

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen

Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer

**Vergleich der QTc-Zeiten in EKGs unter Sertindol,
Risperidon und Haloperidol**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Maud Dagmar Herter**

aus

Stuttgart

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-J. Gaertner
2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Luft

Meinen Eltern
Helga und Rudolf Herter

Eva Erny

und

Lilly Rackwitz

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Aktueller Anlass für die Wahl des Themas	1
1.2.	Fragestellung	2
2.	Kurze Darstellung klassischer und atypischer Neuroleptika unter besonderer Berücksichtigung der Medikamente Sertindol, Risperidon und Haloperidol	4
2.1.	Einteilung der klassischen Neuroleptika	4
2.2.	Versuch der Definition und Einteilung atypischer Neuroleptika sowie der Abgrenzung gegenüber klassischen Neuroleptika	5
2.3.	Darstellung des Neuroleptikums Sertindol	8
2.3.1.	Pharmakologische Eigenschaften	8
2.3.1.1.	Wirkungen von Sertindol	9
2.3.1.2.	Rezeptorbindungsprofil	9
2.3.2.	Pharmakokinetik von Sertindol	11
2.3.2.1.	Resorption, Verteilung und Metabolismus	11
2.3.2.2.	Dosierung	12
2.3.2.3.	Elimination	12
2.3.3.	Nebenwirkungen	13
2.3.3.1.	Nebenwirkungen auf den Gehirnstoffwechsel	13
2.3.3.2.	Gastrointestinale Symptome	13
2.3.3.3.	Endokrine Effekte	13
2.3.3.4.	Kardiale Nebenwirkungen	14
2.3.3.5.	Vegetative Begleitsymptome	17
2.3.3.6.	Sonstige Nebenwirkungen	17
2.3.4.	Interaktionen mit anderen Substanzen in Hinsicht auf die Begleitmedikation	18
2.4.	Darstellung des Neuroleptikums Haloperidol	18
2.4.1.	Pharmakologische Eigenschaften	19
2.4.1.1.	Wirkungen von Haloperidol	19
2.4.1.2.	Rezeptorbindungsprofil	20
2.4.2.	Pharmakokinetik von Haloperidol	20
2.4.2.1.	Resorption, Verteilung und Metabolismus	20
2.4.2.2.	Dosierung	20
2.4.2.3.	Elimination	21
2.4.3.	Nebenwirkungen	21
2.4.3.1.	Zerebrale Nebenwirkungen	21
2.4.3.2.	Gastrointestinale Symptome	22
2.4.3.3.	Endokrine Effekte	22
2.4.3.4.	Kardiale Nebenwirkungen	22
2.4.3.5.	Vegetative Begleitsymptome	23
2.4.3.6.	Sonstige Nebenwirkungen	23
2.4.4.	Interaktionen mit anderen Substanzen in Hinsicht auf die Begleitmedikation	23
2.4.5.	Vergleichsstudie zwischen Sertindol und Haloperidol	24
2.5.	Darstellung des Neuroleptikums Risperidon	25

2.5.1.	Pharmakologische Eigenschaften	25
2.5.1.1.	Wirkungen von Risperidon	25
2.5.1.2.	Rezeptorbindungsprofil	26
2.5.2.	Pharmakokinetik von Risperidon	26
2.5.2.1.	Resorption, Verteilung und Metabolismus	26
2.5.2.2.	Dosierung	27
2.5.2.3.	Elimination	27
2.5.3.	Nebenwirkungen	27
2.5.3.1.	Nebenwirkungen im ZNS	27
2.5.3.2.	Gastrointestinale Symptome	28
2.5.3.3.	Endokrine Effekte	28
2.5.3.4.	Kardiale Nebenwirkungen	28
2.5.3.5.	Vegetative Begleitsymptome	28
2.5.3.6.	Sonstige Nebenwirkungen	29
2.5.4.	Interaktionen mit anderen Substanzen in Hinsicht auf die Begleitmedikation	29
3.	Material und Methode	30
3.1.	Vorgehensweise bei Datenerhebung	30
3.2.	Einteilung der Patienten in Gruppen nach den Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol	31
3.3.	Neuroleptikaübergreifende zahlenmäßige Angaben	32
3.3.1.	Anzahl der Patienten, deren Daten aufgenommen wurden	32
3.3.2.	Anzahl der EKGs pro Person	33
3.3.3.	Ausgangsstichprobe aller EKGs aufgeschlüsselt nach Geschlecht unter den Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol sowie unter Neuroleptika-Kombinationen	34
3.3.4.	Neue Stichprobe der EKGs nach Selektion der EKGs unter Monotherapie mit Sertindol, Risperidon und Haloperidol	35
3.3.5.	Aufnehmen der Daten aus den Krankenakten	35
3.3.6.	Erläuterungen über die Messung der QTc-Zeit	36
3.3.6.1.	Das Messen der QT-Strecke	36
3.3.6.2.	Die Korrektur der QT-Zeit nach der Herzfrequenz: QTc-Zeit	37
4.	Ergebnisse	40
4.1.	Rahmendaten der Studie	40
4.1.1.	Stichprobe der in die statistische Auswertung einbezogenen EKGs unter Sertindol, Risperidon und Haloperidol ohne Neuroleptika-Kombinations-Medikation	40
4.2.	QTc-Werte unter Sertindol, Risperidon und Haloperidol	41
4.3.	Ergebnisse der statistischen Berechnungen	42
4.3.1.	Allgemeines über die Varianzanalyse mit Bezug auf diese Studie	42
4.3.2.	Ergebnisse der in dieser Studie angewandten Varianzanalyse	44
4.3.2.1.	Ergebnisse der Multiplen Regression für die Zielvariable QTc-Zeit	45
4.3.2.2.	Multipler Post-hoc-Test Tukey-Kramer	47
4.3.2.2.1.	Angepasste Mittelwerte	47
4.3.2.2.2.	Bereinigter QTc-Mittelwert	47
4.3.2.2.3.	QTc-Mittelwertdifferenzen	48

4.3.2.2.4.	Vergleich der QTc-Mittelwertdifferenzen nach Tukey-Kramer für alle Paare	49
4.3.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Varianzanalyse	50
4.4.	Ergebnisse in Einzelfall-Darstellungen von EKGs mit QTc-Zeiten im 10. und 90. Perzentil, die Tagesdosen der Haupt- und der Begleitmedikation, das Geschlecht sowie die QTc-Zeit-Dauer betreffend	51
4.4.1.	Unter dem Medikament Sertindol	51
4.4.1.1.	Extremwerte der Sertindol-Tagesdosen	51
4.4.1.2.	Extreme QTc-Werte in EKGs unter Sertindol	51
4.4.1.3.	EKGs im 90. Perzentil ($\geq 0,470$ s), d.h. mit längerer QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter Sertindol und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen	52
4.4.1.4.	Weiteres EKG unter Sertindol mit pathologisch verlängertem QTc-Wert ($\geq 0,440$ s) jedoch außerhalb des 90. Perzentils	53
4.4.1.5.	EKGs im 10. Perzentil ($\leq 0,373$ s), d.h. mit kürzerer QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter Sertindol und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen	53
4.4.2.	Unter dem Hauptmedikament Risperidon	55
4.4.2.1.	Extremwerte der Risperidon-Tagesdosen	55
4.4.2.2.	Extreme QTc-Werte in EKGs unter Risperidon	55
4.4.2.3.	EKGs im 90. Perzentil ($\geq 0,444$ s), d.h. mit längerer QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter Risperidon und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen	56
4.4.2.4.	Weitere EKGs unter Risperidon und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) außerhalb des 90. Perzentils und alle übrigen EKGs derselben Personen	57
4.4.2.5.	EKGs im 10. Perzentil ($\leq 0,357$ s), d.h. mit kürzerer QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter Risperidon und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen	59
4.4.3.	Unter dem Hauptmedikament Haloperidol	60
4.4.3.1.	Extremwerte der Haloperidol-Tagesdosen	60
4.4.3.2.	Extreme QTc-Werte in EKGs unter Haloperidol	61
4.4.3.3.	EKGs im 90. Perzentil ($\geq 0,463$ s), d.h. mit längerer QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter Haloperidol und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen	61
4.4.3.4.	Weitere EKGs unter Haloperidol und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) außerhalb des 90. Perzentils und alle übrigen EKGs derselben Personen	64
4.4.3.5.	EKGs im 10. Perzentil ($\leq 0,378$ s), d.h. mit kürzerer QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter Haloperidol und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen	66
5.	Diskussion der Befunde zu möglichen Ursachen von QTc-Zeit-Verlängerungen im EKG mit der Gefahr von Torsade de Pointes-Tachykardien anhand der Literatur	69
5.1.	Elektrophysiologische Grundlagen des Herzens	69
5.1.1.	Ablauf eines Aktionspotentials im Arbeitsmyokard	69
5.1.2.	Beziehung zwischen dem Aktionspotential der Herzmuskelzelle und	

	der EKG-Ableitung	71
5.2.	Risikofaktoren für die QT-Zeit-Verlängerung mit der möglichen Folge einer Kammertachykardie „Torsade de Pointes“	73
5.2.1.	Zusammenstellung einiger Risikofaktoren für die QTc-Zeit-Verlängerung	73
5.2.2.	Mechanismen, durch die Medikamente zur Verlängerung der QTc-Zeit führen können	76
5.2.2.1.	Hypokaliämie als möglicher Mechanismus der QTc-Zeit-Verlängerung	78
5.2.2.1.1.	Generalisierte (systemische) Hypokaliämie durch Elektrolytveränderungen aufgrund der Wirkung von Thiaziddiuretika und Schleifendiuretika	79
5.2.2.1.2.	Lokale Verminderung der Kalium-vermittelten Wirkung am Herzen durch Hemmung von Kalium-Kanälen durch verschiedene Medikamente	79
5.2.2.2.	Hypokalzämie als möglicher Mechanismus der QTc-Zeit-Verlängerung	82
5.2.2.3.	Hypomagnesiämie als möglicher Mechanismus der QTc-Zeit-Verlängerung	82
5.2.3.	Diskussion des Einflusses von Antidepressiva und Neuroleptika auf die QTc-Zeit	83
5.2.4.	Mechanismen, durch die Medikamente zur Verkürzung der QTc-Zeit führen können	85
5.2.4.1.	Enzyminduktion	85
5.2.4.2.	Hyperkaliämie	85
5.2.5.	Einfluss von Digoxin (Digitalis-Präparat) auf die QTc-Zeit im EKG	86
5.3.	Normgrenzen der QTc-Zeit	86
6.	Diskussion	89
6.1.	Problematik retrospektiver Studien allgemein und im Besonderen	89
6.2.	Das Messen der QTc-Zeit	90
6.3.	Fragliche Korrelation zwischen Substanzkonzentration im Plasma und der QTc-Zeit	91
6.3.1.	EKGs unter Sertindol	92
6.3.1.1.	Extrem lange QTc-Zeiten im 90. Perzentil ($\geq 0,470$ s) in EKGs von Patienten unter Sertindol	92
6.3.1.2.	Weiteres EKG unter Sertindol mit pathologisch verlängertem QTc-Wert ($\geq 0,440$ s) jedoch außerhalb des 90. Perzentils	93
6.3.1.3.	Extrem kurze QTc-Zeiten im 10. Perzentil ($\leq 0,373$ s) in EKGs von Patienten unter Sertindol	94
6.3.1.4.	Vergleich von QTc-Zeiten aus weiteren EKGs unter Sertindol und Carbamazepin von Patienten in dieser Studie	97
6.3.2.	EKGs unter Risperidon	99
6.3.2.1.	Extrem lange QTc-Zeiten im 90. Perzentil ($\geq 0,444$ s) in EKGs von Patienten unter Risperidon und Begleitmedikation	99
6.3.2.2.	Weitere EKGs unter Risperidon und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) jedoch außerhalb des 90. Perzentils	102

6.3.2.3.	Extrem kurze QTc-Zeiten im 10. Perzentil ($\geq 0,357$ s) in EKGs von Patienten unter Risperidon und Begleitmedikation	104
6.3.3.	EKGs unter Haloperidol	107
6.3.3.1.	Extrem lange QTc-Zeiten im 90. Perzentil ($\geq 0,463$ s) in EKGs von Patienten unter Haloperidol und Begleitmedikation	107
6.3.3.2.	Weitere EKGs unter Haloperidol und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) jedoch außerhalb des 90. Perzentils	110
6.3.3.3.	Extrem kurze QTc-Zeiten im 10. Perzentil ($\leq 0,378$ s) in EKGs von Patienten unter Haloperidol und Begleitmedikation	113
7.	Zusammenfassung	117
	Literaturverzeichnis	122

1. Einleitung

1.1. Aktueller Anlaß für die Wahl des Themas

Angesichts vor allem der extrapyramidalmotorischen und antriebshemmenden Begleitwirkungen der konventionellen Neuroleptika und ihrer mangelnden Wirksamkeit besonders bei primärer Minussymptomatik der Schizophrenie besteht großer Bedarf an neuen Arzneimittelentwicklungen.

Seit 1994 sind in Deutschland drei sogenannte atypische Neuroleptika geprüft und auf den Markt gebracht worden: Risperidon, Olanzapin und Sertindol.

Zuvor stand als einzige therapeutische Alternative Clozapin zur Verfügung. Obwohl Clozapin deutliche Vorteile gegenüber typischen Neuroleptika besitzt, ist sein Einsatz aufgrund einiger gefährlicher Nebenwirkungen, vor allem des Risikos von Agranulozytosen, limitiert.

Aus diesem Grund kann Clozapin nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Mit der Entwicklung der neuen atypischen Neuroleptika hoffte man, Medikamente zur Verfügung zu haben, welche die gleichen Vorteile brachten, wie Clozapin, in ihrer Anwendung aber sicherer waren.

Unter diesen atypischen Neuroleptika der neuen Generation ist Sertindol als potentes antipsychotisches Medikament entwickelt worden, mit therapeutischem Effekt sowohl auf psychotische Positiv-, wie auf Negativsymptomatik, bei vergleichsweise sehr geringen extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. Im Juni 1997 wurde Serdolect[®] (Sertindol) der Fa. Promonta/Lundbeck in Deutschland zugelassen.

Ende November 1998 verhängte die Fa. Promonta/Lundbeck einen Vertriebsstopp für Serdolect[®], da in einigen Ländern der Europäischen Gemeinschaft schwere kardiale

Probleme, z.T. mit Todesfolge auftraten, welche man mit der Einnahme von Serdolect[®] in Verbindung brachte. Die kardialen Auswirkungen wurden auf die Verlängerung der QT-Zeit im EKG zurückgeführt, einer möglichen Nebenwirkung von Serdolect[®].

1.2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurden die QTc-Zeiten in EKGs von Patienten*, welche Serdolect[®] (Sertindol) erhalten hatten mit den QTc-Zeiten aus EKGs von Patienten, die Haloperidol oder Risperidon oder eine Kombination dieser Medikamente eingenommen hatten, verglichen.

Bei den Sertindol-Patienten handelt es sich um Patienten der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen und des Vinzenz v. Paul Hospitals in Rottweil. Ein Patient befand sich in ambulanter Behandlung der neurologischen Abteilung des Vinzenz v. Paul Hospitals in Rottweil, sowie in hausärztlicher Behandlung. Die Daten der EKGs, die unter Risperidon und Haloperidol abgeleitet worden sind, stammen ausnahmslos von Patienten der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen.

In dieser Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob die QTc-Zeiten in den EKGs von Patienten, die unter klinischen Alltags-Bedingungen mit den Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol behandelt wurden, signifikante Unterschiede zeigen.

*im folgenden Text wird aus Gründen der Übersichtlichkeit auch die männliche Form verwendet, wenn beide Geschlechter gemeint sind. Soll nur das männliche Geschlecht bezeichnet werden, so wird dies aus dem Text ersichtlich.

Ab welcher Höhe des QTc-Wertes das Risiko einer ventrikulären Tachyarrhythmie und dadurch der Gefahr von Torsades de Pointes gegeben ist, ist umstritten (s. Kap. 5). Nach Expertenmeinung ist der QTc-Wert von 0,500 s die untere Grenze (Roden, 1988), ab der Vorsicht angezeigt ist. Die Fa. Promonta/Lundbeck empfiehlt eine Absetzung ihres Medikaments Serdolect[®] ab einem QTc2-Intervall von 520 ms (Fachinformation Serdolect[®], 1997).

Um Vergleiche mit Publikationen der Fachliteratur anstellen zu können, wurde in dieser Arbeit ebenfalls der Parameter **QTc**, nicht QTc2, gewählt, mit welchem die statistischen Berechnungen durchgeführt wurden und der in den Einzelfalldarstellungen als Vergleichsparameter angelegt wurde.

