu geben, werden im Folgenden die für unsere Studie relevanten Veröffentlichungen in die zwei Kategorien eingeteilt:

1. Tierexperimente bei pränataler Alkoholexposition (4.1.1)
2. Klinische Studien bei Erwachsenen mit chronischem Alkoholkonsum (4.1.2)

4.1.1 Tierexperimente

Es liegen noch keine Langzeitergebnisse von Studien vor, die die Herzfunktion in Tiermodellen nach pränataler Alkoholexposition untersuchen. Es wurden die Auswirkungen von pränataler Alkoholexposition auf die Herzfrequenz, auf die Herzgröße und auf die Kontraktilität des Myokards untersucht. Die Studien wurden an unterschiedlichen Arten von Tieren durchgeführt.

4.1.1.1 Tierexperimentelle Studien an Ratten

1. Fuseler [16] untersuchte 1993 in einer Studie die Auswirkungen intrauteriner Alkoholexposition auf die postpartale Größe und Zellteilungsrate von kardialem Gewebe der Nachkommen von Fischer-Ratten. Er unterteilte sie in 3 Gruppen: die erste Gruppe bekam als Kontrollgruppe normales Futter ad libitum, die zweite erhielt als Versuchsgruppe eine flüssige Ethanol-diät (6 Vol. %), und der dritten Gruppe wurde eine isokalorische Menge an flüssiger ethanolfreier Diät zugeteilt. Am 1., 5. und 10. postpartalen Tag wurden jeweils 5 Nachkommen jeder Gruppe getötet und Körpergewicht, Herzgewicht und die Mitoseaktivität des Kammermyokards gemessen. Die Ratten der Versuchsgruppe wiesen ein niedrigeres Körpergewicht als die der Kontrollgruppen auf. Während der weiteren Entwicklung der Ratten zeigte sich eine Verringerung der Herzgewichte der Versuchsgruppe und der dritten Gruppe. Fuseler

interpretierte dies als Resultat einer suboptimalen Ernährung in diesen beiden Gruppen. Das Verhältnis von Herzgewicht zu Körpergewicht und die Mitoseaktivität der Kardiomyozyten waren in der Ethanolgruppe bei den 1 und 5 Tage alten Ratten erhöht. Diese Werte fielen jedoch in den darauf folgenden 5 Tagen wieder ab. Das führte den Autor zu der Annahme, dass Alkohol initial möglicherweise nicht das Wachstum des kardialen Gewebes unterdrücken kann, da es temporär zu einer kompensatorischen Hyperplasie des Myokards kommt. So gäbe es einen stadienabhängigen Schutz vor ungünstigen Alkoholwirkungen während der frühen Neugeborenenphase durch temporär gesteigerte mitotische Aktivität der Kardiomyozyten. In einer späteren Phase der Entwicklung wäre dann allerdings eine alkoholinduzierte Unterdrückung des Wachstums wieder möglich.

2. Syslak et al. [71] untersuchten 1994 den Effekt intrauteriner Alkoholexposition auf die postnatale Entwicklung des Herzmuskels bei Ratten. Sie fütterten hochschwängere Sprague-Dawley-Ratten mit einer protein- und vitaminangereicherten Ethanoldiät (36 % der Kalorien durch Ethanol). Die Kontrollgruppe erhielt eine Maltose-Dextrindiät. 21 Tage nach der Geburt zeigten die Tiere der Versuchsgruppe ein erniedrigtes Gewicht und eine verringerte Größe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Am 7., 14. und 21. postnatalen Tag wurde der Herzmuskel ultrastrukturell untersucht. Morphologische Zeichen von Myozytenschäden zeigten sich am 7. Tag bei der Ethanolgruppe, die am 21. postnatalen Tag jedoch fast verschwunden waren. Die bedeutendsten Veränderungen betrafen die Myofibrillen, die in der Alkoholgruppe am 7. postnatalen Tag dysplastische Veränderungen zeigten, und am 21. postnatalen Tag eine signifikant geringere Volumendichte pro Gewebevolumen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. So kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass intrauterine Alkoholexposition die postnatale Entwicklung des Herzmuskels beeinträchtigt.

3. Ren et al. [61] führten 2002 eine Studie durch, in der sie den Einfluss pränataler Alkoholexposition auf die kontraktile Funktion des Myokards bei Ratten untersuchten. Sie stellten hier insbesondere die Frage nach der Rolle des intrazellulären Calciumgehaltes und der Apoptose. Als Versuchstiere wählte die Arbeitsgruppe 13 schwängere Sprague-Dawley Ratten, die während

der Schwangerschaft von Gestationstag 8 – 20 mit einer Ethanol-diät (6 g/kg/Tag) gefüttert wurden. Dadurch wurden Blutalkoholkonzentrationen von 260 mg/dl erreicht. Die 13 Tiere der Kontrollgruppe wurden mit der gleichen Nahrung ohne Ethanolzusatz gefüttert. Die linksventrikulären Papillarmuskeln und die Myozyten der Nachkommen der Versuchs- und Kontrollgruppe wurden im Alter von 10 – 12 Wochen isoliert. Mechanische Parameter, intrazelluläre Calciumkonzentration und Apoptoserate (mittels Fura-2-Fluoreszenz-Färbemittel und Bestimmung der Caspase-3-Aktivität) wurden gemessen. Die Ethanolgruppe zeigte ein reduziertes Herzgewicht kombiniert mit erniedrigtem Körper-, Leber-, und Nierengewicht sowie reduziertem Gewicht und Größe des Papillarmuskels im Vergleich zur Kontrollgruppe. Pränatale Alkoholexposition verursachte eine Verringerung der PTD („peak tension development“), was als Maß für die myokardiale Kraftentwicklung gilt, sowie eine Reduktion der VT („maximal velocities of contraction/shortening“), was als Maß für die Kontraktionsgeschwindigkeit gilt. Der Gipfel der intrazellulären Calciumkonzentration sowie die Calciumkonzentrationen in Ruhe waren in den Myozyten der Ethanolgruppe erhöht. Des Weiteren zeigten die Myozyten der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Aktivität des Enzyms Caspase-3. Diese Ergebnisse ließen die Arbeitsgruppe darauf schließen, dass pränatale Alkoholexposition die kontraktile Funktion des Myokards verändert und zur postnatalen Entwicklung einer kardialen Dysfunktion u. a. durch gesteigerte intrazelluläre Calciumkonzentrationen und erhöhte Apoptoserate beiträgt.

4.1.1.2 Tierexperimentelle Studien an Schafen

1. Lafond et al. [31] veröffentlichten 1985 die Ergebnisse einer Studie, in der sie die Auswirkungen akuter pränataler Alkoholexposition auf die fetale Herzfunktion untersuchten. Sie legten 6 schwangeren Mutterschafen (Gestationsalter 125 – 135 Tage) Venenkatheter, über die sie eine Ethanol-Lösung (0,8 ml/kg Ethanol, verdünnt 1:3 in 0,9 % NaCl-Lösung) über 10 Minuten infundierten. Die Infusionen wiederholten sie alle 30 Minuten während einer Gesamtdauer von 3 Stunden, so dass fetale und maternale Blutalkoholkonzentrationen von bis zu 200 mg/dl erreicht wurden. Dabei fiel in

der fetalen Blutgasanalyse der pCO₂-Wert, der pH-Wert sowie die fetale Herzfrequenz stiegen an. Die systolischen Zeitintervalle zeigten eine verlängerte Modifikation. So war eine signifikante Verlängerung der PEP („pre-ejection period“) auffallend, was die Arbeitsgruppe durch eine Abnahme der myokardialen Kontraktilität erklärte. Die Studie ließ Lafond et al. schlussfolgern, dass maternale Alkoholintoxikation eine rapide Abnahme der myokardialen Kontraktionskraft verursacht, die auch mehrere Stunden nach Beendigung der Alkoholinfusion noch nachweisbar ist.

2. Cudd al. [10] führten 2001 eine Studie an schwangeren Schafen durch, um die Auswirkung von Ethanolexposition auf die Herzfrequenz, den Blutdruck, den pH-Wert, und die Sauerstoffkonzentration von Mutterschaf und Fetus zu untersuchen. Sie teilten die Schafe in 5 verschiedene Gruppen ein: in 4 Ethanolgruppen (Ethanolgaben von 0,75, 1,25, 1,5 und 1,75 g/kg/Tag) sowie in eine Kontrollgruppe, die 0,9 % - NaCl-Lösung erhielt. Die Arbeitsgruppe spritzte den schwangeren Tieren (Gestationstag 109 – 132) jeweils an 3 Tagen pro Woche über eine Stunde pro Tag Ethanol in den oben angegebenen Konzentrationen intravenös. An den übrigen Tagen setzten sie die Ethanolinfusion aus. So wurden mittlere maternale Blutalkoholkonzentrationen von 80,8 mg/dl, 182,5 mg/dl, 224,4 mg/dl bzw. 260,9 mg/dl je nach Ethanoldosis erreicht. Die fetale Blutalkoholkonzentration erreichte im Mittel Werte von 70,0 g/dl, 149,7 mg/dl, 216,9 mg/dl und 233,3 mg/dl je nach Ethanolgruppe. Dabei beobachteten Cudd et al. [10] in allen Ethanolgruppen einen Anstieg der fetalen und maternalen Herzfrequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe, während sich die fetale Sauerstoffkonzentration nicht veränderte. Sie schlussfolgerten somit, dass pränatale Alkoholexposition während des 3. Trimenons der Schwangerschaft bei Schafen u. a. die Herzfrequenz verändert.

4.1.1.3 Tierexperimentelle Studien an Schweinen

1. Staley und Tobin [69] untersuchten 1991 in einer Studie die Effekte chronischer intrauteriner Alkoholexposition auf das sarkoplasmatische Retikulum des sich entwickelnden Herzens am Modell des Schweins. Sie fütterten 28 schwangere Camm-Hartley-Guinea-Schweine ab dem 30.