Sollte es Unterschiede der QTc-Werte unter den drei Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol geben und sollten sie signifikant sein, so sollte überprüft werden, welcher weitere oder welche weiteren Parameter neben dem speziellen Effekt durch das einzelne Individuum dafür verantwortlich sein könnten. Bedeutend ist die Frage, ob ein möglicher klinisch relevanter und eventuell auch statistisch signifikanter Unterschied in der QTc-Länge tatsächlich das Medikament Sertindol betrifft und/oder ob das Geschlecht der Probanden, ihr Alter oder ein Interaktionseffekt zwischen einem Neuroleptikum und den Parametern Geschlecht und/oder Alter den maßgeblichen Einfluss ausüben, der die QTc-Zeit-Verlängerungen erklärt.

Des weiteren ist von Interesse, ob ein sich möglicherweise als signifikant oder auch als nicht signifikant herausstellender Zusammenhang zwischen den Neuroleptika und der QTc-Zeit-Länge von der gegebenen Tagesdosis der Neuroleptika und/oder von der Begleitmedikation abhängt.

2. Kurze Darstellung klassischer und atypischer Neuroleptika unter besonderer Berücksichtigung der Medikamente Sertindol, Risperidon und Haloperidol

2.1. Einteilung der klassischen Neuroleptika

Die Einteilung der klassischen Neuroleptika erfolgt zum einen in **niederpotente** Neuroleptika, zum anderen in **hochpotente** Neuroleptika.

Innerhalb dieser traditionellen Einteilung sind die klassischen Neuroleptika auch nach ihrem Rezeptor-Bindungsprofil geordnet. Die niederpotenten Neuroleptika binden an eine ganze Reihe von Rezeptoren: Dopamin-, α 1-, 5-HT1-, Histamin- und Acetylcholin-Rezeptoren, die hochpotenten Neuroleptika hingegen haben eine relativ selektive Bindungsaffinität am Dopamin D2-Rezeptor.

Klinische Ergebnisse und tierexperimentelle Befunde belegen, dass die dopaminergen Projektionen vom ventralen Tegmentum zum limbischen und präfrontalen Cortex für die **antipsychotische** Wirkung von Neuroleptika verantwortlich sind, während die Neurone aus der Substantia nigra, die im Striatum enden, v.a. im hinteren Teil, wahrscheinlich mehr mit der **motorischen** Wirkung dieser Medikamente zu tun haben (Benkert und Hippus, 1996).

Zu den niederpotenten Neuroleptika gehören v.a. Phenothiazine und Thioxanthene. Sie haben eine eher schwache antipsychotische Wirkung. Die gefürchteten extrapyramidal-motorischen Störungen treten nicht so häufig auf. Dafür kann man mehr vegetative, sedierende und kardiale Nebenwirkungen beobachten.

Die Gruppe der hochpotenten Neuroleptika besteht v.a. aus Butyrophenonen, zu denen auch das Medikament Haloperidol gehört, welches eine starke antipsychotische Wirkung zeigt.

Wirkungen auf das extrapyramidale System treten ausgeprägt auf. Vegetative, kardiale und sedierende Effekte sind hingegen selten zu bemerken.

Ziel war und ist es, neue Neuroleptika zu entwickeln, die sowohl die Positiv- wie die Negativsymptomatik von schizophrenen Psychosen verbessern können, als auch einen geringen bis keinen Einfluss auf das extrapyramidale System ausüben.

Vorbildfunktion besitzt dabei das atypische Neuroleptikum Clozapin, welches sehr wenig Nebenwirkungen besitzt. Seine Wirkung entfaltet Clozapin über seine spezifische Affinität zu dopaminergen Bahnen im limbischen System, relativ geringer Blockade der D2-Rezeptoren und etwas stärkerer 5-HT₂-Blockade.

2.2. Versuch der Definition und Einteilung atypischer Neuroleptika sowie der Abgrenzung gegenüber klassischen Neuroleptika

Die Einstufung eines Neuroleptikums als „atypisch“ erfolgt in der Literatur unter dem Aspekt ihrer **klinischen Wirksamkeit** und **Verträglichkeit** sowie nach **neuroendokrinen Effekten** und ihrem **Rezeptorbindungsverhalten** (Klages et al., 1993).

Am entscheidendsten für die Definition atypischer Neuroleptika ist ihr **klinisches Wirkprofil**. Trotz guter antipsychotischer Wirksamkeit weisen sie keine oder kaum motorische Nebenwirkungen wie Dystonien, Akathisie oder Parkinsonoid auf. Es wird auch die geringe Tendenz, Spätdyskinesien auszulösen, als klinisches Unterscheidungskriterium zu klassischen Neuroleptika angegeben (Seeman, 1990).

Einzelne atypische Neuroleptika weisen bezüglich ihrer **Verträglichkeit** entsprechend ihres **Rezeptorbindungsverhaltens** große Unterschiede auf, sodass eine einheitliche Definition nach diesem Kriterium kaum möglich ist (Klages et al.,

1993). Im Gesamten gesehen zeichnen sich die meisten atypischen Neuroleptika durch eine relativ gute Verträglichkeit aus (Härnryd et al., 1989).

Hinsichtlich einer Definition über das Nebenwirkungsprofil ist weiterhin folgendes anzumerken:

Auf **neuroendokrino**logischer Ebene konnte nicht bei allen atypischen Neuroleptika ein geringerer oder kürzer andauernder Prolaktinanstieg gemessen werden und deshalb auch nicht als klares Unterscheidungsmerkmal zu den klassischen Neuroleptika definiert werden (Bjerkenstedt et al., 1977).

Ein weiterer Definitionsansatz bezieht sich auf das **pharmakologische Profil** der atypischen Neuroleptika. Die unterschiedliche klinische Wirkung wurde dem divergierenden Rezeptorbindungsverhalten zugeschrieben. Diskutiert wurden in diesem Zusammenhang die relativ **schwache D2-Rezeptorblockade** einiger atypischer Neuroleptika (Meltzer et al., 1989), **verschiedene Effekte am D1-Rezeptor** (Sedvall, 1989), sowie der **starke Serotonin-5-HT 2-Antagonismus** der meisten atypischen Neuroleptika (Klages et al., 1993).

Mit der sog. „Dopaminhypothese“ wird versucht, schizophrene Krankheitsbilder als funktionelle Überaktivität zentraler dopaminerger Systeme zu verstehen. Dieses Krankheitsmodell basiert u. a. auf der Beobachtung einer Dopaminrezeptorblockade durch antipsychotisch wirksame Phenothiazin- und Butyrophenonderivate (Carlsson und Lindquist, 1963).

Ein weiterer Hinweis in diese Richtung war die Auslösung von motorischen Störungen, welche der Symptomatik eines Dopaminmangels entsprechen, wie sie bei der Parkinsonschen Krankheit vorliegt, unter der Gabe von Neuroleptika (Carlsson, 1978).

Die Beteiligung dopaminerger Systeme an der Ausbildung schizophrener Krankheitsbilder konnte bereits in den Jahren vor 1993 durch Untersuchungen mit dem PET (Positronen-Emissions-Tomograph) gezeigt und die „Dopaminhypothese“ damit gestützt werden. Im Nucleus caudatus schizophrener Patienten mit und ohne neuroleptische Vorbehandlung wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant erhöhte Anzahl an D2-Rezeptoren gefunden (Wong et al., 1986).

In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die meisten klassischen Neuroleptika als potente Blocker der zerebralen D2-Dopaminrezeptoren wirken, während der D1-antagonistische Effekt bei einem Teil der klassischen Neuroleptika nur gering ausgeprägt war (Klages et al., 1993). Haloperidol z. B. bindet nur an D2-Rezeptoren (Leysen et al., 1992).

Als Unterscheidungskriterium zwischen den Gruppen der klassischen und der atypischen Neuroleptika eignet sich auf Rezeptorebene nach den von Meltzer durchgeführten Clusteranalysen am besten der 5-HT₂ / D₂-Quotient im Sinne einer relativ niedrigen D₂-Rezeptoraffinität bei gleichzeitig hoher Affinität zum 5-HT₂-Rezeptor, welcher bei atypischen Neuroleptika tendenziell höher liegt (Meltzer et al., 1989).

Die **klinische** Bedeutung atypischer Neuroleptika wurde hinsichtlich ihrer **antipsychotischen Wirksamkeit** bei der Behandlung **akuter Psychosen**, hinsichtlich der Beeinflussbarkeit schizophrener **Minussymptomatik** sowie **therapieresistenter Psychosen** überprüft (Klages et al., 1993).

Bezüglich der **antipsychotischen Wirksamkeit** bei **akuten Psychosen** erwies sich das atypische Neuroleptikum Clozapin als den klassischen Neuroleptika mindestens ebenbürtig (Gelenberg und Doller, 1979).

Unter der Therapie einzelner atypischer Neuroleptika wurden gute Erfolge bezüglich der Beeinflussbarkeit der **Negativsymptomatik** bei chronischen Psychosen berichtet. Ein Vergleich der Wirksamkeit von Risperidon und Haloperidol ergab beispielsweise

gleichgute signifikante Verbesserungen der Minussymptomatik (Müller-Spahn, 1992).

Zur Behandlung **therapieresistenter Psychosen** wurde besonders für Clozapin eine gute Wirksamkeit nachgewiesen. Clozapin war in der Lage, die Symptomatik bisher therapieresistent verlaufender schizophrener Psychosen signifikant besser zu beeinflussen, als klassische Neuroleptika dies konnten (Kane et al., 1988).

2.3. Darstellung des Neuroleptikums Sertindol

Sertindol wurde von der Firma Promonta / H. Lundbeck A/S Kopenhagen entwickelt und patentiert und von den Abbott Laboratories in USA zugelassen. Vertrieben wurde das Medikament unter dem Namen Serdolect[®]. Zwischen Juni 1997 und November 1998 war Serdolect[®] auf dem Markt.

2.3.1. Pharmakologische Eigenschaften

Sertindol ist eine neuartige, atypische, antipsychotisch wirkende Verbindung. Sie ist die erste von Phenylindol abgeleitete antipsychotische Substanz und sie hat folgende Strukturformel:

Sertindol (1-(2-(4-(5-Chlor-1-(4 Fluorphenyl)-1 H-Indol-3yl)-1-Piperidinyl) Äthyl)-2- Imidazolidinon

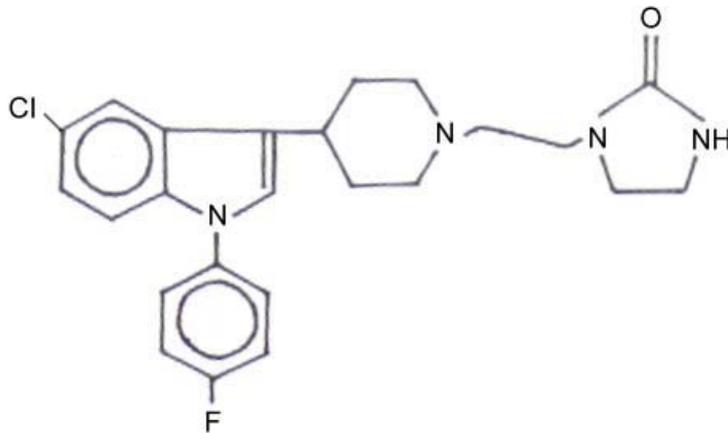


Abb.1: Strukturformel von Sertindol

2.3.1.1. Wirkungen von Sertindol

Entsprechend der Planung wurde Sertindol als atypisches Neuroleptikum mit stark antipsychotischer Hauptwirkung und geringen bis keinen motorischen Nebenwirkungen entwickelt. Die antipsychotische Wirkung richtet sich sowohl gegen die Positiv- wie die Negativsymptomatik. Außerdem besitzt Sertindol anxiolytische Eigenschaften und bewirkt keine Sedierung.

2.3.1.2. Rezeptorbindungsprofil

Sertindol zeigt ein zielgerichtetes Rezeptorbindungsprofil mit signifikanter antagonistischer Rezeptoraffinität zu Serotonin 5-HT₂-Rezeptoren (5-HT_{2A} und 5-HT_{2C}), Dopamin D₂-Rezeptoren, und adrenergen α ₁-Rezeptoren, wobei die

Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren größer ist, als zu Dopamin-D₂-Rezeptoren, was als ein Charakteristikum atypischer Neuroleptika angesehen wird (Richelson, 1996).

Die Bindungsaffinität für andere monoaminerge, d.h. α ₂-adrenerge, histaminerge H₁-, β -adrenerge sowie für muskarinisch-cholinerge, Sigma- und Serotonin 5-HT_{1a}-Bindungsstellen ist gering.

Die Rangordnung der Rezeptoraffinität von Sertindol in vitro gestaltet sich folgendermaßen (Hyttel et al., 1992 (a) und Hyttel et al., 1992 (b)):

Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren > Dopamin D₂-Rezeptoren > α ₁-adrenerge Rezeptoren

In vivo ist das Bindungsverhalten etwas anders: es vertauschen Dopamin- und α -Rezeptoren die Ränge:

Serotonin-5-HT_{2a}-Rezeptoren > α ₁-adrenerge Rezeptoren > Dopamin D₂-Rezeptoren

In elektrophysiologischen Studien zeigte sich, dass bei akuter Gabe von Sertindol die Aktivität dopaminerger A₁₀-Neuronen (mesolimbisches System) erhöht wird, während die Aktivität der dopaminergen A₉-Neuronen (nigrostriatales System) gleich bleibt. Bei andauernder Zufuhr wird die neuronale Aktivität der A₁₀-Neuronen reduziert, in den A₉-Neuronen nimmt sie jedoch dosisabhängig zu.

Sertindol hemmt damit die dopaminerge Aktivität vorwiegend im mesolimbischen System, welche bei psychotischen Erkrankungen eine große Rolle spielt, d.h. Sertindol zeigt eine **selektive Wirkung an dopaminergen Neuronen A₁₀**. Die striatalen Dopamin-Rezeptoren, deren Blockade für die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen verantwortlich ist, werden nur wenig beeinflusst (Skarsfeld und Perregaard, 1990).

Diese Wirkung steht im Gegensatz zu Haloperidol, welches **keine** selektive, sondern eine gleichstarke Wirkung auf die beiden Neuronenpopulationen A₉ und A₁₀ zeigt (Skarsfeldt, 1992).

A9: Striatum: Nucleus Caudatus und Putamen → Substantia nigra: betrifft die **motorische Wirkung** auf D2 - Neuronen

A10: mesolimbische Dopamin - Neuronen im limbischen und frontalen Cortex: betrifft die **antipsychotische Wirkung**

Diese Tatsache könnte aufgrund des Bindungsverhaltens auf Rezeptoreben erklären, warum bezüglich der extrapyramidal - motorischen Symptome Sertindol von Placebo nicht zu unterscheiden ist.

Die selektive Wirkung von Sertindol auf die dopaminergen A10-Neuronen steht im Einklang mit anderen Aspekten seiner pharmakologischen Wirkung bei Tieren. Es konnte mit Sertindol in klinisch relevanten Dosen keine Katalepsie bei Ratten ausgelöst werden. Auch unterdrückte Sertindol **nicht** die spontane Bewegungsaktivität bei Ratten, wie herkömmliche Neuroleptika dies tun.

2.3.2. Pharmakokinetik von Sertindol

2.3.2.1 Resorption, Verteilung und Metabolismus:

Sertindol wird an Proteine gebunden transportiert und wird v.a. in der Leber von den Enzymen CYP2D6 und CYP3A metabolisiert. Bei langsamen Metabolisierern mit dem Enzym CYP2D6 ist die Sertindol-Clearance verringert. Sie beträgt 33% bis 50% der Clearance bei schnellen Metabolisierern.

Bekannte CYP3A-Substrate und -Inhibitoren, z.B. Makrolide und Kalziumantagonisten, verursachen eine geringe (< 25%) Abnahme der Clearance von Sertindol. Potente CYP2D6-Inhibitoren, z.B. Fluoxetin und Paroxetin, reduzieren die Clearance von Sertindol um 50%, d.h. sie **erhöhen** die Plasmakonzentration von Sertindol.

Im Gegensatz dazu führen Enzyminduktoren von CYP3A4, z.B. Carbamazepin und Phenytoin zu einer Zunahme der Sertindol-Clearance um das Doppelte und mehr, d.h. die Plasmakonzentration wird **erniedrigt**.

Kommt es zu einem Leberversagen, so reduziert sich die Clearance um 50% (Serdolect[®] Basisbroschüre und Fachinformation Serdolect[®], 1997).

Rauchen erhöht die Clearance um ca. 17%, ein Effekt, der vermutlich durch die Eigenschaft der Induktion des Enzyms CYP3A vermittelt wird (Tamminga, 1997).

2.3.2.2. Dosierung

Es sind tägliche Dosierungsmengen zwischen 4 mg und 20 mg möglich. Zu Beginn der Therapie sollten alle Patienten mit einer Tagesdosis von 4 mg behandelt werden, welche dann schrittweise alle 4-5 Tage um 4 mg erhöht werden kann, bis die individuelle optimale Erhaltungsdosis von 12-20 mg erreicht wird. Eventuell kann die tägliche Dosis je nach Verträglichkeit und Notwendigkeit bis 24 mg gesteigert werden (Fachinformation Serdolect[®], 1997).

Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Sertindol und der klinischen Reaktion, der jedoch von einer beträchtlichen Varianz charakterisiert ist. Diese Varianz macht es unmöglich, über die Dosierungsmenge bzw. über den Plasmaspiegel einen bestimmten klinischen Effekt ansteuern zu können (Tamminga, 1997).

2.3.2.3. Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Sertindol beträgt etwa 3 Tage. Das Medikament wird hauptsächlich über die Faeces ausgeschieden.

Die Clearance im steady-state ist dosisunabhängig, die HWZ beträgt 10-12 Stunden. Bei einer Behandlung mit mehrfachen Dosen ist die Clearance 10-15 l/Std. Bei Nierenstörungen und im höheren Alter bleibt die Clearance unverändert, auf Geschlecht und Rasse bezogen ist sie nur gering verändert:

Beim männlichen Geschlecht und bei der weißen Rasse ist die Clearance erhöht im Vergleich zu Frauen und der schwarzen Rasse. (Geschlecht: M > W, Rasse: weiß > schwarz; Serdolect[®] Basisbrochüre und Fachinformation Serdolect[®], 1997).

2.3.3. Nebenwirkungen

2.3.3.1. Nebenwirkungen auf den Gehirnstoffwechsel:

Extrapyramidale Nebenwirkungen bei Sertindol sind auf Placebo-Niveau geblieben.

Andere Nebenwirkungen im ZNS waren Schlaflosigkeit und Schwindel.

2.3.3.2. Gastrointestinale Symptome

Einige Patienten klagten über Dyspepsie und Nausea.

2.3.3.3. Endokrine Effekte

Die Prolaktinspiegel bleiben auch bei höheren Dosen im Normbereich.

2.3.3.4. Kardiale Nebenwirkungen

Die gefährlichste Nebenwirkung von Sertindol ist die Verlängerung der QT-Zeit im EKG. An Katzenherzen in experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die atypischen Neuroleptika Risperidon, Sertindol und Olanzapin dosisabhängig die QTc-Zeit verlängerten. Von diesen Medikamenten hatte Risperidon die stärkste Wirkung auf die QTc-Zeit. Sertindol zeigte im Vergleich eine geringere durchschnittliche Verlängerung der QTc-Zeit um 0,021 s (Drici et al., 1996).

In klinischen Studien fand sich eine Korrelation zwischen der Sertindol-Dosierungsmenge und der Verlängerung der QTc-Zeit in den EKGs. Dieser Zusammenhang ist jedoch so schwach, dass keine individuellen Voraussagen getroffen werden können. Die interindividuelle und intraindividuelle Varianz der QTc-Zeit aufgrund anderer, auch unbekannter Faktoren ist deutlich größer, als der Einfluss von Sertindol (Fritze und Bandelow, 1998).

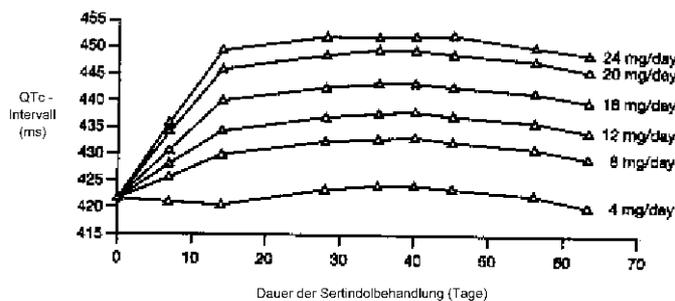


Abb. 2a: Effekt der Tagesdosis Sertindol und der Therapiedauer auf das QTc-Intervall bei Frauen (Fritze/Bandelow, 1998, unveröffentlichte Analysen, Lundbeck)

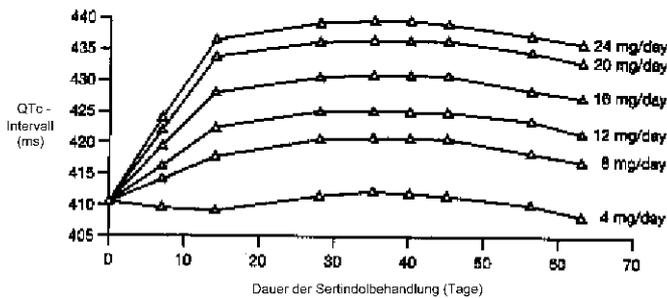


Abb. 2b: Effekt der Tagesdosis Sertindol und der Therapiedauer auf das QTc-Intervall bei Männern (Fritze/Bandelow, 1998, unveröffentlichte Analysen, Lundbeck)

Bis zum 30. September 1997 ist es im Rahmen klinischer Prüfungen von Sertindol weltweit zu 26 Todesfällen gekommen. Die von Fritze und Bandelow gesichteten und nach Todesursachen geordneten Todesfälle sind in Abb. 3 dargestellt.

Die Eliminationshalbwertszeit Sertindols beläuft sich auf bis zu drei Tage, so dass das Medikament nach 15 bis 20 Tagen eliminiert ist. Konventionell werden Todesfälle dann mit einem Pharmakon in Zusammenhang gebracht, wenn sie sich unter der Einnahme oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme ereignen.

Es ergibt sich dadurch eine unkorrigierte Mortalität von 0,95 % beziehungsweise 1,46 Todesfällen auf 100 Behandlungsjahre.

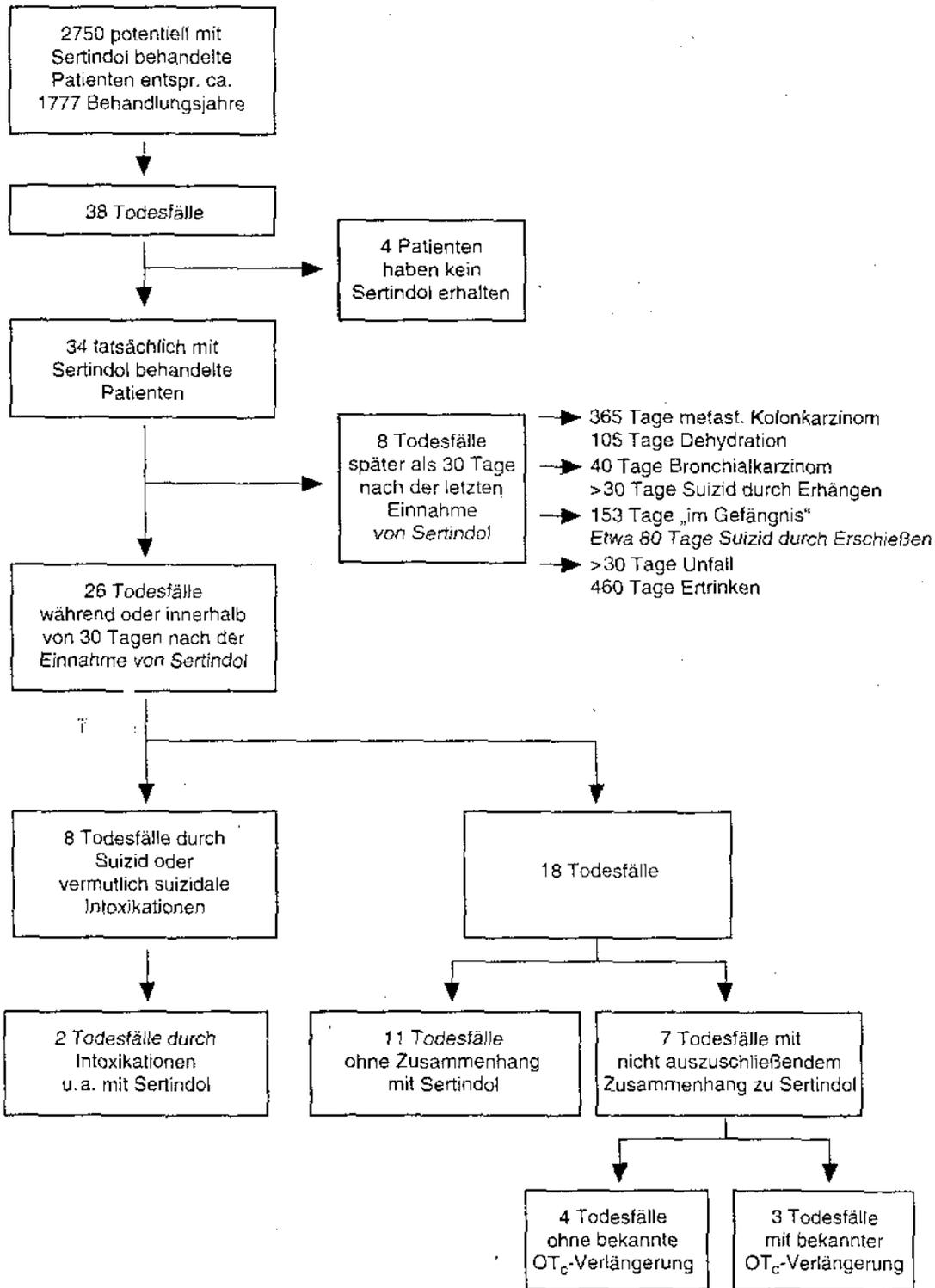


Abb. 3: Todesfälle aus der weltweiten klinischen Studie (Stichtag 30.09.97, Fritze/Bandelow, 1998)

Aus der Analyse der einzelnen Todesfälle in klinischen Prüfungen ergibt sich, dass bei 7 Todesfällen von 2 750 mit Sertindol behandelten Patienten ein Zusammenhang mit Sertindol nicht auszuschließen ist. Hieraus errechnet sich eine unkorrigierte Mortalität von 0,25 % oder 0,4 Todesfälle auf 100 Behandlungsjahre. In den übrigen 19 Todesfällen wurden eindeutig andere Todesursachen identifiziert (Fritze und Bandelow, 1998).

2.3.3.5. Vegetative Begleitsymptome

Mundtrockenheit und Obstipation waren unerwünschte vegetative Nebenwirkungen.

2.3.3.6. Sonstige Nebenwirkungen

a) Nebenwirkungen aufgrund α 1 - adrenerger Blockade:

Das Nebenwirkungsprofil bei Sertindol, welches sich v.a. durch eine verstopfte Nase, vermindertes Ejakulatvolumen und Schwindel auszeichnet, ist möglicherweise auf den α 1-Antagonismus dieses Medikaments zurückzuführen (Serdolect[®] Basisbroschüre, 1997).

Als weitere kardiale Nebenwirkungen kommen v.a. orthostatische Hypotension und Sinustachykardie vor (Serdolect[®] Basisbroschüre, 1997).

b) Weitere sonstige Nebenwirkungen:

Infektionen, Myalgien, Asthenie, Depressionen und Gewichtszunahme sind weitere Nebenwirkungen, unter welchen die Patienten litten. Es kam zu klinisch unbedeutenden mittleren Senkungen verschiedener hämatologischer Werte

gegenüber der Ausgangswerte. Dazu gehören die Parameter Hämoglobin, der Hämatokrit, Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und Lymphozyten (Serdolact[®] Basisbroschüre, 1997).

2.3.4. Interaktionen mit anderen Substanzen in Hinsicht auf die Begleitmedikation

Da Sertindol in der Leber von den Enzymen CYP3A und CYP2D6 verstoffwechselt wird, erreichen bestimmte Medikamente, die Induktoren oder Inhibitoren dieser Enzyme sind, eine Erniedrigung oder Erhöhung der Sertindol-Plasmakonzentration.

Zu den Enzyminduktoren, die also eine Verringerung des Sertindol-Plasmaspiegels bewirken können, gehören **Carbamazepin** und **Phenytoin**.

Die SSRI **Fluoxetin** und **Paroxetin** haben als potente CYP2D6-Inhibitoren die Fähigkeit, die Clearance von Sertindol zu reduzieren. Es erhöht sich also der Plasmaspiegel. **Makrolide** und **Ca-Antagonisten** verursachen ebenfalls eine geringe Abnahme der Clearance von Sertindol (Serdolact[®] Fachinformation, 1997).

Auf den Kalium- und den Magnesium-Spiegel muss geachtet werden, v.a. weil eine **Hypokaliämie** oder **Hypomagnesiämie** auch eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirken kann. Bei einer Therapie mit **Diuretika** muss die Serum-Kalium-Konzentration beachtet werden.

2.4. Darstellung des Neuroleptikums Haloperidol

Das Neuroleptikum Haloperidol der Firma Janssen ist seit 1961 auf dem Markt.

2.4.1. Pharmakologische Eigenschaften

Haloperidol ist ein hochpotentes klassisches Neuroleptikum und gehört zur Familie der Butyrophenone. Seine Strukturformel sieht folgendermaßen aus:

4'-Fluor-4-[4-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]-butyrophenon

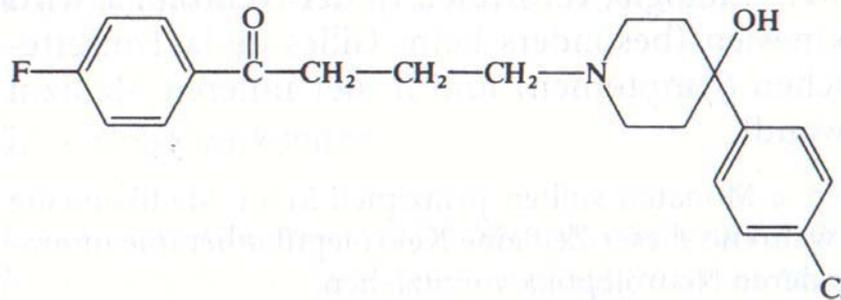


Abb.4: Strukturformel von Haloperidol

2.4.1.1. Wirkungen von Haloperidol

Das klinische Wirkprofil des Neuroleptikums Haloperidol ist charakterisiert durch eine stark antipsychotische Wirkung. Im einzelnen sind dies: Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen und Denkstörungen. Außerdem bewirkt Haloperidol die Dämpfung psychomotorischer und katatonen Erregung, affektiver Gespanntheit sowie manischer Verstimmung und Antriebssteigerung.

Außerdem besitzt Haloperidol einen sedierenden und einen antiemetischen Effekt.

2.4.1.2. Rezeptorbindungsprofil

Haloperidol besitzt eine hohe Affinität zu Dopamin D2-Rezeptoren, an welchen es blockierend angreift.

Deutlich geringer ist die Wirkung auf die Serotonin-Rezeptoren, auf die Opiat-Rezeptoren (Sigma) und α -Adrenozeptoren. Erst in hohen Dosen hat Haloperidol auch eine schwache anticholinerge und eine H1-antihistaminerge Wirkung.

2.4.2. Pharmakokinetik von Haloperidol

2.4.2.1. Resorption, Verteilung und Metabolismus

Nach oraler Gabe wird Haloperidol rasch resorbiert und hat einen hohen First-pass-Effekt. Deshalb beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 60-70 %. Spitzenplasmawerte treten innerhalb von 2-6 Stunden nach oraler Gabe und etwa innerhalb von 20 Minuten nach intramuskulärer Verabreichung auf. 92 % des Medikaments werden an Plasmaproteine gebunden. Die Blut-Hirn-Schranke überwindet Haloperidol leicht. Haloperidol wird fast vollständig in der Leber über die Enzyme CYP2D6 und CYP3A metabolisiert. Der Metabolismus wird durch enzyminduzierende Substanzen wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin beschleunigt.

2.4.2.2. Dosierung

Es sind täglich Dosierungen von 5 bis 15 mg Haloperidol, in Ausnahmefällen bis 40 mg möglich.

2.4.2.3. Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei 12-38 Stunden nach oraler Einnahme und bei 13-36 Stunden nach intramuskulärer Gabe.

Die Ausscheidung erfolgt über die Faeces und den Urin.

2.4.3. Nebenwirkungen

2.4.3.1. Zerebrale Nebenwirkungen

Es kommt unter Haloperidol zu einer Erhöhung der Stoffwechselaktivität im nigrostriatalen System. Dies äußert sich in folgenden Symptomen:

a) Extrapyramidal-motorische Symptome:

Durch die etwa gleichstarke Affinität zu Dopamin-D2-Rezeptoren der Bereiche A9 und A10 kommt es unter Haloperidol zu unerwünschten deutlichen extrapyramidalen Nebenwirkungen.

Vor allem zu Beginn der Therapie mit Haloperidol kann es zu Frühdyskinesien kommen, wie z.B. krampfartiges Herausstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlundmuskulatur, okulogyre Krisen, Schiefhals, Versteifung der Rückenmuskulatur und Kiefermuskelkrämpfe. Ein Parkinson-Syndrom mit Zittern und Steifigkeit und Akathisie treten im allgemeinen etwas später (ca. nach 2-3 Wochen) auf.

b) Tardive Dyskinesien

c) Malignes neuroleptisches Syndrom

- d) Andere ZNS-Effekte wie Müdigkeit, Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Benommenheit, depressive Verstimmung, Lethargie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, seltener delirante Symptome sowie Krampfanfälle und Verhaltensauffälligkeiten.

2.4.3.2. Gastrointestinale Symptome

Selten wurde über Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Sodbrennen und Dyspepsie berichtet. Vereinzelt traten passagere Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten auf und ab und zu auch (meist cholestatische) Hepatitis.