Schwangerschaftstag mit 2,5 % - Ethanolösung. Die Kontrollgruppe mit 24 Tieren derselben Spezies erhielt nur Trinkwasser. Eine Gruppe der Nachkommen wurde am 1. – 3. Lebenstag getötet und das sarkoplasmatische Retikulum isoliert, die andere Gruppe wurde im Alter von 3 – 5 Monaten getötet und untersucht. Es zeigte sich eine erhöhte Calciumaufnahme, Calciumbindung und calciumstimulierte ATPase-Aktivität des sarkoplasmatischen Retikulums der 1 – 3 Tage alten, alkoholgeschädigten Nachkommen im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Gruppe der 3 – 5 Monate alten Nachkommen zeigte sich kein Unterschied mehr zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe. Staley und Tobin kamen zu dem Schluss, dass intrauterine Alkoholexposition Herzfunktionsstörungen des neugeborenen Schweines verursacht, die jedoch nach Alkoholabstinenz schnell wieder reversibel sind.

4.1.1.4 Tierexperimentelle Studien an Hühnern

1. Ni et al. [55] führten 1992 eine Studie an Myozyten und Fibroblasten von Hühnerembryonen durch, um die Toxizität von Ethanol zu untersuchen. Sie versetzten die Zellkulturen für 6 Stunden pro Tag mit hohen Dosen an Ethanol und für die restliche Zeit des Tages jeweils mit abfallenden Ethanoldosen. Nach dem ersten Tag der Alkoholexposition beobachteten sie in beiden Zellreihen Zellverlust. Der alkoholinduzierte Zellverlust war dosisabhängig. Die überlebenden Zellen erschienen während der Versuchsdauer kleiner und geschrumpft im Vergleich zu normalen Myozyten bzw. Fibroblasten. Elektrophoretisch zeigte sich eine Reduktion des zellulären Gehaltes an Aktin und Myosin. So schlussfolgerte die Arbeitsgruppe, dass Ethanol die Entwicklung der kontraktilen Elemente in Kardiomyozyten beeinträchtigt, was eine reduzierte Kontraktilität zur Folge hat.

2. In einer tierexperimentellen Studie von Cavieres et al. [9] aus dem Jahre 2000 an 3 verschiedenen Hühnerrassen, die pränataler Alkoholexposition ausgesetzt wurden, zeigte sich, dass der genetische Hintergrund des Embryos die Anfälligkeit gegenüber Ethanol beeinflusste. Die Alkoholexposition erfolgte hier während der Anlagezeit des Herzens. Nach Beendigung der Morphogenese des Herzens (Tag 10) wurden die Herzen jeweils entnommen und untersucht. Alle 3 Hühnerrassen zeigten unterschiedliche Folgen der

Alkoholexposition. Eine Rasse wies einen vermehrten Zelltod der kardialen Neuralzellen auf, zeigte aber ansonsten eine normale Entwicklung des Herzens. Die zweite Rasse zeigte überhaupt keine kardialen Defekte. Bei der dritten Rasse waren eine dünne ventrikuläre Schicht, eine Dilatation der Kammern und ein reduzierter Myosingehalt auffallend. So kamen Cavieres et al. zu dem Schluss, dass der genetische Hintergrund des Embryos die Anfälligkeit gegenüber Ethanol beeinflusste. Auch die kardiale Zielzellgruppe sowie der Typ des Schadens nach pränataler Alkoholexposition waren bei den Hühnern vom genetischen Hintergrund abhängig. Genetische Unterschiede waren jedoch nicht Inhalt unserer Untersuchung.

Zusammenfassend kamen die tierexperimentellen Studien zu folgenden Ergebnissen: die Herzfrequenz war nach pränataler Alkoholexposition in diesen Tiermodellen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen erhöht [10, 31]. Die Kontraktilität des Myokards, der Aktin- und Myosingehalt und das Körper- bzw. das Herzgewicht der alkoholgeschädigten Nachkommen waren im Vergleich zu den Kontrollgruppen vermindert [9, 16, 31, 55, 61, 71]. Die Studien, die sich mit dem Calciumgehalt der Zellen beschäftigten, beobachteten eine erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration in den Alkoholgruppen [61, 69]. Zudem war die Apoptoserate durch Alkoholexposition erhöht [61]. Insgesamt führten diese Veränderungen in den Tiermodellen zu einer Beeinträchtigung der ventrikulären Pumpfunktion durch pränatale Ethanolexposition.

4.1.2 Klinische Studien

Die Auswirkungen von akutem und chronischem Alkoholkonsum sowie vom Alkoholentzug auf die myokardiale Funktion Erwachsener sind schon vielfach untersucht. Da es sich bei unseren Patienten um Kinder mit Zustand nach chronischer intrauteriner Alkoholexposition handelt, beschränken wir uns im Folgenden beispielhaft auf einige Studien, die die Herzfunktion von chronischen Alkoholikern zum Thema haben.

1. Askanas et al. [5] untersuchten 1980 in einer nichtinvasiven Studie die Herzfunktion von 73 chronischen Alkoholikern. Alle Patienten waren jünger als 45 Jahre und litten nicht unter einer arteriellen Hypertonie oder einer sonstigen kardialen Vorerkrankung. Die Echokardiographien der Alkoholgruppe zeigten eine erhöhte linksventrikuläre Wanddicke, ein verdicktes Septum und ein erhöhtes linksventrikuläres Gewicht im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die echokardiographischen Parameter für die myokardiale Kontraktilität waren dagegen normal. Die Arbeitsgruppe beobachtete außerdem, dass ungefähr die Hälfte der Patienten der Alkoholgruppe eine linksventrikuläre Hypertrophie ohne Anzeichen abnehmender myokardialer Kontraktilität in der Echokardiographie aufwies.

2. Mathews et al. [50] veröffentlichten 1981 eine Studie, in der sie Art und Häufigkeit von kardialen Abnormitäten bei chronischen Alkoholikern mit und ohne erworbenes Herzversagen ermittelten. 11 symptomatische chronische Alkoholiker und 22 chronische Alkoholiker ohne Zeichen einer kardialen Vorerkrankung (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzklappeninsuffizienzen, Hypertonie) wurden mittels M-Mode-Echokardiographie untersucht. Alle 11 symptomatischen Patienten zeigten eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Verkürzungsfraktion (FS) zusammen mit signifikant erhöhten linksventrikulären systolischen und diastolischen Durchmessern, erhöhtem linksatrialen Durchmesser und gesteigertem linksventrikulären Gewicht. 68 % der asymptomatischen Patienten zeigten in mindestens einem der folgenden Parameter eine signifikante Erhöhung: Gewicht der linken Kammer, linksventrikuläre Durchmesser, Wanddicke des Septums und der linksventrikulären Wand, und linksatriale Durchmesser. Die Arbeitsgruppe konnte die asymptomatischen Patienten nach den Untersuchungsergebnissen in 2 Untergruppen einteilen. Eine Gruppe wies linksventrikuläre Durchmesser von weniger als 10 % über dem Normalwert, eine erhöhte linksventrikuläre Wanddicke und eine über der Norm liegende Verkürzungsfraktion auf. Die andere Gruppe zeigte linksventrikuläre Durchmesser von 10 – 24 % über dem Normalwert, eine subnormale linksventrikuläre Wanddicke sowie eine unter der Norm liegende Verkürzungsfraktion. Mathews et al. stellten weiter fest, dass die echokardiographischen Abnormitäten der asymptomatischen chronischen

Alkoholiker nicht mit dem Vorhandensein oder Fehlen von auskultatorischen Abnormalitäten korrelierten. Sie schlussfolgerten, dass die beschriebenen Abnormalitäten in der Echokardiographie ein frühes Stadium der Alkoholkrankheit anzeigen, bevor sich eine symptomatische dilatative Alkoholkardiomyopathie entwickelt.

3. Urbano-Marquez et al. [74] veröffentlichten 1989 eine Studie, in der sie u. a. die Auswirkungen chronischen Alkoholkonsums auf den Herzmuskel untersuchten. Die Versuchsgruppe bestand aus 50 asymptomatischen männlichen Alkoholikern, die durchschnittlich 243 +/- 13 g Alkohol täglich über 16 Jahre konsumiert hatten. Die Patienten hatten keine klinischen oder laborchemischen Zeichen für Unterernährung oder Elektrolytstörungen. Die Kontrollgruppe bestand aus 20 gesunden Kontrollpatienten. Bei der Untersuchung des Herzens zeigten sich echokardiographisch in der Alkoholgruppe eine signifikante Erniedrigung der Ejektionsfraktion und der Verkürzungsfraction im Vergleich zur Kontrollgruppe, ein größerer enddiastolischer Durchmesser und ein höheres linksventrikuläres Gewicht. $\frac{1}{3}$ der Alkoholiker wies eine Ejektionsfraktion von 55 % oder weniger auf, im Vergleich zu keinem Patienten der Kontrollgruppe. Endomyokardiale Biopsien von 6 Patienten mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 50 % zeigten histologische Veränderungen im Sinne einer alkoholischen Kardiomyopathie. Die Arbeitsgruppe vermutete so, dass skelettale und myokardiale Myopathien bei chronischen Alkoholikern häufig sind, und dass Alkohol dosisabhängig auf Muskeln toxisch wirkt.

4. Kupari et al. [30] stellten 1990 die Frage nach einer möglichen Veränderung der diastolischen Funktion bei asymptomatischen chronischen Alkoholikern. 32 alkoholabhängige Patienten ohne Anzeichen für kardiale Erkrankungen und 15 gesunde Kontrollen wurden in eine Studie aufgenommen. Echokardiographisch zeigten sich in der Alkoholgruppe ein erhöhter linksventrikulärer Gewichtsindex und eine verdickte linksventrikuläre Wand. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für die enddiastolische Größe und die systolische ventrikuläre Funktion (gemessen an der Verkürzungsfraction FS). In der Doppler-Untersuchung fanden sich jedoch Anzeichen für eine diastolische Dysfunktion. Diese Veränderungen waren unabhängig von der Dauer des Alkoholismus und

der Höhe der zuletzt konsumierten Alkoholmenge. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte so, dass Zeichen der diastolischen Dysfunktion frühe Indikatoren für eine präklinische Alkoholkardiomyopathie bei chronischen Alkoholikern sind, und dass diese vor dem Auftreten einer systolischen Funktionsstörung vorhanden sind.