2.4.3.3. Endokrine Effekte

Vereinzelt können Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen und Gewichtszunahme auftreten. Sehr selten wurden Störungen des Glukosestoffwechsels (Hypoglykämie) sowie der ADH-Sekretion berichtet.

2.4.3.4. Kardiale Nebenwirkungen

Insbesondere zu Beginn der Behandlung können Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auftreten. Sehr selten wurden auch eine Verlängerung des QT-Intervalls und/oder ventrikuläre Arrhythmien berichtet.

2.4.3.5. Vegetative Begleitsymptome

Bei hoher Dosierung kann es zu Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Erhöhung des Augeninnendrucks, Obstipation, Miktionsstörungen, exzessivem Schwitzen oder Speichelfluss kommen.

2.4.3.6. Sonstige Nebenwirkungen

Sehr selten kommt es zu hämatologischen Nebenwirkungen in Form von Leukopenie, Thrombopenie, Panzytopenie und Agranulozytose.

Allergische Hautreaktionen und anaphylaktische Reaktionen sind außergewöhnlich.

Gelegentlich werden periphere Ödeme, Priapismus, erektile Dysfunktion und Störungen in der Regulation der Körpertemperatur berichtet.

Das Nebenwirkungsprofil von Haloperidol, welches v.a. Akathisie, Tremor, Hypertonie und erhöhten Speichelfluss zeigt, ist möglicherweise auf die fehlende limbische Dopamin-Selektivität zurückzuführen.

2.4.4. Interaktionen mit anderen Substanzen in Hinsicht auf die Begleitmedikation

Chinidin, ein Antiarrhythmikum der Klasse I, Bupiron (5-HT_{1A}-Agonist) und der SSRI Fluoxetin **erhöhen** als Enzyminhibitoren den Plasma-Haloperidol-Spiegel.

Bei gleichzeitiger Anwendung enzyminduzierender Medikamente wie Antiepileptika (Carbamazepin und Diphenylhydantoin), Antibiotika (Rifampicin) und Barbiturate (Phenobarbital) kann es zur **Senkung** des Haloperidol-Spiegels im Plasma kommen (Fachinformation Haloperidol, 1996).

2.4.5. Vergleichsstudie zwischen Sertindol und Haloperidol

In einer 13 Monate dauernden multizentrischen placebokontrollierten Doppelblindstudie (Zimbroff et al., 1997) wurden 3 Dosen Sertindol (12 mg, 20 mg und 24 mg pro Tag) mit 3 Dosen Haloperidol (4 mg, 8 mg und 16 mg pro Tag) verglichen. Es sollten sowohl die Wirksamkeit, als auch die Sicherheit dieser Dosen bei der Behandlung der psychotischen Symptome von 497 stationären schizophrenen Patienten bewertet werden.

Das Ergebnis war, dass sich Sertindol und Haloperidol bei der Behandlung von Psychosen als in etwa gleich wirksam erwiesen, und in allen drei Dosen signifikant besser wirkten, als Placebo. Bei der Behandlung von Negativsymptomen hatte nur Sertindol in der Dosierung von 20 mg eine signifikant bessere Wirkung als Placebo. Die Auslösung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen betreffend konnte weder klinisch, noch statistisch ein Unterschied zwischen Sertindol und Placebo festgestellt werden. Unter allen Haloperidol-Dosen kam es signifikant häufiger zu extrapyramidalen Symptomen, als unter Sertindol oder Placebo. Unter der Behandlung mit Sertindol konnten nur leichte nicht dosisabhängige Nebenwirkungen festgestellt werden.

2.5. Darstellung des Neuroleptikums Risperidon

2.5.1. Pharmakologische Eigenschaften

Risperidon ist ein neuentwickeltes atypisches Neuroleptikum aus der Reihe der Benzisoxazole mit folgender Strukturformel:

3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny] ethyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on

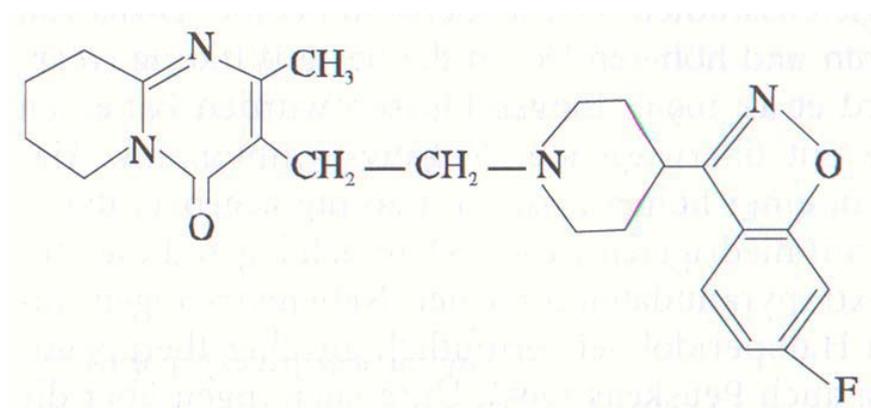


Abb.5: Strukturformel von Risperidon

2.5.1.1. Wirkungen von Risperidon

Das klinische Wirkprofil des atypischen Neuroleptikums Risperidon ist gekennzeichnet durch antipsychotische Wirkungen.

2.5.1.2. Rezeptorbindungsprofil

Risperidon wirkt antagonistisch an Rezeptorsystemen mit monoaminen Neurotransmittern. Die Substanz bindet mit hoher Affinität an serotoninerge 5-HT₂-, etwas weniger auch an dopaminerge D₂-Rezeptoren, α ₁-adrenerge und H₁-histaminerge Rezeptoren, sowie mit geringerer Affinität an α ₂-adrenerge Rezeptoren. Eine Affinität zu cholinergen Rezeptoren ist nicht vorhanden (Benkert und Hippus, 1998).

2.5.2. Pharmakokinetik von Risperidon

2.5.2.1. Resorption, Verteilung und Metabolismus

Risperidon wird nach oraler Verabreichung unabhängig von der Einnahme von Nahrung vollständig resorbiert. Spitzenplasmaspiegel werden nach 1-2 Stunden gemessen. Die Verstoffwechslung erfolgt über das Enzym CYP2D6. Risperidon wird teilweise zu 9-Hydroxy-Risperidon metabolisiert. Diese Substanz hat die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie Risperidon. Ein steady-state Zustand wird für Risperidon meist nach einem Tag, für 9-Hydroxy-Risperidon nach 4-5 Tagen Einnahme erreicht.

Die Risperidon-Plasmaspiegel sind innerhalb des therapeutischen Dosisbereiches dosisabhängig. Im Plasma wird Risperidon an Albumin und α ₁-saures Glykoprotein gebunden.

2.5.2.2. Dosierung

Bei chronischen Schizophrenien liegen die wirksamen täglichen Dosierungen zwischen 4 mg und 12 mg.

2.5.2.3. Elimination

Nach oraler Verabreichung wird Risperidon mit einer Halbwertszeit von ungefähr 3 Stunden eliminiert. Nach 1 Woche sind 70% der verabreichten Substanz mit dem Urin und 14% in den Faeces ausgeschieden. Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden höhere aktive Plasmakonzentrationen festgestellt. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz hingegen unterschieden sich die Risperidon-Plasmakonzentrationen nicht von denjenigen gesunder Personen.

2.5.3. Nebenwirkungen

2.5.3.1. Nebenwirkungen im ZNS

a) Extrapyramidale Symptome

Obwohl Risperidon zu der Gruppe der atypischen Neuroleptika gehört, kommen dosisabhängig extrapyramidale Symptome in Form von Tremor, Rigidität, Bradykinesie, Akathisie oder akuter Dystonie vor.

b) Tardive Dyskinesien

c) Malignes neuroleptisches Syndrom

d) Andere Nebenwirkungen im ZNS:

Häufige Symptome, die auftreten, sind Schlaflosigkeit, Agitation, Angstzustände und Kopfschmerzen. Seltener werden Somnolenz, Schwäche, Benommenheit und Konzentrationsstörungen beobachtet. Vereinzelt kann es zu Krampfanfällen kommen.

2.5.3.2. Gastrointestinale Symptome

Als seltene gastrointestinale Nebenwirkungen findet man Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Dyspepsie.

2.5.3.3. Endokrine Effekte

Risperidon kann dosisabhängig zu erhöhten Prolaktinspiegeln führen, wodurch Galaktorrhoe, Gynäkomastie und Menstruationsstörungen entstehen können. In Einzelfällen wurde von Störungen des Wasserhaushalts berichtet.

2.5.3.4. Kardiale Nebenwirkungen

Gelegentlich treten niedriger Blutdruck, Schwindel und Tachykardie auf.

2.5.3.5. Vegetative Begleitsymptome

Obstipation, Miktionsstörungen und Hypersalivation können vorkommen.

2.5.3.6. Sonstige Nebenwirkungen

Vereinzelt wurden allergische Reaktionen, wie Rhinitis und Hautausschlag angegeben. Pruritus, Exanthem und Photosensitivität werden in Einzelfällen als durch Risperidon ausgelöste Nebenwirkungen angenommen. Von Ödemen, Sehstörungen, erektiler Dysfunktion und Ejakulationsstörungen wurde berichtet. Gewichtszunahme war ein weiteres Symptom. Ferner wurden als vereinzelte Verdachtsfälle Hypothermie, Muskelschwäche, Panikreaktion, mäßige Leukopenie und/oder leichter Abfall der Thrombozyten beschrieben.

2.5.4. Interaktionen mit anderen Substanzen in Hinsicht auf die Begleitmedikation

Antiepileptika, wie Carbamazepin, die in der Leber zu Enzyminduktion führen, **senken** über diesen Mechanismus den Risperidon-Plasma-Spiegel.

Bei Einnahme von Risperidon und Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva und einigen β -Blockern kann es durch gleichzeitigen Angriff am Cytochrom P450 zu **erhöhten** Risperidon-Plasmakonzentrationen kommen.

Aufgrund der blutdrucksenkenden Eigenschaft von Risperidon ist eine additive Wirkung mit Antihypertensiva möglich (Fachinformation Risperidon, 1998).

3. Material und Methode

3.1. Vorgehensweise bei der Datenerhebung

Der Beginn der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit liegt im Mai 1999, also etwa ein halbes Jahr nach dem Zeitpunkt, zu dem das Medikament **Serdolect[®]** (Sertindol) von der Fa. Promonta/Lundbeck vom Markt genommen worden war.

Die QTc-Zeiten in den EKGs unter dem atypischen Neuroleptikum **Sertindol** sollten mit den QTc-Zeiten in den EKGs unter den Neuroleptika **Haloperidol** und **Risperidon** verglichen werden. Risperidon wurde als Vergleichsmedikament gewählt, da es ebenfalls ein atypisches Neuroleptikum ist, von dem Effekte auf die kardiale Erregungsleitung bekannt sind, Haloperidol sollte als schon lange erprobtes klassisches Neuroleptikum Vergleichsmöglichkeiten zu dieser Gruppe bieten.

Die Meßdatenerhebung wurde in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen durchgeführt. Ein Teil der Daten der Patienten, die Sertindol erhalten hatten, wurden im Vinzenz v. Paul Hospital in Rottweil erhoben.

Es galt nun zunächst, die Namen derjenigen Patienten ausfindig zu machen, die in der Zeit, in der **Serdolect[®]** auf dem Markt war, und evtl. in Sonderfällen auch darüberhinaus, dieses Medikament erhalten hatten.

In der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Tübingen war dies über die Sichtung der Anforderungsbögen von EEGs möglich, die alphabetisch und nach Jahren geordnet aufbewahrt wurden. Es wurden diese Bögen der Jahre 1998 bis 1997 alphabetisch monatsweise rückwärts durchgegangen. Auf den Bögen war die Medikation zur Zeit der EEGs angegeben, welches routinemäßig von allen Patienten gemacht worden war. In den Akten wurde dann nachgesehen, ob auch zum Zeitpunkt der jeweiligen EKGs Sertindol verabreicht worden war. Außerdem konnten über die

Sonderanforderungen von Serdolect® bei der Universitätsapotheke Patientennamen ausfindig gemacht werden.

Im **Vinzenz v. Paul Hospital** war das Gedächtnis der Ärzte, welche **Serdolect®** verschrieben hatten, der Weg, um zu auswertbaren Sertindol-EKGs zu gelangen.

Die Datenerhebung bei den Patienten, die **Haloperidol** und **Risperidon** erhalten hatten, fand ausschließlich in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen statt. Es wurden alle Personen erfasst, die in psychiatrische Behandlung kamen. Aus der Gesamtheit aller mit Risperidon und Haloperidol behandelten Patienten wählten wir wiederum systematisch anhand vorliegender EEG-Anforderungsbögen beginnend ab Mai 1999 nach rückwärts bis 1991 Patienten aus, die Risperidon und Haloperidol erhalten hatten bis zur gewünschten (für Haloperidol) bzw. maximal erreichbaren (für Risperidon) Anzahl an Patienten.

Um auch intraindividuelle Vergleiche anstellen zu können, wurden jeweils alle in einer Akte befindlichen EKGs desselben Patienten daraufhin angeschaut, ob sie unter einem der drei interessierenden Neuroleptika **Haloperidol**, **Risperidon** oder **Sertindol** abgeleitet worden sind. So konnten manchmal von denselben Patienten mehrere EKGs unter verschiedenen Neuroleptika ausgewertet werden. Weiter unten werden diese Kombinationen näher aufgeschlüsselt.

3.2. Einteilung der Patienten in Gruppen nach den Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol

Die Einteilung der Patienten erfolgte in drei Gruppen nach der Gabe des „Haupt“-neuroleptikums Sertindol, Risperidon oder Haloperidol. Die Abkürzungen S, R und H im weiteren Text stehen jeweils für die Anfangsbuchstaben der Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol.

Innerhalb dieser drei Neuroleptika wurde eine Rangfolge festgelegt, damit Personen mit mehreren EKGs unter verschiedenen Neuroleptika oder unter Neuroleptika-Kombinationsgaben trotzdem in eine dieser Gruppen eingereiht werden konnten.

Die Rangfolge lautet: 1.) Sertindol
2.) Risperidon
3.) Haloperidol

Dies bedeutet, dass alle Patienten, die Sertindol zur Zeit einer EKG-Ableitung erhalten haben, zunächst in die Sertindol-Gruppe aufgenommen wurden, selbst wenn es sich dabei um eine Medikamentenkombination von Sertindol mit Haloperidol handelt und noch ein weiteres EKG z.B. nur unter Risperidon oder Haloperidol existiert. In gleicher Weise wurde mit Patienten verfahren, die Risperidon und Haloperidol, jedoch kein Sertindol erhalten haben. Diese Patienten wurden zunächst in die Risperidon-Gruppe aufgenommen.

3.3. Neuroleptikaübergreifende zahlenmäßige Angaben

3.3.1. Anzahl der **Patienten**, deren Daten aufgenommen wurden:

Insgesamt waren es 111 Personen, deren Daten aus Krankenakten aufgenommen wurden. Davon waren 52 Frauen und 59 Männer.

Frauen	Männer	Insgesamt
52	59	111

3.3.2. Anzahl der **EKGs** pro Person:

Die EKGs dieser Patienten unter Sertindol, Risperidon und Haloperidol wurden ausgemessen.

Die Anzahl der **Personen** war nicht identisch mit der Anzahl der ausgewerteten **EKGs**, da bei einigen Personen mehrere EKGs unter verschiedenen oder den gleichen Neuroleptika in die Auswertung genommen werden konnten.

Bei 66 Patienten wurde 1 Ableitung gemessen, in 22 Krankenakten konnten 2 EKGs verwendet werden, bei 11 Personen konnten 3 verwertbare EKGs ausgemessen werden, von 7 Patienten waren je 4 EKG-Ableitungen unter den hier interessierenden Medikamenten vorhanden und bei 5 Personen konnten 5 EKGs ausgewertet werden.

Anzahl der EKGs	Anzahl der Pat.	Anzahl Frauen	Anzahl Männer
1	66	35	31
2	22	8	14
3	11	5	6
4	7	2	5
5	5	2	3
Summe:	111	52	59

Tab.3.3.2.: Anzahl der EKGs pro Anzahl an Patienten getrennt nach Geschlecht

Die nun folgenden Aufschlüsselungen nach Neuroleptika und Geschlecht werden wegen der Hierarchie der Gruppeneinteilung nach den Neuroleptika in der

Reihenfolge Sertindol, Risperidon, Haloperidol auf der einen Seite und der nicht möglichen statistischen Verwertbarkeit von EKGs unter Neuroleptika-(NL-) Kombinationsgaben auf der anderen Seite zunächst in Zahlen jeweiliger **Ausgangsstichproben** präsentiert. Nach Abzug der EKGs mit NL-Kombinationsgaben ergeben sich die endgültigen Zahlen der **Neuen Stichprobe**, mit welchen dann in den statistischen Tests gerechnet wurde.