5. Day et al. [12] untersuchten 1993 in einer Studie, ob Abnormitäten des QT-Intervalls im EKG von chronischen Alkoholikern frühe Indikatoren für eine alkoholinduzierte myokardiale Toxizität sind. Von 69 Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung, aber strukturell normalem Herz, und von 40 gesunden Kontrollpatienten wurden EKGs abgeleitet. Die Patienten hatten mindestens 80g Alkohol täglich über 5 Jahre zu sich genommen, die Kontrollpatienten tranken wöchentlich höchstens 210 g (Männer) bzw. 150 g (Frauen). Um akute Alkoholeffekte der Patienten auszuschließen, wurde eine Abstinenz von mindestens 7 Tagen gefordert. Die Herzfrequenz der Versuchsgruppe war signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Auch QTc war in der Alkoholgruppe signifikant verlängert. Dieser Unterschied konnte nicht durch Elektrolytveränderungen erklärt werden. Die Arbeitsgruppe beobachtete in einem Follow up von 4 Jahren, dass in der Alkoholgruppe 14 Patienten verstarben, die alle ein verlängertes QT-Intervall gezeigt hatten, während in der Kontrollgruppe niemand verstarb. 12 von den 14 verstorbenen Patienten hatten bis zum Tod weiter getrunken. So kamen Day et al. zu dem Schluss, dass Patienten mit einer Vorgeschichte von chronischem Alkoholismus, der ausreichend für eine Lebererkrankung ist, oftmals eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen, und dass dies mit einer erhöhten Inzidenz für das Erleiden eines plötzlichen Herztodes assoziiert ist. Diese Studie zeigte erstmals, dass eine Abnormität im EKG (QT-Verlängerung) möglicherweise als Indikator für ein erhöhtes Risiko eines plötzlichen Herztodes bei chronischen Alkoholikern dienen kann.

6. Lazarevic et al. [32] veröffentlichten 2000 die Ergebnisse ihrer Studie über frühe Veränderungen der linksventrikulären Funktion bei chronischen Alkoholikern, die keine Anzeichen für kardiale Erkrankungen zeigten. Sie berücksichtigten zudem die Dauer des Alkoholkonsums. Sie teilten 89 Alkoholiker ohne kardiale Symptome in 3 Gruppen mit kurzer Dauer (5 – 9

Jahre) des Alkoholkonsums, mittlerer Dauer (10 – 15 Jahre) und langer Dauer (16 – 28 Jahre) ein. Die Arbeitsgruppe bestimmte u. a. echokardiographisch die linksventrikuläre Wanddicke, die Volumina sowie das linksventrikuläre Gewicht und die Ejektionsfraktion. Die Daten wurden mit denen einer Kontrollgruppe, die aus 30 Nichtalkoholikern bestand, verglichen. Die Alkoholgruppe zeigte größere enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Durchmesser, einen höheren Gewichtsindex der linken Kammer sowie eine erhöhte Wanddicke im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Autoren dieser Studie fanden im Gegensatz zu einigen anderen Studien keinen Unterschied in der Ejektionsfraktion zwischen den beiden Gruppen. Sie kamen zu dem Schluss, dass die linksventrikuläre Funktion bei asymptomatischen chronischen Alkoholikern durch Dilatation der linken Kammer mit erhaltener Ejektionsfraktion charakterisiert ist. Des Weiteren vermuteten sie einen Zusammenhang zwischen der Dauer des Alkoholkonsums und der Progression der Veränderungen der linksventrikulären Füllungsfunktion.

7. Nicolas et al. [56] untersuchten schließlich 2002 die Auswirkungen von Alkoholabstinenz bzw. von moderatem Alkoholkonsum auf die Herzfunktion bei Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie. Sie führten eine prospektive Kohortenstudie an 55 männlichen Alkoholikern mit Kardiomyopathie durch, die mindestens 100 g Ethanol täglich über mindestens 10 Jahre konsumiert hatten. Nach einem Jahr zeigten alle Patienten mit Kardiomyopathie, die ab Anfang der Studie abstinent gelebt hatten, eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion (Ejektionsfraktion stieg an) gegenüber den Werten der linksventrikulären Funktion zu Beginn der Studie. Die Patienten, die zwischen 20 und 60 g Ethanol täglich konsumiert hatten, zeigten eine vergleichbare Verbesserung der linksventrikulären Funktion. Im Gegensatz dazu verschlechterte sich die Ejektionsfraktion bei den Patienten, die weiterhin mehr als 80 g Ethanol pro Tag konsumierten. Nach 4 Jahren hatte sich die Ejektionsfraktion der abstinenten Gruppe und der Gruppe mit moderatem Alkoholkonsum weiter verbessert. Aus der Gruppe der Patienten mit Alkoholabusus verstarben dagegen 10 Patienten in diesem Zeitraum. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass sich die linksventrikuläre Funktion von

Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie sowohl bei Abstinenz als auch bei lediglich moderatem Trinken verbessern kann.

Zusammenfassend kamen die klinischen Studien zu den Ergebnissen, dass Patienten mit einer Vorgeschichte von chronischem Alkoholkonsum ein erhöhtes Gewicht des linken Ventrikels, eine vergrößerte Wanddicke, vergrößerte linksventrikuläre Durchmesser sowie ein verlängertes QT-Intervall bei erhöhter Herzfrequenz zeigten. Die Ergebnisse der Studien unterschieden sich bei den Parametern, die die Kontraktilität untersuchten (Fraction of Shortening (FS) und Ejektionsfraktion (EJ)). Während einige Studien diesbezüglich keinen Unterschied zwischen Alkoholgruppe und Kontrollgruppe fanden [5, 30, 32], diskutierten andere Studien über eine signifikante Verringerung der FS oder EJ in den Alkoholgruppen [50, 74, 56]. Eine Studie mit einem Follow up von 4 Jahren [56] beobachtete außerdem eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion (gemessen an der EJ) nach Alkoholabstinenz oder moderatem Alkoholkonsum bei vorherigen chronischen Alkoholikern.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Wir stellten fest, dass unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie bei einem hohen Prozentsatz von Kindern alkoholkranker Mütter eine, wenn auch im Alltag klinisch nicht manifeste, Störung der Herzfunktion auftrat. Elektrokardiographisch zeigte sich überdurchschnittlich häufig eine Verkürzung des QRS-Komplexes und damit der QTc-Zeit. Echokardiographisch fiel im Vergleich zur Referenzliteratur ein verkleinerter linker Ventrikel auf.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Untersuchungsergebnissen anderer Studien ist nur eingeschränkt möglich, da bis dato keine Veröffentlichungen über die Auswirkungen von chronischem mütterlichem Alkoholkonsum auf die kindliche Herzfunktion vorliegen. So kann nur indirekt über die Ergebnisse von diversen Tierstudien bzw. über die Ergebnisse von Untersuchungen an Erwachsenen im Vergleich zu unseren Ergebnissen diskutiert werden.

4.2.1 Vergleich der Ergebnisse im EKG

4.2.1.1 QRS / QTc

In unserer Studie war elektrokardiographisch eine Verkürzung des QRS-Komplexes unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie oder vom Geschlecht auffällig. Auch das Alter und damit der Abstand der Alkoholexposition spielte hierbei keine Rolle.

Die QTc war ebenfalls überdurchschnittlich häufig gegenüber der Altersnorm vermindert, unabhängig vom Geschlecht oder vom Alter. Beim Grad der Alkohol-Embryopathie unterschieden sich hier lediglich die männlichen Patienten mit Alkoholeffekten von denen mit Alkohol-Embryopathie Grad III.

In zahlreichen Studien zur Wirkung des Alkohols auf die Herzfunktion bei Erwachsenen wird dagegen von einer Verlängerung der QTc-Strecke mit der daraus resultierenden Gefahr für Rhythmusstörungen und für den plötzlichen Herztod berichtet [6, 11, 12, 53, 58, 63, 64, 66, 72]. In Bezug auf unsere Studie bleibt zu klären, warum wir im Gegensatz dazu bei einer Vielzahl von Patienten auf einen verkürzten QRS-Komplex und daraus resultierend auf eine verkürzte QTc-Strecke gestoßen sind. Die Untersuchungen, die unter Alkoholeinfluss eine Verlängerung der QTc-Strecke beschreiben, beziehen sich sämtlich auf akuten [63, 66] oder chronischen [11, 12, 53, 64] Alkoholkonsum oder auf Veränderungen der Herzfunktion während bzw. kurz nach dem Alkoholentzug [6, 12, 58]. Es ist bekannt, dass es in der akuten Phase des Alkoholentzugs bei Erwachsenen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls kommt, während sich anschließend die QT-Strecke wieder normalisiert [6, 12, 58]. So wird beispielhaft in einem Case Report [28] aus der Universitätsklinik Münster aus dem Jahre 2004 von einem Neugeborenen mit den klinischen Zeichen einer Alkohol-Embryopathie berichtet, welches im Alter von drei Tagen ventrikuläre Tachykardien zeigte und ein verlängertes QTc-Intervall im EKG hatte. Auch hier normalisierte sich die QTc-Zeit nach einigen Tagen wieder. Es wurde angenommen, dass das akute Alkoholentzugssyndrom des Neugeborenen eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen kann. Unsere Patienten sind jedoch alle der Alkoholexposition während der Schwangerschaft ausgesetzt worden, womit der Entzug in der Neugeborenenphase schon unterschiedlich lange

zurückliegt. So können die QTc-Veränderungen unserer Patienten nicht mit denen dieser Studien verglichen werden, denn die Kinder unserer Studie sind zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung schon unterschiedlich lange „abstinente“. Langzeitstudien an Erwachsenen nach durchgemachtem Entzug existieren zudem nach unserer Kenntnis nicht.

Ein verkürztes QT-Intervall ist bislang in der Literatur bei Patienten mit Hyperkalzämie beschrieben und wurde dabei nicht als Risikofaktor für Arrhythmien angesehen [19]. Außerdem können andere Faktoren, wie erhöhte Herzfrequenz, Katecholamine und Acetylcholin das QT-Intervall verkürzen. In idiopathischer Form sind Fälle von kurzem QT-Intervall mit assoziierten Arrhythmien beschrieben [19]. Die oben beschriebenen Faktoren, die zu einer Verkürzung der QTc-Strecke führen, können in unserem Fall nicht als verantwortlich hierfür erachtet werden. Eine erhöhte Herzfrequenz als Ursache kann ausgeschlossen werden, da wir ausschließlich die korrigierte QTc-Zeit nach Bazett [7] zu Grunde legten. Vielmehr ist zu diskutieren, ob die Verkürzung der beiden EKG-Parameter QRS und QTc durch eine verringerte Muskelmasse unserer Patienten hervorgerufen wurde und damit auf ein insgesamt verkleinertes Herz hindeutet. In Verbindung mit den Echokardiographiedaten, die unten ausführlicher diskutiert werden, erscheint diese Vermutung am wahrscheinlichsten. Wir beobachteten nämlich überdurchschnittlich häufig eine, im Vergleich zur konstitutionsbedingten Norm, verkleinerte linke Kammer. So hatten 29,2 % der weiblichen Patienten und 25 % der männlichen Patienten mit einer QRS-Breite unter der Altersnorm auch gleichzeitig einen verkleinerten linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser. Die Tatsache einer verringerten Herzmuskelmasse könnte so die beobachteten Veränderungen im EKG erklären.

4.2.1.2 Herzfrequenz (Hf)

Wir beobachteten bei 11 % der weiblichen Patienten bzw. bei 13 % der männlichen Patienten eine im Vergleich zur Altersnorm erhöhte Herzfrequenz. 83 % der männlichen Patienten und 81 % der weiblichen Patienten lagen in der Altersnorm.

Beim Grad der Alkohol-Embryopathie unterschieden sich auch hier lediglich die männlichen Patienten mit Alkoholeffekten von denen mit Alkohol-Embryopathie Grad III. Geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich nicht.

Studien an erwachsenen Patienten mit alkoholisch bedingten Organschäden zeigten ebenfalls, dass viele dieser Patienten eine höhere Herzfrequenz als das gesunde Kontrollkollektiv aufwiesen [12]. Begründet werden konnte dies durch den Einfluss des Ethanols auf die Kontrolle des Zentralen Nervensystems [10]. Auch bei Patienten, die sich im Alkoholentzug befinden, treten häufig Sinustachykardien auf [6, 12]. Des Weiteren liegen Fallberichte vor, die eine fetale Sinustachykardie mit abnehmender Variabilität bei hohem Alkoholkonsum der Mutter beschreiben [68]. Hier wird die erhöhte Herzfrequenz als Zeichen des fetalen Stresses angesehen. Andere klinische Studien wiederum berichten über variable Änderungen der Herzfrequenz nach Alkoholexposition [54]. Auch in Tiermodellen konnte durch eine Alkoholdosis eine Erhöhung der Herzfrequenz hervorgerufen werden [10, 26, 31]. 2001 führten Cudd et al. [10] (s. oben) eine Studie an Schafen durch, in der sie schwangeren Tieren Ethanol intravenös verabreichten. Sie beobachteten einen Anstieg der fetalen und maternalen Herzfrequenz unter akuter Alkoholwirkung. Auch wenn die Zahl von 11 % bzw. 13 % der Patienten mit erhöhter Herzfrequenz aus unserer Studie nicht exzessiv erhöht ist, so zeigt sich doch, dass Kinder mit Alkohol-Embryopathie mehr als viermal häufiger diese Veränderung aufweisen als die Normalbevölkerung. Es ist auch bei diesem EKG-Parameter zu diskutieren, ob der Anstieg der Herzfrequenzwerte bei unseren Patienten auf eine kleine Herzkammer bei diesen Kindern hindeutet. Eine kleine Kammer bedeutet, dass das Herz schneller pumpen muss, um das benötigte Herzzeitvolumen bereitzustellen. Viele Kinder dieser Studie (24 % der Knaben und 39,5 % der Mädchen) hatten tatsächlich eine kleinere Kammer, gemessen durch einen verkleinerten linksventrikulären Durchmesser (s. unten), so dass dies eine mögliche Erklärung für die gesteigerte Herzfrequenz bei einigen Kindern mit Alkohol-Embryopathie sein könnte.

4.2.2 Vergleich der Ergebnisse in der Echokardiographie

4.2.2.1 LVDD / LVSD

Echokardiographisch zeigte sich in unserer Studie, dass bei strukturell herzgesunden Kindern mit Alkohol-Embryopathie der linke Ventrikel häufig kleiner als in der konstitutionsbedingten Norm war.

In 24 % der männlichen Patienten und 39,5 % der weiblichen Patienten zeigte sich ein verkleinerter enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie. Der endsystolische linksventrikuläre Durchmesser war bei 18 % der Knaben und bei 21 % der Mädchen im Vergleich zu den Referenzwerten verkleinert. Geschlechtsspezifische Unterschiede oder Unterschiede zwischen den Graden der Alkohol-Embryopathie ergaben sich nicht.

Bei erwachsenen Patienten mit chronischem Alkoholkonsum oder mit dem Vollbild des Alkoholismus am Herzen, der Alkoholkardiomyopathie, konnte demgegenüber in vielen Studien eine Vergrößerung der linken Kammer gemessen werden [6, 29, 32, 50, 59, 66, 72, 74]. Die Pathogenese der Alkoholkardiomyopathie des Erwachsenen ist bislang noch nicht genau geklärt. Es gibt zahlreiche Tierstudien, die gezeigt haben, dass langer Alkoholkonsum zu vielschichtigen histologischen Veränderungen führen kann [55, 59, 61, 69, 71]. So kann ein Verlust an Herzmuskelzellen durch Apoptose hervorgerufen werden, eine Dysfunktion von intrazellulären Organellen auftreten, die kontraktilen Elemente Aktin und Myosin verändert werden, und Abnormalitäten des Calciumhaushaltes auftreten.

Bei Kindern wurde bisher selten eine Alkoholkardiomyopathie diagnostiziert. Löser et al. [44] haben 1988 über drei Kinder mit konnataler Alkoholkardiomyopathie berichtet. Die histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Muskelbiopsien dieser Patienten unterschieden sich im Gesamtbild jedoch von typischen pathologischen Veränderungen bei der Alkoholkardiomyopathie Erwachsener. Zellen, Zellkerne und Myofibrillen hatten verkleinerte Durchmesser und die Mitochondrien wiesen verschiedene Grade der Schädigung auf. Die zytomorphologischen Veränderungen bei konnataler Alkoholkardiomyopathie

sind nicht mit denen bei Erwachsenen vergleichbar. Es handelt sich bei den Kindern um *primär* toxische Veränderungen, die während der Embryogenese des Herzens entstanden sind, während es sich bei der Alkoholkardiomyopathie des Erwachsenen um *sekundär* toxische Veränderungen handelt, die sich nachträglich auf dem Boden eines normalen Herzmuskels entwickeln [43, 44]. Insofern erscheint ein Vergleich unserer Ergebnisse von verkleinerten endsystolischen und enddiastolischen Durchmessern der linken Herzkammer bei alkoholgeschädigten Kindern mit den Ergebnissen von Studien an erwachsenen Patienten mit einer Vorgeschichte von chronischem Alkoholismus (die über vergrößerte enddiastolische Durchmesser berichten) nicht gerechtfertigt. Es bleibt zu klären, warum in unserer Untersuchung bei den strukturell herzgesunden Patienten mit Alkohol-Embryopathie der linke Ventrikel häufig kleiner ist als in der Altersnorm. Es ist zu diskutieren, ob durch den toxischen Effekt des Ethanol, der auf die sich in der Entwicklung befindlichen Herzmuskelzellen in utero wirkt, ein Wachstumsminus induziert wird. In Studien wurde beschrieben, dass Herzmuskelzellen morphologisch und funktionell nicht reifen bzw. wachsen, wenn sie während der Embryogenese einer Alkohlexposition ausgesetzt sind [3]. Reduziertes Wachstum von Kardiomyozyten, reduzierte Entwicklung und Verlust an Aktin und Myosin sowie Änderungen im Calcium-Transport und in der mitochondrialen Funktion wurden in vielen Tierstudien bei embryofetalem Alkoholsyndrom beschrieben [4, 16, 55, 69, 71]. Zudem führte pränatale Ethanolexposition in Tierstudien zu einer reduzierten Größe von Herz und anderen Organen [16, 61]. Es wurde vermutet, dass pränatale Alkoholexposition postnatal die Apoptose der Herzmuskelzellen fördert [61]. So könnte in unserem Fall trotz eines strukturell gesunden Herzens eine Funktionsstörung des Herzens mit einer reduzierten Anzahl oder reduzierter Größe von Herzmuskelzellen vorliegen, was insgesamt zu einer verkleinerten linken Kammer führt.

4.2.2.2 Fraction of Shortening (FS)

Die FS wurde in unserer Studie nur in geringem Ausmaß beeinflusst: bei 8 % der männlichen Patienten war die FS erniedrigt, bei 13 % erhöht. Bei den weiblichen Patienten war die FS in 9 % erniedrigt und in 14 % erhöht.

Auch hier ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede oder Unterschiede zwischen den Graden der Alkohol-Embryopathie.