3.3.3. **Ausgangsstichprobe** aller **EKGs** aufgeschlüsselt nach **Geschlecht** unter den Neuroleptika **Sertindol, Risperidon** und **Haloperidol** sowie unter **NL- Kombinationsgaben**:

Neuroleptikum	Anzahl EKGs bei Frauen	Anzahl EKGs bei Männern	Anzahl EKGs von f + m
S (Sertindol)	13	17	30
R (Risperidon)	23	26	49
H (Haloperidol)	46	64	110
R + H	1	3	4
S + H	1	2	3
Summe :	84	112	196 EKGs

f = Frauen ; m = Männer

Tab.3.3.3.: Anzahl der EKGs unter der jeweiligen neuroleptischen „Haupt“-medikation getrennt nach Geschlechtern

Die Anzahl aller **EKGs**, deren Daten aufgenommen wurden, war **196**. Davon stammen **84** EKGs von Frauen und **112** EKGs von Männern.

Da nur EKGs unter Monotherapie statistisch ausgewertet werden können, verbleiben folgende Zahlen:

3.3.4. **Neue Stichprobe der EKGs** nach Selektion der EKGs unter **Monotherapie** mit Sertindol, Risperidon und Haloperidol

Neuroleptikum	Anzahl EKGs	Anzahl EKGs	Anzahl EKGs
	bei Frauen	bei Männern	bei f + m
S	13	17	30
R	23	26	49
H	46	64	110
Summe :	82	107	189 EKGs

f = Frauen ; m = Männer

Tab.3.3.4.: Anzahl aller statistisch auswertbarer EKGs unter den geprüften NL aufgeschlüsselt nach Geschlecht

3.3.5. **Aufnahmen der Daten aus den Krankenakten**

Anhand der so über die EEG-Anmeldungen erhobenen Namen und Geburtsdaten konnten nun aus den Krankenakten die erforderlichen Daten entnommen werden. Hierbei handelte es sich v.a. um das Ausmessen der QT-Strecke in den EKGs, um die Dosierungen der drei „Haupt“- medikamente Sertindol, Haloperidol und Risperidon, sowie der Begleitmedikation. Außerdem wurden die zeitlich am nächsten zum Ableitungsdatum des EKGs innerhalb eines 2-wöchigen Zeitraums liegenden Kalium- und Kalzium-Werte aufgenommen.

Von der Erhebung des Body-Maß-Index wurde abgesehen, da zum einen das aktuelle Körpergewicht der Patienten nicht in allen Krankenakten angegeben waren und zum anderen für eine aussagekräftige Beurteilung auch ein Plasmaspiegel der entsprechenden Neuroleptika erforderlich gewesen wäre, welcher jedoch im allgemeinen nicht vorlag.

3.3.6. Erläuterungen über die Messung der QTc-Zeit

3.3.6.1. Das Messen der QT-Strecke

Zunächst galt es, die Länge des QT-Intervalls in den EKGs in cm zu messen. Man spricht von der QT-Zeit. Sie ist definiert als die Zeit von der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle. Die QT-Zeit beinhaltet die gesamte elektrische Kammeraktion:

- > Erregungsausbreitung: QRS-Komplex
- > Totale Kammererregung : ST-Strecke
- > Erregungsrückbildung: T-Welle

Sie wird als Parameter zur Beurteilung der **Repolarisationsdauer** herangezogen. Entsprechend der Definition wurde die QT-Zeit jeweils auch gemessen vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle.

Diese einfach scheinende Definition birgt bei näherem Hinschauen doch einige Schwierigkeiten:

Zum einen war es wichtig, die genauen Messpunkte zu bestimmen, um sie bei jeder Messung identisch anlegen zu können. Es wurde festgelegt, sie in die Kurvenschwerpunkte der absteigenden Schenkel zu Beginn von Q und der absteigenden Schenkel am Ende von T zu legen.

Des weiteren war es manchmal schwer möglich, das Ende der T-Welle eindeutig festzustellen, da der T-Welle ab und zu eine weitere positive Welle, die U-Welle folgte oder diese beiden Wellen verschmolzen sein konnten. Jervell und Lange-Nielsen (1956) sind der Meinung, dass die Begründung für solche veränderten T- bzw. U-Wellen eine verzögerte Repolarisation des Herzmuskels sei. A. Garson (1993) hat darauf hingewiesen, dass ein wesentlicher Teil der Repolarisation in der zweiten Hälfte dieser

EKG-Figur liege, was an der etwas höher gelegenen Amplitude am Ende der T-Welle im Vergleich zu ihrem Beginn ersehen werden könne.

Deshalb könne davon ausgegangen werden, dass bei der Messung der QT-Zeit das Repolarisationsende in der Regel miteinbezogen sei.

Da es keine anerkannten verfügbaren Angaben gibt, die festlegen, welche EKG-Ableitung gemessen werden soll, wurde in Anlehnung an Moss et. al. (1993) die Ableitung II gewählt. In dieser Ableitung gibt es laut A. Garson (1993) normalerweise eine lange einzelne Welle, anstatt zwei angedeutete T- bzw. U-Wellen und die Abgrenzungsprobleme zwischen T- und U-Welle konnten dadurch minimiert werden.

3.3.6.2. Die Korrektur der QT-Zeit nach der Herzfrequenz: **QTc-Zeit**

Die Dauer der QT-Zeit und somit die Kammererregungsdauer kann von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Die **Herzfrequenz** spielt hierbei eine Hauptrolle. Sie ändert sich bereits physiologischerweise in Ein- und Ausatemphasen. Bei langsamer Herzaktion nimmt die QT-Zeit zu und verkürzt sich beim Anstieg der Herzaktion. Um die QT-Zeit als klinischen Parameter einsetzen zu können, muss daher eine Korrektur für den Einfluss der Herzfrequenz durchgeführt werden. Das bedeutet, es muss die frequenzkorrigierte QT-Zeit errechnet werden: die **QTc-Zeit**

Die Beziehung zwischen der Frequenz und der QT-Dauer wurde versucht in Formeln zu erfassen.

Der einfachste und am meisten verbreitete Näherungsversuch, das QT-Intervall zu korrigieren, ist, seinen Wert (in ms) durch die **Quadratwurzel** des vorhergehenden RR-Intervalls zu teilen, ausgedrückt in Sekunden, d.h. die **Bazett-Formel** zu benutzen (Bazett, 1920).

In den letzten Jahren wird zunehmend eine neuere Korrekturmethode angewendet, die in der Formel zur Korrektur der Herzfrequenz statt der Quadratwurzel die **Kubikwurzel** verwendet. Man erhält so die **QTc2-Zeit**.

Bazett:

$$\text{QTc} = \frac{\text{QT-Zeit [ms]}}{\sqrt{\text{RR-Abstand [s]}}}$$

Kubikwurzel:

$$\text{QTc2} = \frac{\text{QT-Zeit [ms]}}{\sqrt[3]{\text{RR-Abstand [s]}}}$$

Die Rechnung mit der **Bazett**-Formel ergibt ein korrigiertes QT-Intervall (QTc), welches auf eine Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute bezogen ist.

Bei jeder QT-Zeit-Korrektur muss, wie aus der Formel zu ersehen ist, das RR-Intervall berücksichtigt werden. Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde nach der Regel vorgegangen, die A. Garson (1993) in seiner Studie bestimmt hat:

Es wurde das **kürzeste** RR-Intervall und die darauffolgende QT-Strecke verwendet.

Um die kürzeste RR-Strecke herauszufinden, wurde zunächst mit dem Augenmaß geschätzt und dann in der Umgebung des ausgewählten Wertes fünf RR-Strecken ausgemessen. Mit dem Wert der kürzesten RR-Strecke und der darauffolgenden QT-Strecke wurde die QTc-Zeit errechnet.

In Anlehnung an Moertl et al. (1998) ein Rechenbeispiel für die Errechnung der **QTc**-Zeit in einem EKG der ersten Versuchsperson:

Vp 1:

EKG vom 07.05.1998:

EKG-Papiergeschwindigkeit: 50 mm/s → 1 mm = 20 ms

Kürzester **RR-Abstand:**

2,62 cm = 26,2 mm → 524 ms = 0,524 s

Das dem kürzesten RR-Abstand folgende **QT-Intervall:**

1,70 cm = 17,0 mm → 340 ms

$$\text{QTc} = \frac{340}{\sqrt{0,524}} = 469,6 \text{ ms} = 470 \text{ ms (**)}$$

(**) Problematisierung der Verwendung der Maßeinheit ms s. Kap. 6.2.

4. Ergebnisse

4.1. Rahmendaten der Studie

Zunächst sollen noch einmal in Kürze die Rahmendaten erwähnt werden:

Von **111** Personen, **52** Frauen und **59** Männern konnten Krankenakten ausgewertet werden.

Bezüglich der **189** EKGs konnten die erforderlichen Daten entnommen und ausgewertet werden.

4.1.1. Stichprobe der in die statistische Auswertung einbezogenen EKGs unter Sertindol, Risperidon und Haloperidol ohne Neuroleptika-Kombinations-Medikation

Neuroleptikum	Anzahl EKGs bei Frauen	bei Anzahl Frauen	Anzahl EKGs bei Männern	bei Anzahl Männern	Anzahl EKGs bei f + m
S	13	7	17	10	30
R	23	18	26	19	49
H	46	32	64	37	110
Summe EKGs:					189

Tab.4.1.1.: Alle statistisch auswertbaren EKGs getrennt nach Geschlecht und Neuroleptika

4.2. QTc-Werte unter Sertindol, Risperidon und Haloperidol

Die QT-Längen dieser EKGs wurden ausgemessen und die QTc-Werte berechnet, wie es im Kapitel „Methoden“ näher erläutert wurde. Die arithmetischen Mittelwerte sind in folgender Tabelle angegeben:

Geschlecht	Neuroleptikum	arithmet. Mittel QTc in sec
f	H	0,422
f	R	0,403
f	S	0,437
m	H	0,409
m	R	0,415
m	S	0,410

S: Sertindol R: Risperidon H: Haloperidol

Tab.4.2.a): Arithmetische Mittelwerte der QTc-Werte getrennt nach Neuroleptikum und Geschlecht

Als Ergebnis der QTc-Zeit-Werte konnte man finden, dass bei **Frauen** im Durchschnitt die QTc-Zeit mit 0,437 s in den EKGs unter **Sertindol** erwartungsgemäß am längsten war. Die zweitlängste QTc-Zeit war mit 0,422 s in den EKGs unter Haloperidol gemessen worden. Es folgte Risperidon mit dem kürzesten QTc-Wert von 0,403 s.

Bei **Männern** ergab sich eine etwas andere Reihenfolge: Die längste QTc-Zeit mit 0,415 s war hier in den EKGs unter **Risperidon** gemessen worden. Die QTc-Zeit unter Sertindol folgte erst als zweites mit 0,410 s. Die kürzeste QTc-Zeit ergab sich in den EKGs unter Haloperidol mit 0,409 s.

Fasst man medikamentenbezogen die QTc-Zeit beider Geschlechter zusammen, so ergibt sich unter **Sertindol** mit 0,421 s im Durchschnitt die längste QTc-Zeit. Es folgen in Abwärtsrichtung die QTc-Werte unter Haloperidol mit 0,415 s und diejenigen unter Risperidon mit 0,409 s.

Geschlecht	Neuroleptikum	Arithmet. Mittel QTc in sec
f + m	H	0,415
f + m	R	0,409
f + m	S	0,421

S: Sertindol R: Risperidon H: Haloperidol

Tab.4.2.b): Arithmetische Mittelwerte der QTc-Werte getrennt nach Neuroleptika

Mit Hilfe des Modells der Varianzanalyse wurde nun untersucht, ob sich diese sich ergebenden Unterschiede in den QTc-Zeit-Werten als signifikant erwiesen und ob es Parameter gibt, die dafür verantwortlich sind. Als Parameter wurden das **Alter** und das **Geschlecht** der Patienten, sowie die **Interaktionseffekte** zwischen diesen beiden Parametern mit dem jeweiligen Neuroleptikum, die **Tagesdosismenge** der verabreichten Neuroleptika und das **Neuroleptikum** als solches in die Berechnungen einbezogen.

4.3. Ergebnisse der statistischen Berechnungen

4.3.1. Allgemeines über die Varianzanalyse mit Bezug auf diese Studie

Die Varianzanalyse ist ein parametrisches Verfahren zur Signifikanzprüfung von Mittelwertsunterschieden zwischen mehr als zwei Stichproben. Mit ihr wird geprüft, ob

die beobachteten Unterschiede auf Zufall beruhen, oder ob sie im Sinne einer experimentell bewirkten Veränderung „überzufällig“ groß sind. In unserem Fall soll geprüft werden, ob die unterschiedlichen Längen der QTc-Zeiten unter verschiedenen Neuroleptika eben auf die Einnahme dieser Neuroleptika zurückzuführen sind, oder ob andere Parameter die unterschiedliche Länge der QTc-Zeit bewirkten.

Gewünscht sind zu verallgemeinernde Aussagen. Mit Hilfe der Personen innerhalb der Versuchsgruppen soll geprüft werden, ob sich Parameter finden lassen, die, bezogen auf die untersuchte unabhängige Variable, hier die QTc-Zeit, für alle Menschen dieser Welt Gültigkeit hätten. Deshalb sind Durchschnittswerte interessant, die als Maße der zentralen Tendenz aussagekräftig für allgemein formulierte Gesetzmäßigkeiten sein könnten.

Die Signifikanzprüfung geht von der Nullhypothese aus, dass sämtliche Versuchspersonengruppen der selben Grundgesamtheit mit dem Mittelwert μ entstammen. Man nimmt wieder an, dass sich die Mittelwerte der Stichproben, nur zufällig voneinander unterscheiden, ihre Streuung also aufgrund des Messfehlers zustande gekommen sei. In anderen Worten: Der beobachtete Unterschied zwischen den Mittelwerten ließe sich nicht auf die experimentelle Manipulation zurückführen, sondern sei identisch mit der Fehlervarianz.

Im F-Test wird nun die „Varianz zwischen den Mittelwerten der Gruppen“ durch die „Fehlervarianz“ dividiert. Wird der F-Test signifikant, so bedeutet dies, dass die beobachteten Unterschiede zwischen den Mittelwerten, in diesem Fall die Mittelwerte der QTc-Zeiten der EKGs unter den Medikamenten Sertindol, Risperidon und Haloperidol, **überzufällig** groß sind und sich also **nicht** durch einen Messfehler erklären lassen.

Als Erklärung für den Mittelwertsunterschied bleibt dann nur noch die Wirksamkeit der experimentellen Veränderung.

4.3.2. Ergebnisse der in dieser Studie angewandten Varianzanalyse

68% der ermittelten QTc-Werte liegen im Bereich plus/minus 1 Standardabweichung.

Dies bedeutet in dem Bereich von 0,377 s bis 0,451 s.

($0,414\text{ s} + 0,037\text{ s} = 0,451\text{ s}$ bzw. $0,414\text{ s} - 0,037\text{ s} = 0,377\text{ s}$).

Die Mittelwerte aller drei Neuroleptika (Sertindol, Risperidon und Haloperidol) liegen also innerhalb der Standardabweichung des Mittelwertes.

Anzahl der Messungen	Rsquare Adj. (R² quer od. adjustiertes Bestimmtheitsmaß) in %	Standardabweichung der Residuen *	Gesamtmittelwert von QTc
189	0,04	0,037	0,414

Tab. 4.3.2.: Anzahl der Messungen, des adjustierten Bestimmtheitsmaßes, der Standardabweichung der Residuen und des Gesamtmittelwertes von QTc.

*Standardabweichung nach Berücksichtigung aller Faktoren, d.h. des Geschlechts, des Alters, der Dosis sowie der Neuroleptika Sertindol, Haloperidol und Risperidon.

Das kleine adjustierte Bestimmtheitsmaß 0,04 weist darauf hin, dass die berücksichtigten Faktoren Alter, Geschlecht, Dosis und das Neuroleptikum die Variation im QTc –Intervall auch gemeinsam nicht hinreichend erklären können. Anders ausgedrückt können nur 4% der Varianz durch dieses Modell erklärt werden (p-Wert des ganzen Modells: 0,09).

Hierbei werden das Geschlecht, das Alter, die Dosis, das Neuroleptikum oder Interaktionseffekte zwischen Geschlecht und Neuroleptikum oder zwischen Alter und Neuroleptikum in ein Berechnungsmodell aufgenommen und könnten alle zu den QTc-Unterschieden beitragen.

4.3.2.1. Ergebnisse der **Multiplen Regression** für die Zielvariable **QTc-Zeit**

Einfluss- variable	Freiheits- grade	Quadrat- summe	F -Wert	Prob > F
Neurolepti- kum	2	1 941	0,7	0,48
Geschlecht	1	2 243	1,7	0,2
Geschlecht* Neurolep- tikum	2	8 284	3,1	0,048
Dosis [Neurolep- tikum]	3	2 975	0,7	0,5
Alter	1	480	0,4	0,6
Alter*Neu- roleptikum	2	5 014	1,9	0,2

Tab. 4.3.2.1.: Effect Test

Im Vergleich der QTc-Zeiten der Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol hat die Varianzanalyse ergeben, dass sich die QTc-Länge in den jeweiligen EKGs nur hinsichtlich der **Interaktion von Neuroleptika mit dem Geschlecht** signifikant unterscheidet. Interaktionseffekt bedeutet hier, dass die durchschnittliche QTc-Zeit der Neuroleptika Haloperidol und Sertindol bei **Frauen** länger ist, als bei Männern, dieses Ergebnis bei **Risperidon** jedoch **umgekehrt** ist. Bei **Risperidon** ergibt sich nämlich eine durchschnittlich längere QTc- Zeit für **Männer**.