Die Verkürzungsfraction FS ist ein orientierender Parameter für die Kontraktilität [11]. In vielen Studien wird unter chronischem Alkoholkonsum von einer reduzierten Kontraktilität berichtet [15, 50, 61, 66, 73, 74]. Als Gründe hierfür werden u. a. die apoptose-induzierende Wirkung des Ethanol, die Veränderung der kontraktilen Elemente Aktin und Myosin sowie die veränderte intrazelluläre Calciumkonzentration angesehen [59]. Bei uns zeigten jedoch nur 8 – 9 % der Patienten eine erniedrigte FS und somit eine reduzierte myokardiale Kontraktilität. Ein größerer Teil zeigte eine erhöhte Kontraktilität. Eine mögliche Erklärung für die größere FS bei kleinem Herzen könnte das Herzzeitvolumen sein, das durch Schlagvolumen * Herzfrequenz bestimmt wird. Das Schlagvolumen würde bei den Kindern mit großer FS so möglichst gut ausgeschöpft. Interessant wäre, ob die Belastungsfähigkeit dieser Patienten eingeschränkt ist.

Auch Mathews et al. [50] beobachteten in ihrer Studie, dass eine Gruppe von asymptomatischen chronischen Alkoholikern eine über der Norm liegende Verkürzungsfraction aufwies. Die Gesamtzahl der symptomatischen Alkoholiker zeigten dagegen erniedrigte FS-Werte. So ist zu vermuten, dass ein Teil unserer Patienten möglicherweise deswegen über der Norm liegende Werte für die Verkürzungsfraction aufwies, weil sich unsere Patienten in einer asymptomatischen Phase der Alkohol-Embryopathie befanden und somit noch keine Einschränkung in der Kontraktilität im Gegensatz zu symptomatischen Patienten sichtbar wurde.

In Bezug auf diese Thematik ist auch die Untersuchung von Ren et al. [61] interessant, die den Einfluss pränataler Alkoholexposition auf die myokardiale kontraktile Funktion von Nachkommen bei Ratten untersuchten (s. oben). Sie stellten fest, dass die Nachkommen, die intrauteriner Alkoholexposition ausgesetzt waren, u. a. erhöhte intrazelluläre Calciumwerte aufwiesen, und dass pränatale Alkoholexposition wahrscheinlich andere Auswirkungen auf die Kontraktilität hat, als postnatale Alkoholexposition. So ist zu diskutieren, ob die bei einem Teil unserer Patienten erhöhten FS-Werte durch erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentrationen hervorgerufen wurden.

Die Mehrzahl unserer Patienten zeigte jedoch keine Veränderungen der FS und damit der myokardialen Pumpfunktion im Vergleich zur konstitutionsbedingten Norm. Keine Veränderungen in der echokardiographisch messbaren myokardialen Kontraktilität beschrieben ebenfalls Askanas et al. [5], Kupari et al. [30] und Lazarevic et al. [32] in ihren Studien über die Herzfunktion bei asymptomatischen chronischen Alkoholikern. Dabei ist allerdings wieder zu berücksichtigen, dass bei den Kindern unserer Studie die Alkoholexposition je nach Alter schon unterschiedlich lange zurückliegt und somit ein Vergleich mit Ergebnissen von Studien, die die Folgen noch andauernder chronischer oder akuter Alkoholeinwirkung auf die kontraktile Funktion des Myokards untersuchen, nicht gerechtfertigt ist. Leider liegen nach unserem Kenntnisstand, wie oben beschrieben, derzeit keine Veröffentlichungen von Langzeitstudien über Veränderungen der Herzfunktion nach Alkoholentzug vor. Nicolas et al. [56] berichten lediglich in einer Studie mit einem Follow up von 4 Jahren über eine Verbesserung der kontraktilen Funktion nach einem Entzug bei chronischen Alkoholikern mit Alkoholkardiomyopathie. So bleibt zu vermuten, dass sich die kontraktile Funktion bei vielen Kindern nach intrauteriner Alkoholexposition später wieder normalisiert haben könnte. Eine Aussage zu der intrauterinen Kontraktilität, und damit zu der Situation vor dem durchgemachten Entzug der Kinder, ist mit Hilfe unserer Daten aus einer retrospektiven Untersuchung nicht zu treffen.

4.2.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Bei unseren Probanden gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Herzfunktion von männlichen im Vergleich zu weiblichen Kindern mit Alkohol-Embryopathie.

In Studien an erwachsenen Patienten konnte allerdings nachgewiesen werden, dass Frauen andere Reaktionen auf kardiogene Noxen zeigten als Männer. Sie waren insbesondere sensibler für alkoholtoxische Noxen und zeigten früher die Entwicklung einer ventrikulären Dysfunktion. Zudem entwickelten sie schon bei geringeren Mengen an Alkoholkonsum eine Alkoholkardiomyopathie als Männer [14]. Dieser Effekt wird u. a. durch die unterschiedliche Metabolisierungsfähigkeit von Ethanol bei Frauen im Vergleich zu Männern

begründet [14]. Nun bleibt zu klären, warum sich in unserer Untersuchung keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Herzfunktion ergaben. In dieser Beziehung muss zunächst wiederum die nur eingeschränkt mögliche Vergleichbarkeit von Studien an Erwachsenen mit Studien an Kindern berücksichtigt werden. Allein die Körpergröße und das Gewicht unterscheiden sich bei Kindern gleichen Gestationsalters und unterschiedlichen Geschlechts nur wenig im Gegensatz zu Erwachsenen unterschiedlichen Geschlechts. Da die Wirkung von Alkohol auf den menschlichen Körper u. a. von diesen beiden Faktoren Körpergröße und Gewicht abhängig ist, und diese bei männlichen und weiblichen Feten ungefähr gleich sind, könnte dies ein Grund für die fehlenden geschlechtsspezifischen Unterschiede in unserer Untersuchung sein. So würde sich folglich auch die Metabolisierungsfähigkeit von Ethanol bei Kindern unterschiedlichen Geschlechts noch nicht signifikant unterscheiden.

Eine andere Erklärung für die fehlenden geschlechtsspezifischen Unterschiede könnte die Tatsache sein, dass alle Kinder unserer Studie durch mütterlichen Alkoholkonsum während der Schwangerschaft geschädigt wurden und die Metabolisierung des Ethanols so hauptsächlich über die Mutter erfolgte. Studien zeigten, dass Kinder, deren Mütter aufgrund einer bereits eingetretenen Leberschädigung eine reduzierte Metabolisierungsfähigkeit hatten, trotz geringerer Trinkmenge dieser Mütter stärker geschädigt waren als Kinder von Müttern mit hohem Alkoholkonsum und ohne Leberschädigung [48, 49]. So scheint die Metabolisierungsfähigkeit der Mutter für die unterschiedlichen Schädigungsgrade der Kinder verantwortlich zu sein und nicht die Metabolisierungsfähigkeit des Kindes. Zudem ist bekannt, dass die Konzentration der Alkoholdehydrogenase in der fetalen Leber mit weniger als 10 % der Konzentration der Alkoholdehydrogenase des Erwachsenen sehr niedrig ist, und dass der Fetus dadurch nicht zu einem schnellen Abbau und zu rascher Elimination dieses Toxins fähig ist. In der Embryonalzeit ist die Alkoholdehydrogenase der menschlichen Leber sogar praktisch nicht vorhanden [40, 45, 47]. Darum sind Embryo und Fetus weitgehend von der mütterlichen Metabolisierungsfähigkeit abhängig [39]. So ist zu diskutieren, dass das Geschlecht des werdenden Kindes für die Auswirkungen der Alkoholschädigungen unwichtig ist, weil vielmehr die Metabolisierungsfähigkeit

der Mutter von Bedeutung ist. Dadurch wäre zu erklären, dass wir keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Herzfunktion fanden.

4.2.4 Unterschiede im Grad der Alkohol-Embryopathie

In unserer Studie zeigten sich keine Unterschiede beim Vergleich der Alkohol-Embryopathie-Grade bezüglich des QRS-Komplexes, der linksventrikulären Durchmesser LVDD und LVSD sowie bezüglich der FS. Bei den Parametern QTc-Intervall und Herzfrequenz unterschieden sich lediglich die männlichen Patienten mit Alkoholeffekten von den männlichen Patienten mit Alkohol-Embryopathie Grad III.

In der Literatur findet man Veröffentlichungen, die das Auftreten von Herzfehlern bei Kindern mit unterschiedlichen Alkohol-Embryopathie-Graden untersuchten [35, 40, 42, 45, 48, 49]. Dabei wurde festgestellt, dass Herzfehler in allen Alkohol-Embryopathie-Graden auftreten können. So wiesen sowohl Kinder mit Alkohol-Embryopathie Grad I als auch Kinder mit Alkohol-Embryopathie Grad III strukturelle Herzschäden auf [40, 49]. Es erscheint daher verständlich, wenn auch in allen Alkohol-Embryopathie-Graden eine reine Funktionsstörung des Herzens auftreten kann. Allerdings treten Herzfehler bei Kindern mit Alkohol-Embryopathie häufiger bei höherem Grad der Alkohol-Embryopathie auf [40, 43, 49]. Dies konnten wir in Bezug auf Veränderungen im EKG und in der Echokardiographie bei den Kindern unserer Studie nur teilweise ebenfalls beobachten. Bei uns zeigte sich lediglich ein Unterschied beim Vergleich der männlichen Patienten mit Alkoholeffekten mit denen mit Alkohol-Embryopathie Grad III bezüglich der Parameter QTc und Hf. So konnten wir nur bei den schwersten Fällen im Vergleich zu den leichtesten Fällen mehr Abweichungen von der Norm beobachten. Man könnte vermuten, dass die Alkoholmenge der Mutter hier eine Rolle spielt. Es ist jedoch seit langem bekannt, dass der Grad der Alkohol-Embryopathie nicht linear mit der Gesamt-Trinkmenge der Mütter pro Tag korreliert [37, 39, 40, 46, 47]. Nicht die absolute Menge des genossenen Alkohols ist nach Studien für die Ausprägung des Schweregrads beim Kind verantwortlich, sondern vielmehr die Phase der mütterlichen Alkoholkrankheit nach Jellink [18, 39] und die individuell unterschiedliche metabolische Toleranzentwicklung bei Mutter und Kind [36,

39]. Die möglichen Einflussfaktoren auf die unterschiedlichen Grade der Alkohol-Embryopathie erscheinen somit komplex. Zudem sind Auskünfte über das Trinkverhalten und Trinkmengen der Mütter oft nicht verlässlich, da Alkoholsucht in der Schwangerschaft noch immer ein verschwiegenes und schwer zugängliches Problem ist [38].

4.2.5 Einfluss des Alters

Die elektrokardiographisch und echokardiographisch messbaren Veränderungen der Herzfunktion bei unseren Alkohol-Embryopathie-Patienten waren unabhängig vom Alter und damit vom Abstand zur Alkoholexposition vorhanden. Wie oben diskutiert, berichten einige Studien von partieller Reversibilität der pathologischen Funktionswerte im EKG bzw. in der Echokardiographie bei Erwachsenen nach der akuten Phase des Alkoholentzugs [6, 12, 56, 58, 72]. In Tiermodellen konnte im Gegensatz zu menschlichen Studien sogar eine vollständige Reversibilität der produzierten kardialen Veränderungen nach Beendigung der Alkoholexposition beobachtet werden [60, 69]. Da Langzeitstudien an Erwachsenen, die einen Entzug absolviert haben, jedoch bis dato fehlen, erscheint ein Vergleich mit unseren Ergebnissen hier nicht angebracht. Weiter ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den Veränderungen der Kinder um primär toxische Veränderungen handelt, die während der Embryogenese des Herzens entstanden sind, während es sich bei der Alkoholkardiomyopathie des Erwachsenen um sekundär toxische Veränderungen handelt, die sich nachträglich auf dem Boden eines normalen Herzmuskels entwickeln [44]. So ist bei unseren Patienten möglicherweise auf Grund des Entstehungsmechanismus der Funktionsschädigung des Herzens keine Reversibilität der pathologischen Veränderungen möglich, denn es handelt sich um eine Schädigung während der Anlagezeit des Herzens.

4.3 Diskussion der Methode

Nach unserem Wissen handelt es sich derzeit bei unserer Studie um die erste Untersuchung, die diese Fragestellung behandelt.

Bislang liegen keine entsprechenden Veröffentlichungen über die Wirkung von chronischem intrauterinem Alkoholkonsum auf die Herzfunktion von strukturell

herzgesunden Kindern vor. Bei Erwachsenen ist diese Fragestellung insbesondere in Bezug auf das klinische Erscheinungsbild der Alkoholkardiomyopathie inzwischen zwar schon vielfach untersucht, jedoch finden sich keine Darstellungen in der Literatur darüber, welche Änderungen der Herzfunktion sich bei Kindern ergeben könnten.

In unserer Studie untersuchten wir mit 347 Kindern ein sehr großes Kollektiv. Die 468 uns vorliegenden EKGs und die 261 uns vorliegenden Echokardiographien boten uns eine hohe Zahl an Untersuchungen. Trotz dieser großen Fallzahl mussten wir kleine, ungleich große Gruppen für die Auswertung bilden, denn wir übernahmen die Gruppeneinteilung, die die Referenzliteratur für Normalwerte des pädiatrischen EKGs bzw. der kindlichen Echokardiographie vorgab. So hatten wir in der EKG-Gruppeneinteilung viele Kinder im Alter von 1 – 12 Jahren, jedoch nur wenige, die jünger als ein Jahr bzw. älter als 12 Jahre waren. In der Echokardiographie-Gruppeneinteilung hatten wir analog eine große Zahl an Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,45 – 0,94 m², jedoch nur wenige Kinder, die eine Körperoberfläche kleiner als 0,45 m² bzw. größer als 0,94 m² aufwiesen.

Die Alkohol-Embryopathie ist bei den Kindern unserer Studie nicht nur anamnestisch verifiziert (durch gesicherte Vorgeschichte einer Alkoholkrankheit der Mütter), sondern auch klinisch bestätigt worden. Alle Kinder, die in unsere Studie aufgenommen wurden, sind wegen klinischer Auffälligkeiten mit der Fragestellung einer Alkohol-Embryopathie vorgestellt und klinisch, kardiologisch und psychologisch untersucht worden. Sie wiesen alle die typischen klinischen Kennzeichen und Fehlbildungsmuster bei Alkohol-Embryopathie auf, für die seit 1976 ein Schweregrad-Score nach Majewski et al. [48] geschaffen worden war. Allerdings fehlen aus diesem Grund in unserer Studie Daten von Kindern, die bis zu einem Monat alt sind, denn die Alkohol-Embryopathie ist nicht immer klinisch sofort erkennbar.

Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei unserer Studie um eine retrospektive Untersuchung handelt. Sie wurde mit Untersuchungsdaten von Februar 1976 bis Mai 2000 durchgeführt und umfasst somit einen sehr langen Zeitraum von 24 Jahren. Dies hatte allerdings auch zur Folge, dass zwar von allen Kindern EKGs vorhanden waren, jedoch nicht von allen Kindern auch

Echokardiographien. Diese waren zu Anfang des Untersuchungszeitraums noch nicht verfügbar. So ist die Beurteilbarkeit der Herzfunktion bei diesen Patienten in gewisser Weise eingeschränkt, da hier zum Beispiel keine Aussagen über die Herzgröße und die Kontraktilität gemacht werden können.

Die klinische Untersuchung der Kinder und die Auswertung der EKGs und Echokardiographien wurden immer von demselben Untersucher durchgeführt, so dass dadurch auch eine gute Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse bei den verschiedenen Patienten bestand. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass so auch eine Kontrolle der Untersuchungsergebnisse durch einen zweiten Untersucher entfiel.

Die QT-Zeit wurde in allen Fällen nach der Formel von Bazett [7] korrigiert. Wir benutzten keine alternative Formel, denn Molnar et al. [52] zeigten, dass für Gruppenuntersuchungen keine andere Formel einen Vorteil bei der korrigierten QT-Berechnung gegenüber der Formel von Bazett besaß. So ist die QTc-Umrechnung nach Bazett eine gängige Umrechnung, die im normalen Frequenzbereich gut einsetzbar ist.

Zusammenfassend ist unsere Studie bis dato die erste Untersuchung zu diesem Thema. Wir beurteilten die Herzfunktion von 347 intrauterin alkoholgeschädigten Kindern anhand der elektrokardiographischen und echokardiographischen Funktionswerte und fanden überdurchschnittlich häufig eine Verkürzung des QRS-Komplexes und damit der QTc-Zeit sowie einen verkleinerten linken Ventrikel. Unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie und vom Geschlecht war somit bei einem hohen Prozentsatz von Kindern alkoholkranker Mütter eine, wenn auch im Alltag klinisch nicht manifeste, Störung der Herzfunktion festzustellen.

Da wir nur nichtinvasive Methoden wie das EKG und die Echokardiographie zur Beurteilung der Herzfunktion der Alkohol-Embryopathie-Patienten benutzten, wäre für die Zukunft eine neue, möglichst prospektive Kohortenstudie zu diesem Thema wünschenswert, die andere Untersuchungsmethoden wählt als wir. Interessant wäre z. B. eine Beurteilung durch moderne nichtinvasive Methoden wie das Kardio-MRT. So bleibt abzuwarten, ob nachfolgende Studien unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss chronischer intrauteriner Alkoholexposition auf die Herzfunktion der alkoholgeschädigten Kinder untersucht. Dazu wurde die Myokardfunktion von 347 Kindern mit den klinischen Zeichen der Alkohol-Embryopathie oder der Alkoholeffekte, bei denen zuvor ein Vitium cordis ausgeschlossen wurde, anhand der elektrokardiographischen und echokardiographischen Funktionswerte des Herzens beurteilt.

Bislang wurde in vielen Studien nachgewiesen, dass intrauterine Alkoholexposition neben den Stigmata der Alkohol-Embryopathie (oder in geringerer Ausprägung der Alkoholeffekte) in hohem Prozentsatz zu angeborenen Herzfehlern führt [13, 23, 24, 25, 27, 33, 40, 41, 42, 43, 45, 48, 49, 57, 65, 70]. Es blieb bis dato jedoch unklar, ob die Herzfunktion intrauterin alkoholgeschädigter Kinder ohne Vitium cordis alteriert ist. Bisher existiert nach unserem Kenntnisstand keine Vorstudie zu dieser Thematik.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich elektrokardiographisch überdurchschnittlich häufig eine Verkürzung des QRS-Komplexes und damit der QTc-Zeit unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie. Die Herzfrequenz der intrauterin alkoholgeschädigten Kinder wurde nur in geringem Ausmaß beeinflusst. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden.

Echokardiographisch fielen im Vergleich zur Referenzliteratur verkleinerte endsystolische und enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels auf, ebenfalls unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie und vom Geschlecht. Die Fraction of Shortening (FS) als orientierender Parameter der Kontraktilität wurde nur in geringem Ausmaß beeinflusst.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass unabhängig vom Grad der Alkohol-Embryopathie bei einem hohen Prozentsatz von Kindern alkoholkranker Mütter eine, wenn auch im Alltag klinisch nicht manifeste, Störung der Herzfunktion festzustellen ist.