Weder lediglich hinsichtlich des Geschlechts, noch des Alters, der Dosis oder des Neuroleptikums als solches konnte eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit ausgemacht werden.

Auch die Untersuchung der **Interaktion** zwischen Neuroleptika und Alter ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der QTc-Länge, d.h. die QTc-Längen-Werte sind in den EKGs unter den drei Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol bei verschiedenem Alter **nicht** signifikant unterschiedlich.

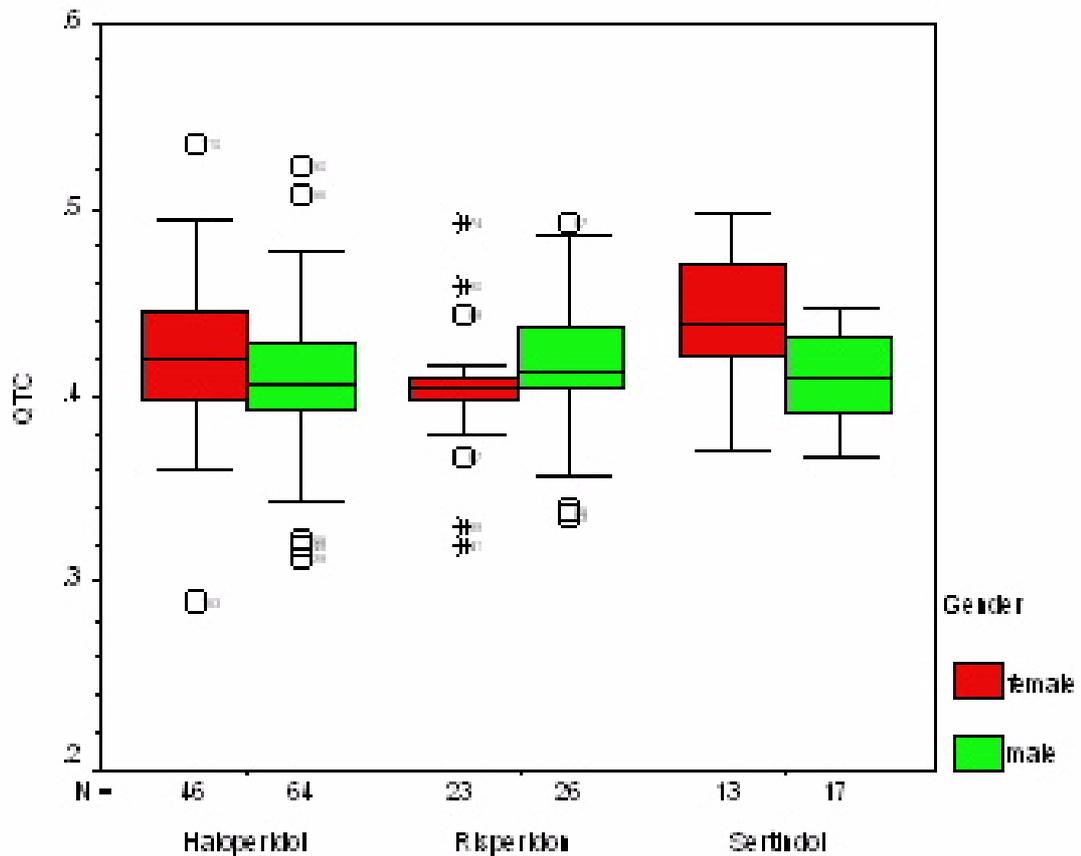


Abb.6: Box plot Darstellung der QTc-Zeiten nach Neuroleptika und Geschlecht von N=189 EKGs an 111 Personen

Sowohl die Werte des arithmetischen Mittels (Means) der einzelnen Gruppen, d.h. der QTc-Werte von Sertindol, Risperidon und Haloperidol (vgl. Tab. 4.2.b)), als auch die angepassten Werte (Least Square Means), d.h. die nach Alter und Geschlecht korrigierten Werte, liegen für alle drei Medikamente im Normbereich, welcher im deutschen Sprachraum mit 0,440 s als oberem Grenzwert festgelegt ist.

Es lässt sich lediglich eine Rangordnung herstellen. Den niedrigsten Durchschnittswert besitzt Risperidon, dann folgt Haloperidol in der Mitte. Den höchsten QTc - Wert besitzt Sertindol, d.h. die QT - Länge ist bei Sertindol im Mittel am längsten.

4.3.2.2. Multipler Post-hoc-Test Tukey-Kramer

4.3.2.2.1. Angepasste Mittelwerte

	Angepasster QTc- Mittelwert
Risperidon	0,407
Haloperidol	0,416
Sertindol	0,422

Tab. 4.3.2.2.1.: Angepasste QTc-Mittelwerte

Es ist möglich, anschließend einen multiplen Post-hoc-Test durchzuführen, welcher aussagen kann, welche Neuroleptika sich im angepassten mittleren QTc-Wert am stärksten unterscheiden.

4.3.2.2.2. Bereinigter QTc-Mittelwert

Wenn man den QTc-Wert nach allen Faktoren des Modells, d.h. dem Alter, dem Geschlecht und der Tagesdosierungsmenge bereinigt, dann ergibt sich die Größe

„Bereinigtes QTc“, d.h., der **bloße Neuroleptikum-Effekt**, so es einen gibt, soll betrachtet werden.

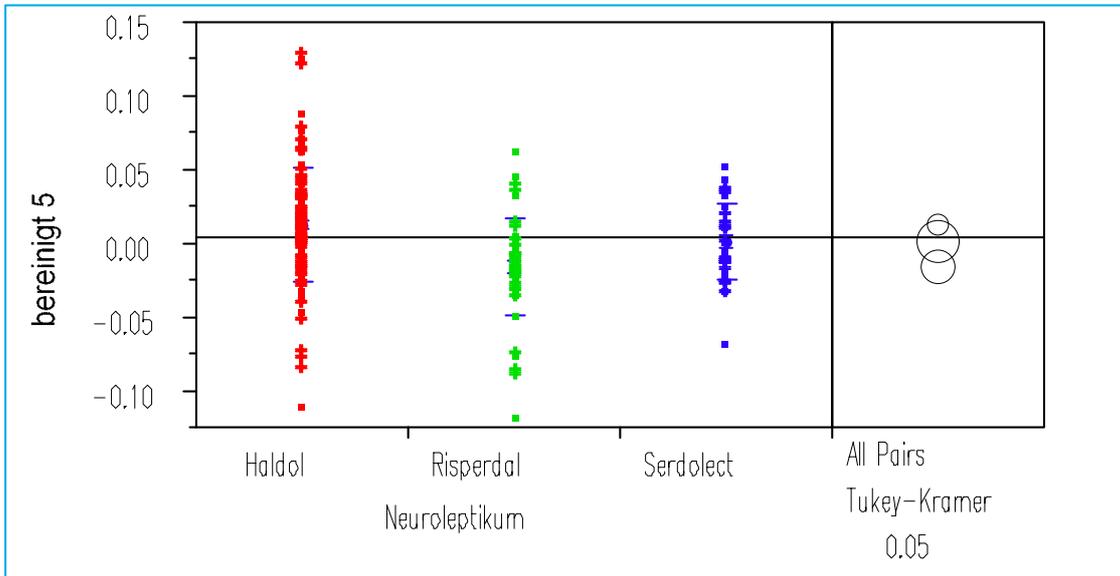


Abb.7: Bereinigtes QTc pro Neuroleptikum

4.3.2.2.3. QTc-Mittelwertdifferenzen

Beim Vergleich der drei Paare Risperidon - Haloperidol, Risperidon - Sertindol und Sertindol - Haloperidol findet man folgende QTc-Mittelwertdifferenzen:

	Haloperidol	Sertindol	Risperidon
Haloperidol	0,0000	0,0117	0,0293
Sertindol	- 0,0117	0,0000	0,0176
Risperidon	- 0,0293	- 0,0176	0,0000

Tab.4.3.2.2.3.: QTc-Mittelwertdifferenzen

Der nachträgliche multiple Mittelwertvergleich der bereinigten QTc mit Tukey-Kramer HSD auf dem Signifikanzniveau 5% zeigte signifikante Differenzen nur zwischen **Risperidon** und **Haloperidol** nicht jedoch zwischen **Haloperidol** und **Sertindol** und zwischen **Risperidon** und **Sertindol**.

Erläuterung:

Die LSD (least significant difference) für das Paar **Haloperidol-Risperidon** lag bei **0,015**. Für das Paar Risperidon-Sertindol war die LSD bei 0,020 und die Mittelwertdifferenz des Paares Haloperidol-Sertindol wurde an der LSD von 0,018 gemessen. Ist die Differenz der Mittelwerte **größer** als die LSD, ist das Ergebnis signifikant. Es ergibt sich also ein signifikanter Unterschied der Mittelwertdifferenzen nur zwischen den Neuroleptika **Haloperidol** und **Risperidon**.

4.3.2.2.4. Vergleich der QTc-Mittelwertdifferenzen nach Tukey Kramer für alle Paare:

	Haloperidol	Sertindol	Risperidon
Haloperidol	- 0,0114	- 0,0057	0,0148
Sertindol	- 0,0057	- 0,0218	- 0,0019
Risperidon	0,0148	- 0,0019	- 0,0178

Tab. 4.3.2.2.4.: Vergleich der Mittelwertdifferenzen nach Tukey Kramer für alle Paare

Erklärung:

Positive Werte zeigen die signifikante Differenz der Mittelwerte von Paaren.

4.3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Varianzanalyse:

Als Ergebnis der Varianzanalyse kann festgehalten werden, dass die enormen sowohl intra- wie interindividuell festgestellten Schwankungen der QTc-Zeiten, die gemessen worden sind, sich statistisch über eine Varianzanalyse der QTc-Mittelwerte weder mit dem Alter oder dem Geschlecht, noch mit der Tagesdosismenge oder dem Neuroleptikum erklären lassen.

Aus diesem Grund ergibt sich die Vermutung, dass die QTc-Zeit-Unterschiede im jeweiligen Individuum begründet liegen.

Die einzelnen Individuen mit Hilfe statistischer Tests zu vergleichen, ist nicht möglich, da die Variable, die sie charakterisieren, nicht bekannt sind. Zum anderen müsste ein Vergleich über QTc-Mittelwerte der einzelnen Patienten stattfinden. Da jedoch bei manchen Personen nur 1 EKG in die Auswertung genommen werden konnte, sind Mittelwerte nicht von allen Patienten zu erhalten. Außerdem liegen bei Mehrfachableitungen häufig verschiedene Komedikationen vor.

Es ist jedoch möglich, einzelne EKGs unter verschiedenen Gesichtspunkten einander gegenüberzustellen.

4.4. Ergebnisse in Einzelfall-Darstellungen von EKGs mit QTc-Zeiten im 10. und 90. Perzentil, die Tagesdosen der Haupt- und der Begleitmedikation, das Geschlecht sowie die QTc-Zeit-Dauer betreffend

4.4.1. Unter dem Hauptmedikament Sertindol

4.4.1.1. Extremwerte der Sertindol-Tagesdosen

Die niedrigste Tagesdosis des Medikaments Sertindol, war **4 mg**, die höchste Dosis war **24 mg** in dieser Stichprobe bei Männern. Frauen erhielten als niedrigste Tagesdosis Sertindol ebenfalls **4 mg**, als Höchstdosis **20 mg**.

Der Median (geometrischer Mittelwert) lag für beide Geschlechter zusammen, sowie für Männer bei **12 mg**, für Frauen betrug er **14 mg**.

4.4.1.2 Extreme QTc-Werte in EKGs unter **Sertindol**

Die extremen gemessenen QTc-Längen-Werte unter Sertindol sehen folgendermaßen aus:

Bei Frauen beträgt die längste QT-Zeit **0,497 s**, die kürzeste **0,371 s**, bei Männern ergibt sich für die längste QTc-Zeit **0,446 s**, für die kürzeste **0,367 s**.

Der Median der QTc-Werte für Frauen liegt bei **0,431 s** und für Männer bei **0,413 s**. Für beide Geschlechter zusammen beträgt der Median **0,423 s**.

4.4.1.3. EKGs im **90. Perzentil** ($\geq 0,470$ s), d.h. mit **längerer** QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter **Sertindol** und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen

lfd. Pat. Nr.	lfd. EKG-Nr.	Alter bei Abl.	Geschlecht	QTc in sec	Hauptmedikation	mg	Begleitmedikation	mg
1	2	32	f	0,470	S	8	keine	
1	3	32	f	0,497	S	20	Biperiden	4
1	4	32	f	0,440	S	20	Biperiden	4
1	5	32	f	0,470	S	20	Biperiden	20
1	1	31	f	0,470	H	5	Biperiden	7
2	6	74	f	0,471	S	16	Citalopram Lithium	20 450

S = Sertindol ; H = Haloperidol ; lfd. = laufende ; Abl. = Ableitung ; f = weiblich

Tab.4.4.1.3.: QTc-Werte mit extremer Verlängerung in EKGs unter Sertindol der 2 Patientinnen des 90. Perzents ($\geq 0,470$ s) mit Tagesdosisangaben ihrer Medikation

Untersucht man das **90. Perzentil** der gemessenen QTc-Werte in EKGs unter Sertindol beider Geschlechter genauer, welches bei **0,470** s liegt, so findet man **4** EKGs von **2** Frauen, die mit ihren Werten bei **0,470** s oder darüber liegen. Bei **3** EKGs handelt es sich um dieselbe Frau (Nr. 1). **2** ihrer EKGs haben QTc-Werte von **0,470** s und **1** EKG-Wert von **0,479** s. Der QTc-Wert im EKG der zweiten Frau (Nr. 2) liegt bei **0,471** s.

QTc-Werte in EKGs von Männern, die unter Sertindol im 90. Perzentil liegen, gibt es keine.

4.4.1.4. Weiteres EKG unter **Sertindol** mit pathologisch verlängertem QTc-Wert ($\geq 0,440$ s) jedoch **außerhalb** des 90. Perzentils

lfd. Pat. Nr.	lfd. EKG-Nr.	Alter bei Abl.	Geschlecht	QTc in sec	Hauptmedikation	mg	Begleitmedikation
5	14	44	m	0,446	S	12	keine

S = Sertindol; lfd. = laufende; Abl. = Ableitung; m = männlich

Tab.4.4.1.4.: EKG unter Sertindol mit pathologisch verlängertem QTc-Wert ($\geq 0,440$ s) **außerhalb** des 90. Perzentils

Ein pathologischer QTc-Wert über oder auf der Normalgrenze von 0,440 s außerhalb des 90. Perzentils ist unter Sertindol im EKG eines Mannes (Pat. Nr. 5) gefunden worden.

4.4.1.5. EKGs im **10. Perzentil** ($\leq 0,373$ s), d.h. mit **kürzerer** QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter **Sertindol** und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen

lfd. Pat. Nr.	lfd. EKG-Nr.	Alter bei Abl.	Geschlecht	QTc in sec	Hauptmedikation	mg	Begleitmedikation	mg
10	21	32	f	0,419	S	16	Biperiden	4
							Lorazepam	1,5
							Opipramol	100
							Doxepin	100
							Carbamazepin	400

10	22	33	f	0,371	S	16	Biperiden	4
							Lorazepam	2
							Prometazin	100
							Flupentixol	15
							Doxepin	150
							Carbamazepin	400
15	29	63	m	0,374	S	4	Amantadin	100
							Diu K-sparend	25
							Thiazid	12,5
15	30	63	m	0,367	S	4	Amantadin	300
							Thiazid	12,5
							Diu K-sparend	25
15	31	63	m	0,373	S	4	Amantadin	300
							Thiazid	12,5
							Diu K-sparend	25
15	32	63	m	0,436	S	4	Amantadin	300
							Thiazid	12,5
							Diu K-sparend	25
15	33	63	m	0,420	S	4	Thiazid	12,5
							Diu K-sparend	25

S = Sertindol; Thiazid = Hydrochlorothiazid; Diu K-sparend = Triamteren (K-sparendes Diuretikum); lfd. = laufende; Abl. = Ableitung; f = weiblich; m = männlich

Tab. 4.4.1.5.: QTc-Werte mit extremen Verkürzungen in EKGs unter Sertindol der 2 Patienten des 10. Perzentils ($\leq 0,373$ s) mit Tagesdosisan-gaben ihrer Medikation

EKG-Bemerkungen:

Pat.Nr. 10, EKG-Nr. 21: unspezif. abnorme ST-Senkung, unspezif. abnormes T
 Pat.Nr. 10, EKG-Nr. 22: unspezif. Repolarisierungsstörung, keine wesentl. Än-
 derung z. Vor - EKG

Untersucht man das **10. Perzentil** der gemessenen QTc-Werte unter Sertindol von Männern und Frauen gemeinsam, das bei **0,373 s** liegt, so findet man **3 EKGs** mit QTc-Werten, welche entweder diesem Wert entsprechen, oder darunter liegen. Ein EKG ist dasjenige einer Frau und der QTc-Wert ist **0,371 s**. Die anderen beiden QTc-Werte stammen von EKGs, die bei 1 Mann abgeleitet worden sind. Der QTc-Wert des einen EKGs beträgt **0,373 s**, der des anderen **0,367 s**.

4.4.2. Unter dem Hauptmedikament Risperidon

4.4.2.1. Extremwerte der Risperidon-Tagesdosen

Als niedrigste Tagesdosis ist einem Mann **1 mg** Risperidon gegeben worden, die höchste Dosis war **10 mg**. Frauen erhielten als Höchstdosis **6 mg** Risperidon, als niedrigste Dosis **0,5 mg** Risperidon. Der Median liegt sowohl für beide Geschlechter zusammen, als auch bei den Frauen, so wie bei den Männern bei **4 mg**.

4.4.2.2. Extreme QTc-Werte in EKGs unter **Risperidon**

Unter Risperidon ergaben sich folgende gemessenen QTc-Werte:

Die längste QTc-Zeit bei Frauen beträgt **0,492 s**, die kürzeste **0,320 s**. Bei den Männern ist als längste QTc-Zeit **0,440 s** zu messen gewesen, als kürzeste **0,357 s**.

Der Median der QTc-Werte liegt bei **0,413 s** für Männer und bei **0,404 s** bei Frauen. Als gemeinsamer Median von Frauen und Männern wurden **0,407 s** ermittelt.

4.4.2.3. EKGs im **90. Perzentil** ($\geq 0,444$ s), d.h. mit **längerer** QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter **Risperidon** und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen

lfd. Pat. Nr.	lfd. EKG-Nr.	Alter bei Abl.	Geschlecht	QTc in sec	Hauptmedikation	mg	Begleitmedikation	mg
28	61	85	m	0,493	R	1	Digoxin	0,1
							Pipamperon	80
							Levomepromazin	50
28	62	84	m	0,441	R	1	keine	
30	67	65	m	0,485	R	3	Citalopram	30
30	68	65	m	0,438	R	2	Citalopram	20
							Amitriptylin	125
							Amlodipin	5
34	73	28	f	0,444	R	3	Carbamazepin	200
37	77	63	f	0,367	H	1	Zopiclon	3,75
							Maprotilin	125
							Citalopram	20
37	78	63	f	0,379	H	1	Maprotilin	150
							Citalopram	20
37	79	64	f	0,492	R	6	Maprotilin	75
							Clomipramin	225
37	80	64	f	0,403	R	4	Clomipramin	150
47	96	32	f	0,459	R	2	Kalinor Brause	40

R = Risperidon; H = Haloperidol; f = weiblich; m = männlich; lfd. = laufende; Abl. = Ableitung

Tab.4.4.2.3.: QTc-Werte mit extremer Verlängerung in EKGs unter Risperidon der 2 Männer und 3 Frauen im 90. Perzentil ($\geq 0,444$ s) mit Tagesdosisangaben ihrer Medikation

EKG-Bemerkungen:

Pat.Nr. 28, EKG-Nr. 62: fragliche ES

Pat.Nr. 30, EKG-Nr. 67: intermittierender kompletter LSB

Pat.Nr. 30, EKG-Nr. 68: intermittierender kompletter LSB

Pat.Nr. 37, EKG-Nr. 77: pathologisch, kaum auswertbar

Pat.Nr. 37, EKG-Nr. 78: uncharakteristische Erregungsrückbildungsstörung, fraglich pathologisch

Das **90. Perzentil** der gemessenen QTc-Werte von Männern und Frauen zusammengenommen liegt bei **0,444 s**. Drei Frauen und zwei Männer erreichen entweder genau diesen Wert oder liegen darüber. Die QTc-Zeit aus dem EKG der ersten Frau (Nr. 34) beträgt **0,444 s**, die QTc-Zeit der zweiten Frau (Nr.37) dauerte **0,492 s** und die dritte Frau (Nr. 47) hat eine QTc-Zeit von **0,459 s** Dauer.

Die Werte der QTc-Zeiten der beiden Männer, die im 90. Perzentil liegen sind folgende: ein Mann (Nr. 28) hat den QTc-Wert von **0,493 s** in einem seiner EKGs, bei dem anderen Mann (Nr. 30) war der QTc-Wert **0,485 s** zu messen gewesen.

4.4.2.4. Weitere EKGs unter **Risperidon** und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) **außerhalb** des 90. Perzentils und alle übrigen EKGs derselben Personen

lfd. Pat. Nr.	lfd. EKG-Nr.	Alter bei Abl.	Ge-schlecht	QTc in sec	Haupt-medi-kation	mg	Begleit-medikation	mg
23	49	51	m	0,383	H	40	keine	
23	50	59	m	0,401	H	30	Lorazepam	1
							Nifedipin	20
							Thiazid	50
							Diu K-sparend 2	5
							Chlorprotixen	175

23	51	62	m	0,363	H	20	Metoprolol	95
							Nifedipin	5
							Thiazid	50
							Diu K-sparend 2	5
23	52	62	m	0,412	H	7,5	Lorazepam	1
							Metoprolol	95
							Nifedipin	20
							Thiazid	50
							Diu K-sparend 2	5
							Nortriptylin	150
23	53	64	m	0,442	R	6	Sulpirid	400
							Perazin	200
							Enalapril	10
28	61	85	m	0,493	R	1	Digoxin	0,1
							Pipamperon	80
							Levomepromazin	50
28	62	84	m	0,441	R	1	keine	

R = Risperidon; m = männlich; lfd. = laufende; Abl. = Ableitung

Tab.4.4.2.4.: EKG unter Risperidon und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) **außerhalb** des 90. Perzentils

Unter dem Neuroleptikum Risperidon ist in je einem EKG zweier Männer eine verlängerte QTc-Zeit, die jedoch außerhalb des 90. Perzentils liegt, gefunden worden. Zum einen handelt es sich um den QTc-Wert von 0,442 s im EKG-Nr. 53 eines Patienten (Nr. 23), welches auch in der Tab. 4.4.3.5. der EKGs im 10. Perzentil unter Haloperidol erscheint, zum anderen um das bereits erwähnte EKG Nr. 62 eines Patienten (Nr. 28) mit der pathologisch verlängerten QTc-Zeit von 0,441 s in der Tabelle 4.4.2.3. bei den EKGs im 90. Perzentil unter Risperidon, da jeweils ein oder mehrere EKGs in diese Kategorien einzuordnen waren.

4.4.2.5. EKGs im **10. Perzentil** ($\leq 0,357$ s), d.h. mit **kürzerer** QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter **Risperidon** und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen

lfd. Pat. Nr.	lfd. EKG-Nr.	Alter bei Abl.	Geschlecht	QTc in sec	Hauptmedikation	mg	Begleitmedikation	mg
21	42	76	f	0,404	R	4	Citalopram	40
21	43	76	f	0,403	R	4	Digoxin	0,1
							Citalopram	40
							Thiazid	12,5
							Xipamid	20
							Diu K-sparend	25
21	44	76	f	0,320	R	2	Digoxin	0,2
							Nortriptylin	75
							Lorazepam	1
							Xipamid	40
							Kalinor Brause	80
21	45	76	f	0,407	R	2	Digoxin	0,2
							Nortriptylin	75
							Lorazepam	1
							Kalinor Brause	80
26	59	33	m	0,339	R	3	keine	
42	89	23	m	0,336	R	4	Lorazepam	1,5
42	90	90	m	0,412	R	2	Lorazepam	1
							Clozapin	12,5
							Kalinor Brause	80
51	106	22	f	0,330	R	6	keine	
57	113	41	m	0,357	R	6	Biperiden	4
							Flupentixol	15
							Enalapril	200

Thiazid = Hydrochlorothiazid; Diu K-sparend = Triamteren (K-sparendes Diuretikum)
R = Risperidon; f = weiblich; m = männlich; lfd. = laufende ; Abl. = Ableitung

Tab.4.4.2.5.: QTc-Werte mit extremen Verkürzungen in EKGs unter Risperidon der 2 Frauen und 3 Männer des 10. Perzentils ($\leq 0,357$ s) mit Tagesdosisangaben ihrer Medikation

EKG-Bemerkungen:

Pat.Nr. 21, EKG-Nr. 42: V.a. anteroseptalen und inferioren Infarkt

Pat.Nr. 21, EKG-Nr. 43: nachts linksventrikuläre Dekompensation

Pat.Nr. 21, EKG-Nr. 44: muldenförmige ST-Strecke, patholog. ST-Senkung, V.a. Linksherzinsuffizienz

Das **10. Perzentil** der gemessenen QTc-Werte von Männern und Frauen für EKGs unter Risperidon liegt bei **0,357** s. Drei Männer und zwei Frauen erreichen mit ihren QTc-Werten entweder genau diesen Wert oder liegen darunter. Das EKG einer der beiden Frauen (Nr. 21) erlangt den QTc-Wert **0,320** s. Die QTc-Länge der zweiten Frau (Nr. 51) beträgt **0,330** s. Das EKG eines Mannes (Nr. 42) hat die QTc-Länge von **0,336** s, das EKG des zweiten Mannes (Nr. 26) erreicht den Wert **0,339** s und es ist auch ein Mann (Nr. 57), dessen EKG den QTc-Wert von **0,357** s ergibt.

4.4.3. Unter dem Hauptmedikament Haloperidol

4.4.3.1. Extremwerte der Haloperidol-Tagesdosen

Die niedrigste Tagesdosis Haloperidol, die einem Mann gegeben worden war, betrug **2,5** mg, die höchste Tagesdosis war **50** mg Haloperidol Frauen erhielten als Höchstdosis **40** mg Haloperidol und als niedrigste Dosis **1** mg.

4.4.3.2. Extreme QTc-Werte in EKGs unter **Haloperidol**

Unter Haloperidol ergaben sich folgende Werte:

Die längste QTc-Zeit der EKGs von Frauen beträgt **0,535 s**, die kürzeste **0,289 s**. Bei den Männern ist die längste QTc-Zeit von **0,523 s** Dauer gewesen, die kürzeste QTc-Zeit war **0,313 s**.

Für Männer liegt der Median bei **0,406 s**, für Frauen bei **0,419 s**. Als Median für beide Geschlechter zusammen wurde die QTc-Länge von **0,411 s** ermittelt.

4.4.3.3. EKGs im **90. Perzentil** ($\geq 0,463$ s), d.h. mit **längerer** QTc-Zeit- Dauer, als 90% aller Messwerte unter **Haloperidol** und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen

lfd. Pat. Nr.	lfd. EKG-Nr.	Alter bei Abl.	Ge-schlecht	QTc in sec	Haupt-medi-kation	mg	Begleit-medikation	mg
1	1	31	f	0,470	H	5	Biperiden	7
1	2	32	f	0,470	S	8	keine	
1	3	32	f	0,497	S	20	Biperiden	4
1	4	32	f	0,440	S	20	Biperiden	4
1	5	32	f	0,470	S	20	Biperiden	4
60	117	39	f	0,535	H	15	Biperiden	4
							Lorazepam	2
64	121	44	f	0,427	H	40	Biperiden	4
							Lithium	450
							Levomepromazin	50
64	122	52	f	0,479	H	25	Biperiden	4

64	123	52	f	0,410	H	35	Biperiden	4
							Lorazepam	4
67	126	23	m	0,406	H	5	Biperiden	4
							Chlorprotixen	50
							Lorazepam	1,5
							Flupentixol	5
67	127	23	m	0,477	H	20	Biperiden	2
							Chlorprotixen	100
68	128	27	m	0,443	H	30	Biperiden	4
							Lorazepam	2
68	129	29	m	0,471	H	30	Biperiden	15
							Lorazepam	1
86	155	43	m	0,401	H	30	Chlorprotixen	50
							Lithium	900
86	156	42	m	0,395	H	15	Lorazepam	5,5
							Lithium	1350
86	157	42	m	0,523	H	15	Lithium	1125
86	158	41	m	0,426	H	10	Lorazepam	3
							Lithium	450
86	159	40	m	0,415	H	40	Lorazepam	4
							Lithium	1125
88	163	62	m	0,509	H	6	Lormetazepam	4
							Promazin	100
94	171	48	f	0,495	H	9	Lorazepam	1
							Perazin	150
98	176	18	m	0,342	H	10	Perazin	100
98	177	33	m	0,464	H	30	keine	
107	186	48	f	0,482	H	6	Doxepin	300
							Lithium	900
107	187	46	f	0,409	H	3	Doxepin	300
107	188	46	f	0,393	H	3	Doxepin	225

H = Haloperidol; S = Sertindol; lfd. = laufende; Abl. = Ableitung

Tab. 4.4.3.3.: QTc-Werte mit extremer Verlängerung in EKGs unter Haloperidol der 5 Frauen und 5 Männer des 90. Perzentils ($\geq 0,463$ s) mit Tagesdosisangaben ihrer Medikation

EKG-Bemerkungen:

- Pat. Nr. 67, EKG-Nr. 126: Kontroll-EKG, keine Veränderung zum Vorbefund (EKG-Nr. 127)
- Pat. Nr. 67, EKG-Nr. 127: horizontale ST-Senkung in II, III, aVF, Zeichen einer Hinterwandischämie
- Pat. Nr. 86, EKG-Nr. 157: Sinustachykardie
- Pat. Nr. 94, EKG-Nr. 171: ausgeprägte Sinusarrhythmie mit fraglicher SVES, bei starren Artefakten, P-Welle nicht immer vorhanden

Das **90. Perzentil** der gemessenen QTc-Werte in EKGs unter Haloperidol von Männern und Frauen zusammengenommen liegt bei **0,463** s. Zehn Patienten, fünf Frauen und fünf Männer, liegen mit ihren Werten oberhalb dieses 90. Perzentils.

Der QTc-Wert der ersten der fünf Frauen (Nr. 1) ist **0,470** s, bei der zweiten Frau (Nr. 64) wurden **0,479** s gemessen. **0,482** s dauerte die QTc-Zeit der EKGs der dritten Frau (Nr.107), **0,495** s war die Dauer der QTc-Zeit im EKG der vierten Frau (Nr. 94) und **0,535** s betrug der QTc-Wert bei der fünften Patientin (Nr. 60).

Die Werte der QTc-Werte der fünf Männer, die im 90. Perzentil liegen, sehen folgendermaßen aus:

Ein Mann (Nr. 98) hat den QTc-Wert **0,464** s in seinem EKG, bei einem anderen Mann (Nr. 68) wurde eine QTc-Zeit von **0,471** s gemessen. Bei einem weiteren Mann (Nr. 67) ergab sich ein QTc-Wert von **0,447** s, der QTc-Wert des vierten Mannes (Nr. 88) lautet **0,509** s und der QTc-Zeit-Wert des fünften Patienten (Nr. 86) war **0,523** s.

4.4.3.4. Weitere EKGs unter **Haloperidol** und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) jedoch **außerhalb** des 90. Perzentils und allen übrigen EKGs derselben Patienten

lfd. Pat. Nr.	lfd. EKG-Nr.	Alter bei Abl.	Ge-schlecht	QTc in sec	Haupt-medi-kation	mg	Begleit-medikation	mg
6	15	20	m	0,450	H	20	Biperiden Chlorprotixen	4 100
6	16	20	m	0,431	S	16	keine	
29	63	22	m	0,424	H	30	Biperiden Lorazepam	6 3
29	64	22	m	0,429	H	20	Biperiden	4
29	65	24	m	0,451	H	40	Lorazepam	4
29	66	25	m	0,434	R	5	keine	
39	85	27	f	0,451	H	8	Biperiden	8
39	86	29	f	0,416	R	6	keine	
65	124	34	f	0,444	H	32	Biperiden Lorazepam Lithium	4 2,5 1072
69	130	29	f	0,445	H	40	Lorazepam	2,5
70	131	75	f	0,454	H	2	Zopiclon	7,5
85	151	27	m	0,399	H	10	Lorazepam Clozapin Mirtazapin	1,5 400 30
85	152	27	m	0,319	H	15	Lorazepam Clozapin	1 200
85	153	22	m	0,399	H	20	Lorazepam Clozapin	4 25
85	154	22	m	0,445	H	25	Lorazepam	6
87	160	59	m	0,408	H	30	Biperiden	4

							Lorazepam	3
							Metoprolol	50
87	161	59	m	0,457	H	20	Prometazin	100
87	162	47	m	0,442	H	50	keine	
100	179	48	f	0,458	H	5	Lorazepam	2
							Perazin	200
							Lithium	450
108	189	53	f	0,453	H	20	Biperiden	4
							Lorazepam	1
108	190	50	f	0,415	H	20	Biperiden	4
							Lorazepam	1
108	191	46	f	0,431	H	20	Biperiden	4
							Lorazepam	2
111	194	65	f	0,450	H	15	keine	
111	195	61	f	0,408	H	40	Biperiden	8
111	196	60	f	0,421	H	40	Lorazepam	2,5

Tab.4.4.3.4.: EKGs unter Haloperidol und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) **außerhalb** des 90. Perzentils samt Vergleichs-EKGs derselben Patienten

EKG-Bemerkungen:

Pat. Nr. 70, EKG-Nr.131: grenzwertiges EKG, leicht gesenkte ST-Strecke, T-Welle im isoelektrischen Bereich

Pat. Nr. 85, EKG-Nr.154: unspez. ERBS v.a. li. Hypertrophie, fragl. pathologisch

EKGs unter Haloperidol mit pathologisch verlängerten QTc-Werten $\geq 0,440$ s außerhalb des 90. Perzentils konnten bei **sieben** Frauen und **vier** Männern ermittelt werden. Bei den Frauen liegen die Werte zwischen 0,444 s und 0,458 s. Die Spannbreite der QTc-Zeiten der Männer reicht von 0,442 s bis 0,457 s.