Da in dieser Studie nur nichtinvasive Methoden wie das EKG und die Echokardiographie zur Beurteilung der Herzfunktion der Alkohol-Embryopathie-Patienten benutzt wurden, bleibt abzuwarten, ob andere Studien mit anderen Untersuchungsmethoden die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abel EL (1984)

Prenatal effects of alcohol.
Drug Alcohol Depend 14(1):1-10

2. Abel EL (1984)

Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects.
Plenum New York

3. Adickes ED, Mollner TJ, Lockwood SK (1990)

Ethanol induced morphologic alterations during growth and maturation of cardiac myocytes.
Alcohol Clin Exp Res 14(6):827-31

4. Altura MB, Zhang A, Cheng TP, Altura BT (1996)

Exposure of piglet coronary arterial muscle cells to low alcohol results in elevation of intracellular free Ca²⁺: relevance to fetal alcohol syndrome.
Eur J Pharmacol 31;314(3):R9-11

5. Askanas A, Udoshi M, Sadjadi SA (1980)

The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study.
Am Heart J 99(1):9-16

6. Ballas M, Zoneraich S, Yunis M, Zoneraich O, Rosner F (1982)

Noninvasive cardiac evaluation in chronic alcoholic patients with alcohol withdrawal syndrome.
Chest 82(2):148-53

7. Bazett HC (1920)

An analysis of the time-relations of electrocardiograms.
Heart 7:353-70

8. Brander T (1938)

Ein Gesichtspunkt zur Frage Alkohol und Nachkommenschaft.
Z Menschl Konstitut Lehre 22:61

9. Cavieres MF, Smith SM (2000)

Genetic and developmental modulation of cardiac deficits in prenatal alcohol exposure.
Alcohol Clin Exp Res 24(1):102-9

10. Cudd TA, Chen W-JA, Parnell SE, West, JR (2001)

Third trimester binge ethanol exposure results in fetal hypercapnea and acidemia but not hypoxemia in pregnant sheep.
Alcohol Clin Exp Res 25(2):269-76

11. Davidson DM (1989)

Cardiovascular effects of alcohol.
West J Med 151(4):430-9

12. Day CP, James OFW, Butler TJ, Campbell RWF (1993)

QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease.
Lancet 341(8858):1423-8

13. Dupuis C, Dehaene P, Deroubaix-Tella P, Blanc-Garin AP, Rey C, Carpentier-Courault C (1978)

Les cardiopathies des enfants nés de mère alcoolique.
Arch Mal Coeur Vaiss 71:565-72

14. Fernandez-Sola J, Nicolas-Arfelis JM (2002)

Gender differences in alcoholic cardiomyopathy.
J Gend Specif Med 5(1):41-7

15. Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, Urbano-Marquez A (2002)

Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy.
Ann Intern Med 137(5 Part 1):321-6

16. Fuseler JW (1993)

Maternal ethanol consumption induces transient compensatory hyperplasia of developing cardiac tissue in the neonatal rat.
Alcohol Alcohol 28(6):657-66

17. Garson A Jr, Macdonald D II, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, Van Hare GF III, Vetter V, Vick GW (1993)

The long QT syndrome in children – an international study of 287 patients.
Circulation 87(6):1866-72

18. Goecke TO, Majewski F (1980)

Über Fehlbildungs-Syndrome, Embryopathien, Komplexe und Assoziationen.
Kliniker 9:448-464

19. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright R, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P (2000)

Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome?
Cardiology 94(2):99-102

20. Gutheil H, Lindinger A, Singer H, Ulmer H (1998)

EKG im Kindes- und Jugendalter; Indikation, Interpretation, klinische Konsequenzen.
Georg Thieme Verlag; 5.Aufl.; Stuttgart; New York

21. Haverkamp W, Mönning G, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Haverkamp F, Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Breithardt G (2001)

QT-Syndrome.

J Kardiol 8(10):402-6

22. Henry WL, Ware J, Gardin JM, Hepner SI, McKay J, Weiner M (1978)

Echocardiographic measurements in normal subjects: growth-related changes that occur between infancy and early adulthood.

Circulation 57(2):278-85

23. Jones KL, Smith DW (1973)

Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy.

Lancet. 2(7836):999-1001

24. Jones KL, Smith DW, Streissguth AP, Myriantopoulos NC (1974)

Outcome in offspring of chronic alcoholic woman.

Lancet 1(7866):1076-8

25. Jones KL, Smith DW, Uilleland CN, Streissguth AP (1973)

Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers.

Lancet 1(7815):1267-71

26. Kelly SJ, Richards JE (1997)

Development of heart inter-beat interval variability in preweanling rats: effects of exposure to alcohol and hypoxia.

Physiol Behav 61(2):231-41

27. Kramer H-H, Majewski F, Trampisch HJ, Rammos S, Bourgeois M (1987)

Malformation pattern in children with congenital heart disease.

Am J Dis Child 141(7):789-95

28. Krasemann T (2004)

QT prolongation in the newborn and maternal alcoholism.

Cardiol Young 14;565-566

29. Kupari M, Koskinen P, Suokas A (1991)

Left ventricular size, mass and function in relation to the duration and quantity of heavy drinking in alcoholics.

Am J Cardiol 67:274-279

30. Kupari M, Koskinen P, Suokas A, Ventila M (1990)

Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics.

Am J Cardiol 66(20):1473-7

31. Lafond JS, Fournon JC, Bard H, Ducharme G (1985)

Effects of maternal alcohol intoxication on fetal circulation and myocardial function : an experimental study in the ovine fetus.

J Pediatr 107(6):947-50

32. Lazarevic AM, Nakatani S, Nescovic AN, Marinkovic J, Yasumura Y, Stojicic D, Miyatake K, Bojic M, Popovic AD (2000)

Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking.

J Am Coll Cardiol 35(6):1599-606

33. Leiber B (1978)

Alkohol-Embryopathie.

Dtsch Med Wochenschr 103(21):880-1

34. Lemoine P, Harrousseau H, Borteyru JP, Menuet JC (1968)

Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées, à propos de 127 cas.

Ouest méd 25:477-482

35. Loeser H (1977)

Alkoholembryopathie – ein häufiges Fehlbildungssyndrom.

Hippokrates 48(3):272-3

36. Loeser H (1991)

Alkoholeffekte und Schwachformen der Alkoholembryopathie.

Dtsch Arztebl(B) 88(41):2278-85

37. Loeser H (1998)

Alkohol in der Schwangerschaft – und die Folgen beim Kind.

Kinderkrankenschwester 17(1):3-6

38. Loeser H (1999)

Alkohol in der Schwangerschaft - Konflikte bei Frauen und präventive Probleme.

Sucht 45(5):331-8

39. Loeser H, Graevinghoff K, Rustemeyer P (1989)

Schwachformen der Alkoholembryopathie nach exzessivem Alkoholgenuß.

Monatsschr Kinderheilkd 137(12):764-9

40. Loeser H, Majewski F (1977)

Type and frequency of cardiac defects in embryofetal alcohol syndrome. Report of 16 cases.

Br Heart J 39(12):1374-9

41. Loeser H, Majewski F, Apitz J, Bierich R (1975)

Kardiovaskuläre Fehlbildungen bei fetalem Alkoholsyndrom.

Z Kardiolog Suppl 2:91

42. Loeser H, Majewski F, Apitz J, Bierich JR (1976)

Kardiovaskuläre Fehlbildungen bei embryofetalem Alkohol-Syndrom.

Klin Padiatr 188:233-40

- 43. Loeser H, Pfefferkorn JR, Themann H (1992)**
Alkohol in der Schwangerschaft und kindliche Herzschäden.
Klin Padiatr 204(5):335-9
- 44. Loeser H, Themann H, Welim W, Dittrich H (1988)**
Konnatale Alkoholembryopathie bei drei Kindern.
Dtsch Med Wochenschr 113(42):1630-4
- 45. Majewski F (1977)**
Über einige durch teratogene Noxen induzierte Fehlbildungen.
Monatsschr Kinderheilkd 125(6):609-20
- 46. Majewski F (1978)**
Untersuchungen zur Alkohol-Embryopathie.
Fortschr Med 96(43):2207-13
- 47. Majewski F (1987)**
Alkohol – wieviel ist schädlich?
Gynakologe 20(2):106-113
- 48. Majewski F, Bierich JR, Loeser H, Michaelis R, Leiber B, Bettecken F (1976)**
Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie. Bericht über 68 Fälle.
MMW Munch Med Wochenschr 118(50):1635-42
- 49. Majewski F, Bierich JR, Michaelis R, Loeser H, Leiber B (1977)**
Über die Alkohol-Embryopathie, ein häufige intrauterine Schädigung.
Monatsschr Kinderheilkd. 125(5):445-6
- 50. Mathews EC, Gardin JM, Henry WL, DelNegro AA, Fletcher RD, Snow JA, Epstein SE (1981)**
Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure.
Am J Cardiol 47:570-8
- 51. Molnar J, Weiss J, Rosenthal JE (1995)**
The missing second: what is the correct unit for the Bazett corrected QT interval?
Am J Cardiol 75:537-8
- 52. Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE (1996)**
Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour holter recordings.
Am J Cardiol 78:920-926
- 53. Moushoush B, Abi-Mansour P (1991)**
Alcohol and the heart. The long-term effects of alcohol on the cardiovascular system.
Arch Intern Med 151(1):36-42

- 54. Mulder EJ, Morssink LP, van der Schee T, Visser GH (1998)**
Acute maternal alcohol consumption disrupts behavioral state organization in the near-term fetus.
Pediatr Res 44(5):774-9
- 55. Ni Y, Feng-Chen KC, Hsu L (1992)**
A tissue culture model for studying ethanol toxicity on embryonic heart cells.
Cell Biol Toxicol 8(1):1-11
- 56. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, Pare JC, Sacanella E, Urbano-Marquez A, Rubin E (2002)**
The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy.
Ann Intern Med 136(3):192-200
- 57. Noonan J (1976)**
Heart defects accompany fetal alcohol syndrome.
JAMA 235(19):2073
- 58. Otero-Anton E, Gonzalez-Quintela A, Saborido J, Torre JA, Virgos A, Barrio E (1997)**
Prolongation of the QTc interval during alcohol withdrawal syndrome.
Acta Cardiol 52(3):285-94
- 59. Piano MR (2002)**
Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology.
Chest 121(5):1638-50
- 60. Ponnappa BC, Rubin E (2000)**
Modeling alcohol's effects on organs in animal models.
Alcohol Res Health 24(2):93-104
- 61. Ren J, Wold LE, Natavio M, Ren BH, Hannigan JH, Brown RA (2002)**
Influence of prenatal alcohol exposure on myocardial contractile function in adult rat hearts: role of intracellular calcium and apoptosis.
Alcohol Alcohol 37(1):30-37
- 62. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA (2001)**
New normal limits for the paediatric electrocardiogram.
Eur Heart J 22(8):702-711
- 63. Rossinen J, Sinisalo J, Partanen J, Nieminen MS, Viitasalo M (1999)**
Effects of acute alcohol infusion on duration and dispersion of QT interval in male patients with coronary artery disease and in healthy controls.
Clin Cardiol 22(9):591-4

64. Sakagami J, Kataoka K, Sogame Y, Usui N, Kanemitsu D, Takada R, Ito R, Motoyoshi T, Mitsuyoshi M, Yasuda H, Mitsufuji S, Okanoue T (2004)
Increased QT dispersion in patients with alcoholic pancreatitis.
Pancreas 28(4):380-6

65. Sandor GGS, Smith DF, MacLeod PM (1981)
Cardiac malformation in the fetal alcohol syndrome.
J Pediatr 98(5):771-3

66. Schoppet M, Maisch B (2001)
Alcohol and the heart.
Herz 26(5):345-52

67. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, Grancini F, Marni ED, Perticone F, Rosti D, Salice P (1998)
Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome.
N Engl J Med 338(24):1709-14

68. Silva PD, Miller KD, Madden J, Keegan KA Jr (1987)
Abnormal fetal heart rate pattern associated with severe intrapartum maternal ethanol intoxication.
J Reprod Med 32(2):144-6

69. Staley NA, Tobin JD Jr (1991)
Reversible effects of ethanol in utero on cardiac sarcoplasmic reticulum of guinea pig offspring.
Cardiovasc Res 25(1):27-30

70. Steeg CN, Woolf P (1979)
Cardiovascular malformations in the fetal alcohol syndrome.
Am Heart J 98(5):635-7

71. Syslak PH, Nathaniel EJ, Novak C, Burton L (1994)
Fetal alcohol effects on the postnatal development of the rat myocardium: an ultrastructural and morphometric analysis.
Exp Mol Pathol 60(3):158-72

72. Takehana H, Izumi T (2000)
Alcoholic heart disease.
Nippon Rinsho 58(1):151-6

73. Thomas AP, Rozanski DJ, Renard DC, Rubin E (1994)
Effects of ethanol on the contractile function of the heart: a review.
Alcohol Clin Exp Res 18(1):121-31

74. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E (1989)
The effects of alcoholism on the skeletal and cardiac muscle.
N Engl J Med 320(7):409-15

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. J. Vogt danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas. Ich danke Herrn Dr. med. T. Krasemann für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Dem leider inzwischen verstorbenen Prof. Dr. med. H. Löser gilt mein besonderer Dank für die Bereitstellung der Daten und die freundliche Bereitstellung seines Büros während der Zeit der Datenaufnahme.

Für ihre biomathematische Beratung danke ich Herrn Goder und Herrn Abbink.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder und insbesondere meinem Freund Till-Alexander Heusner für die kontinuierliche und liebevolle Unterstützung während meines Studiums und der Durchführung dieser Arbeit.

Bielefeld, im Februar 2005

9. Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis		Seite
Abb.1:	EKG-Ableitung nach Einthoven	10
Abb.2:	EKG-Ableitung nach Goldberger	11
Abb.3:	EKG-Ableitung nach Wilson	12
Abb.4:	EKG-Zeiten	13
Abb.5:	QRS-Medianwerte der Gruppen AM – HM mit Referenzgruppen	23
Abb.6:	QRS-Medianwerte QRS Gruppen AW – HW mit Referenzgruppen	24
Abb.7:	Verteilung [%] QRS innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AM – HM	25
Abb.8:	Verteilung [%] QRS innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AW – HW	26
Abb.9:	QTc-Medianwerte der Gruppen AM – HM mit Referenzgruppen	28
Abb.10:	QTc-Medianwerte der Gruppen AW – HW mit Referenzgruppen	29
Abb.11:	Verteilung [%] QTc innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AM – HM	31
Abb.12:	Verteilung [%] QTc innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AW – HW	32
Abb.13:	Hf-Medianwerte der Gruppen AM – HM mit Referenzgruppen	34
Abb.14:	Hf-Medianwerte der Gruppen AW – HW mit Referenzgruppen	35
Abb.15:	Verteilung [%] Hf innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AM – HM	36
Abb.16:	Verteilung [%] Hf innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen AW – HW	38

Abb.17:	LVDD-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M mit Referenzgruppen	40
Abb.18:	LVDD-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W mit Referenzgruppen	41
Abb.19:	Verteilung [%] LVDD innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1M – 11M	42
Abb.20:	Verteilung [%] LVDD innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1W – 11W	44
Abb.21:	LVSD-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M mit Referenzgruppen	46
Abb.22:	LVSD-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W mit Referenzgruppen	47
Abb.23:	Verteilung [%] LVSD innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1M – 11M	49
Abb.24:	Verteilung [%] LVSD innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1W – 11W	50
Abb.25:	FS-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M mit Referenzgruppen	52
Abb.26:	FS-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W mit Referenzgruppen	54
Abb.27:	Verteilung [%] FS innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1M – 11M	56
Abb.28:	Verteilung [%] FS innerhalb/außerhalb Referenzbereich Gruppen 1W – 11W	57

9.2 Tabellenverzeichnis	Seite
Tab.1: Punktesystem der Alkohol-Embryopathie nach Majewski [46]	3
Tab.2: EKG-Gruppeneinteilung nach Alter	15
Tab.3: EKG-Gruppeneinteilung nach AE-Grad	15
Tab.4: Echokardiographie-Gruppeneinteilung nach Körperoberfläche	16
Tab.5: Echokardiographie-Gruppeneinteilung nach AE-Grad	17
Tab.6: QRS-Medianwerte der Gruppen AM – HM	22
Tab.7: QRS-Medianwerte der Gruppen AW – HW	23
Tab.8: Häufigkeiten der QRS-Abweichungen in den Gruppen AM – HM	25
Tab.9: Häufigkeiten der QRS-Abweichungen in den Gruppen AW – HW	26
Tab.10: Häufigkeiten der QRS-Abweichungen in den Gruppen am – dm	27
Tab.11: Häufigkeiten der QRS-Abweichungen in den Gruppen aw – dw	27
Tab.12: QTc-Medianwerte der Gruppen AM – HM	28
Tab.13: QTc-Medianwerte der Gruppen AW – HW	29
Tab.14: Häufigkeiten der QTc-Abweichungen in den Gruppen AM – HM	30
Tab.15: Häufigkeiten der QTc-Abweichungen in den Gruppen AW – HW	31
Tab.16: Häufigkeiten der QTc-Abweichungen in den Gruppen am – dm	32
Tab.17: Häufigkeiten der QTc-Abweichungen in den Gruppen aw – dw	33
Tab.18: Hf-Medianwerte der Gruppen AM – HM	33
Tab.19: Hf-Medianwerte der Gruppen AW – HW	34

Tab.20:	Häufigkeiten der Hf-Abweichungen in den Gruppen AM – HM	36
Tab.21:	Häufigkeiten der Hf-Abweichungen in den Gruppen AW – HW	37
Tab.22:	Häufigkeiten der Hf-Abweichungen in den Gruppen am – dm	38
Tab.23:	Häufigkeiten der Hf-Abweichungen in den Gruppen aw – dw	39
Tab.24:	LVDD-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M	39
Tab.25:	LVDD-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W	40
Tab.26:	Häufigkeiten der LVDD-Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M	42
Tab.27:	Häufigkeiten der LVDD-Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W	43
Tab.28:	Häufigkeiten der LVDD-Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m	44
Tab.29:	Häufigkeiten der LVDD-Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w	45
Tab.30:	LVSD-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M	45
Tab.31:	LVSD-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W	46
Tab.32:	Häufigkeiten der LVSD-Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M	48
Tab.33:	Häufigkeiten der LVSD-Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W	49
Tab.34:	Häufigkeiten der LVSD-Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m	50
Tab.35:	Häufigkeiten der LVSD-Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w	51
Tab.36:	FS-Mittelwerte der Gruppen 1M – 11M	52
Tab.37:	FS-Mittelwerte der Gruppen 1W – 11W	53
Tab.38:	Häufigkeiten der FS-Abweichungen in den Gruppen 1M – 11M	55

Tab.39:	Häufigkeiten der FS-Abweichungen in den Gruppen 1W – 11W	56
Tab.40:	Häufigkeiten der FS-Abweichungen in den Gruppen 1m – 4m	57
Tab.41:	Häufigkeiten der FS-Abweichungen in den Gruppen 1w – 4w	58
Tab.42:	Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei QRS	59
Tab.43:	1. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei QTc	60
Tab.44:	2. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei QTc	61
Tab.45:	Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei Hf	61
Tab.46:	1. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei LVDD	62
Tab.47:	2. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei LVDD	63
Tab.48:	1. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei LVSD	64
Tab.49:	2. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei LVSD	64
Tab.50:	1. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei FS	65
Tab.51:	2. Gruppenvergleich für geschlechtsspezifische Unterschiede bei FS	66
Tab.52:	1. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QRS	67
Tab.53:	2. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QRS	67
Tab.54:	1. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QTc	68

Tab.55:	2. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QTc	69
Tab.56:	1. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei Hf	70
Tab.57:	2. Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei QTc	70
Tab.58:	Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei LVDD	71
Tab.59:	Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei LVSD	72
Tab.60:	Gruppenvergleich für Unterschiede im AE-Grad bei FS	73