4.4.3.5. EKGs im **10. Perzentil** ($\leq 0,378$ s), d.h. mit **kürzerer** QTc-Zeit-Dauer, als 90% aller Messwerte unter **Haloperidol** und Begleitmedikation sowie alle übrigen EKGs derselben Personen

lfd. Pat. Nr.	lfd. EKG-Nr.	Alter bei Abl.	Geschlecht	QTc in sec	Hauptmedikation	mg	Begleitmedikation	mg
23	49	51	m	0,383	H	40	keine	
23	50	59	m	0,401	H	30	Lorazepam	1
							Nifedipin	20
							Thiazid	50
							Diu K-sparend 2	5
							Chlorprotixen	175
23	51	62	m	0,363	H	20	Metoprolol	95
							Nifedipin	5
							Thiazid	50
							Diu K-sparend 2	5
23	52	62	m	0,412	H	7,5	Lorazepam	1
							Metoprolol	95
							Nifedipin	20
							Thiazid	50
							Diu K-sparend 2	5
							Nortriptylin	150
23	53	64	m	0,442	R	6	Sulpirid	400
							Perazin	200
							Enalapril	10
37	77	63	f	0,367	H	1	Zopiclon	3,75
							Maprotilin	125
							Citalopram	20
37	78	63	f	0,379	H	1	Maprotilin	150
							Cipramil	20

37	79	64	f	0,492	R	6	Maprotilin	75
							Clomipramin	225
37	80	64	f	0,403	R	4	Clomipramin	150
45	93	43	f	0,368	R	6	Clozapin	100
45	94	42	f	0,360	H	5	keine	
49	98	26	f	0,426	H	10	keine	
49	99	29	f	0,378	H	34	keine	
49	100	31	f	0,394	R	2	keine	
71	132	25	f	0,378	H	20	Biperiden	4
75	136	38	m	0,313	H	25	Biperiden	4
							Lorazepam	4
75	137	36	m	0,418	H	10	Biperiden	4
							Clozapin	150
75	138	26	m	0,359	H	25	Biperiden	4
							Clozapin	150
75	139	26	m	0,407	H	40	Biperiden	4
							Lorazepam	2
							Chlorprotixen	200
							Clozapin	150
77	142	36	m	0,372	H	5	Biperiden	4
							Diazepam	30
							Carbamazepin	600
80	145	39	m	0,378	H	5	Chlorprotixen	10
85	151	27	m	0,399	H	10	Lorazepam	1,5
							Clozapin	400
							Mirtazapin	20
85	152	27	m	0,319	H	15	Lorazepam	1
							Clozapin	200
85	153	22	m	0,399	H	20	Biperiden	4
							Lorazepam	4
							Clozapin	25
85	154	22	m	0,445	H	25	Biperiden	4

							Lorazepam	6
93	170	77	f	0,289	H	5	keine	
95	172	27	m	0,324	H	15	Clozapin	450
98	176	33	m	0,342	H	10	Perazin	100
98	177	30	m	0,464	H	30	keine	

S = Sertindol; H = Haloperidol; R = Risperidon; lfd. = laufend; Abl. = Ableitung
Thiazid = Hydrochlorothiazid; Diu K-sparend 2 = Amilorid (Kalium-sparendes Diuretikum)

Tab.4.4.3.5.: QTc-Werte mit extremen Verkürzungen in EKGs unter Haloperidol der 12 Patienten des 10. Perzentils ($\leq 0,378$ s) mit Tagesdosisangaben ihrer Medikation

EKG-Bemerkungen:

Pat. Nr. 45, EKG-Nr. 94: Sinustachykardie

Pat. Nr. 71, EKG-Nr. 132: Sinusbradykardie mit AV-Dissoziationen, dazwischen Knotenersatzrhythmus eingestreut, EKG nach 10 Kniebeugen

Pat. Nr. 75, EKG-Nr. 136: Sinustachykardie

Pat. Nr. 75, EKG-Nr. 138: Sinusbradykardie

Pat. Nr. 85, EKG-Nr. 154: un spez. ERBS v.a. li. Hypertrophie, fragl. pathologisch

Das **10. Perzentil** der gemessenen QTc-Werte der EKGs unter Haloperidol für Männer und Frauen gemeinsam liegt bei **0,378 s**. Genau diesen Wert erreichten zwei Männer (Nr. 71 und Nr. 80) und eine Frau (Nr. 49). Unter diesen Wert gelangten drei Frauen und sechs Männer, einer von ihnen mit zwei EKGs.

Der QTc-Wert im EKG der ersten der zuletzt genannten drei Frauen (Nr. 37) ist **0,367 s**. Im EKG der zweiten Frau (Nr. 45) wurde eine QTc-Zeit von **0,360 s** gemessen und die Messung im EKG der dritten Patientin (Nr. 93) ergibt **0,289 s**.

Bei den Männern erreicht der erste (Nr. 23) der sechs Männer, die im 10. Perzentil liegen, einen QTc-Wert von **0,363 s**. Der zweite Mann (Nr. 75) kommt mit einem seiner EKGs auf einen QTc-Wert von **0,313 s** und mit einem anderen EKG auf den QTc-Wert von **0,359 s**. Der QTc-Wert im EKG des dritten Mannes (Nr. 80) liegt bei **0,378 s**. Die QTc-Zeit-Messung des vierten Patienten (Nr. 85) ergibt **0,319 s**. Im EKG des fünften Mannes (Nr. 95) wurde ein QTc-Wert von **0,324 s** ermittelt und der QTc-Wert des sechsten Probanden (Nr. 98) ist **0,342 s**.

5. Diskussion der Befunde zu möglichen Ursachen von QTc-Zeit-Verlängerungen im EKG mit der Gefahr von Torsade de Pointes – Tachykardien anhand der Literatur

Eine verlängerte QT-Strecke im EKG, d.h. üblicherweise eine nach der Frequenz korrigierte (corrected) QTc-Zeit, ist ein stellvertretendes Zeichen für Kardiotoxizität. Es ist Gegenstand der Diskussion, in wie weit die QTc-Zeit als Marker benutzt werden kann, um die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien am Herzen mit plötzlichem Herztod als eventueller Folge und damit die Gefährlichkeit mancher Medikamente oder Stoffwechselsituationen (Elektrolytverschiebungen) einschätzen zu können.

5.1. Elektrophysiologische Grundlagen des Herzens

5.1.1. Ablauf eines Aktionspotentials im Arbeitsmyokard

Das Aktionspotential einer Herzmuskelzelle des Arbeitsmyokards zeigt folgenden Ablauf:

Das sogenannte **Ruhe-Membranpotential** weist eine Spannung von etwa -60 bis -90 mV zwischen dem Cytosol und dem extrazellulären Raum auf.

Nach Überschreiten einer Reizschwelle kann ein elektrischer Strom dieses Ruhepotential vermindern und eine **rasche Depolarisation** der Zelle auslösen. Dabei wird eine Spannung von etwa +30 mV erreicht. Diese Phase des Aktionspotentials beruht überwiegend auf dem Einstrom von **Natriumionen**.

Die sich daran anschließende **schnelle Repolarisation** leitet auf ein ungefähr ausgeglichenes Potential während der nächsten Phase, der sog. **Plateauphase** über.

Diese Plateauphase kommt durch passiven Einstrom von **Kalzium**ionen aus dem Extrazellulärraum über langsame Kalziumkanäle zustande. Dieser Kalziueinstrom triggert die Freisetzung großer Mengen Kalziums aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Kalzium ermöglicht über Troponine und Tropomyosin die Interaktion von Aktin- und Myosinfilamenten und führt damit zur Kontraktion der Herzmuskelzelle.

Während der darauffolgenden **Repolarisationsphase** findet ein passiver, zellauswärts gerichteter Strom von **Kalium**ionen statt. Dadurch wird wieder das **Ruhepotential** der Zelle erreicht.

An die bisher beschriebenen Ereignisse in der Systole schließt sich die Diastole an, in der die passiven Ionenverschiebungen wieder rückgängig gemacht werden (Pfreundschuh und Schölmerich, 2000).

5.1.2. Beziehung zwischen dem Aktionspotential der Herzmuskelzelle und der EKG-Ableitung

Diese elektrophysiologischen Phasen des Aktionspotentials im Herzen finden im Verlauf des EKGs ihre Entsprechungen.

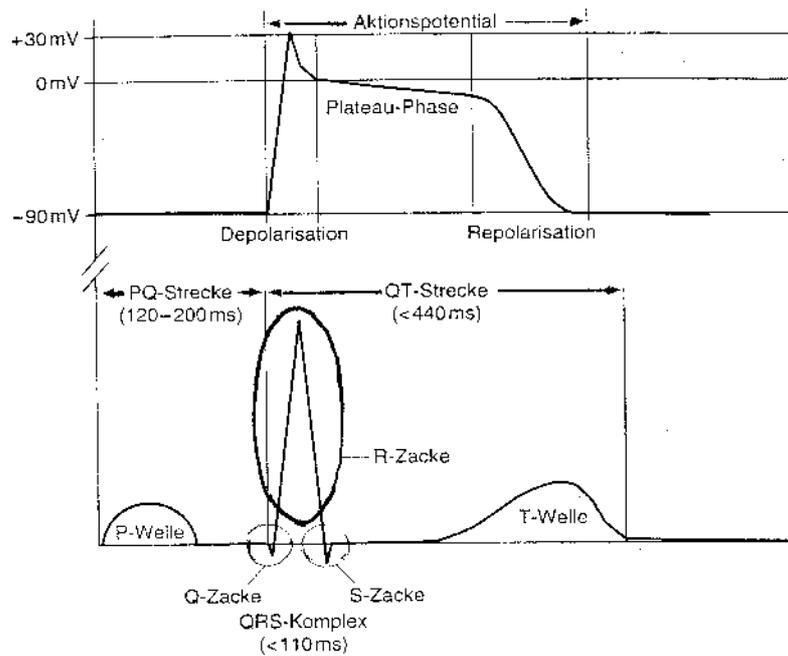


Abb. 8: Beziehung zwischen dem Aktionspotential der Herzmuskelzelle und einer Ableitung des Oberflächen-EKG (Moertl et al., 1998)

Die verschiedenen Membranpotentiale der Herzmuskelzelle werden durch die Unterschiede zwischen den intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen aufgebaut. Komplexe Aktivierung und Inaktivierung von Ionenkanälen während eines Herzschlags erzeugen Ionenströme durch die Zellmembran, welche eine Veränderung des Membranpotentials bewirken. Sowohl die Depolarisation, die Erregung der Herzmuskelzelle durch Membranpotentialumkehr auf + 30 mV, als auch die Repolarisation, der anschließende Wiederaufbau des Ruhemembranpotentials, erzeugen zeitabhängig ein elektrisches Feld, dessen Veränderungen an der Körperoberfläche im Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden können. Das EKG ist somit Ausdruck der elektrischen Aktivität des Herzens.

Die elektrische und damit auch zeitlich etwas verzögert die mechanische Herzaktion beginnt mit der Erregung der Vorhöfe, die im EKG der P-Welle entspricht. Nach kurzer Verzögerung im Atrioventrikularknoten an der Vorhof-Kammer-Grenze, welche durch die PQ-Zeit ausgedrückt wird, wird die Erregung auf die Kammer übergeleitet. Es kommt so zur Depolarisation sowie zur Kontraktion der Muskelzellen im linken und

rechten Ventrikel. Dies wird im EKG durch den QRS- oder Kammerkomplex, d.h. den Anstieg und die initiale Spitze im Aktionspotential dargestellt. Anschließend kommt es zur Repolarisation, ausgedrückt im EKG in der ST-Strecke mit der T-Welle.

Vom Beginn der raschen Depolarisation bis zum abfallenden Teil des Aktionspotentials, d.h. bis wieder ein Potential von mindestens -40 bis -50 mV, etwa der Hälfte des Ruhepotentials entsprechend, aufgebaut ist, reagieren die Zellen des Arbeitsmyokards und die des spezifischen Erregungssystems nicht auf neu eintreffende Reize. Dabei ist es egal, welche Stärke die Reize haben. Dieser Abschnitt wird als **absolute Refraktärphase** bezeichnet.

Während des sich anschließenden letzten Teils des abfallenden Schenkels des Aktionspotentials bis zum Beginn der Ruhephase, der **relativen Refraktärphase**, ist die Ansprechbarkeit auf neue Reize noch deutlich verringert. Zunächst jedoch werden jedoch schon wieder sehr starke Reize, später auch schwächere Reize mit erneutem Aktionspotential und systolischer Kontraktion beantwortet. In diese Refraktärzeit fällt auch die sogenannte „vulnerable Phase“, die im EKG ungefähr mit der ansteigenden Phase der T-Welle zusammenfällt. Während dieser Zeit können verschiedene Myokardzellen Zustände unterschiedlicher Erregbarkeit aufweisen, so dass bei einer vorzeitig einfallenden Erregung beispielsweise durch eine Extrasystole eine unkoordinierte Erregungsausbreitung erfolgen kann. In dieser Phase des heterogenen Erregungszustandes ist das Herz besonders anfällig für das Entstehen „kreisender Erregungen“ und damit für das Entstehen potentiell lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachykardien wie der Torsade de Pointes-Tachykardie. Eine Verlängerung der Repolarisation, beispielsweise durch Medikamente, verlängert meist auch die vulnerable Phase und erhöht damit das Risiko für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien und damit die Möglichkeit eines plötzlichen Herztodes. Die Länge der QT-Strecke im EKG kann als ein Maß für die Repolarisationszeit herangezogen werden.

Nach der Refraktärperiode kann mit der P-Welle wieder eine erneute Herzaktion beginnen.

5.2. Risikofaktoren für die QT-Zeit-Verlängerung mit der möglichen Folge einer Kammertachykardie „Torsade de Pointes“

5.2.1. Zusammenstellung einiger Risikofaktoren für die QTc-Zeit-Verlängerung

a) Auf das Individuum bezogen:

- 1) Angeborene Formen des **Langen QT-Syndroms** (LQTS, sehr selten)
(Moertl et al., 1998)

Klinische Einteilung:

- a) Jervell-Lange-Nielssen (mit Schwerhörigkeit, autosomal rezessiv)
- b) Romano-Ward (ohne Schwerhörigkeit, autosomal dominant)

Genetische Einteilung:

Mittlerweile sind mindestens 6 Gen-loci des Langen QT-Syndroms bekannt, LQTS1 bis LQTS6. Drei von ihnen entsprechen Mutationen, die das Kodieren von Kalium-Kanälen betreffen. Eines der Kalium-Kanäle kodierenden Gene ist HERG (human ether-a-go-go-related gene) auf Chromosom 7, welches die schnelle Komponente des Kalium-Auswärtsstroms (I_{Kr}) kodiert (Drici und Barhanin, 2000).

Ein weiteres einen Kalium-Kanal kodierendes Gen (KVLQT1-Gen) ist auf Chromosom 11 bekannt.

- 2) Herzerkrankungen:
 - Myokardischämie
 - koronare Herzkrankheit
(Sheridan, 2000)
 - Linksherzhypertrophie

- (Sheridan, 2000)
 - Myokardinfarkt
 - Mitralklappenprolaps
 - Myokarditis
- 3) Ungleichgewicht der Elektrolyte:
 - Hypokaliämie
 - Hypomagnesiämie
 - Hypokalzämie
- 4) Hypothyreose
- 5) Vagotonuserhöhung
- 6) Intrakranielle Krankheiten:
 - Schädel-Hirn-Trauma
 - Subarachnoidalblutung
- 7) Alkoholismus (Moertl et al., 1998)
- 8) Weibliches Geschlecht
- 9) Niereninsuffizienz
- 10) Leberinsuffizienz (Knight et al., 1999)

b) **Pharmakologisch induziert:**

Zu den Medikamenten, die eine QT-Zeit-Verlängerung induzieren können, gehören (fettgedruckte Medikamente sind von Patienten in der vorliegenden Studie retrospektiv als Komedikation erfasst worden):

- 1) Antiarrhythmika: Klasse Ia: Chinidin
Klasse III: Sotalol, Amiodaron
- 2) Neuroleptika: Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ, v.a.:
Thioridazin (Fritze und Bandelow, 1998)
Chlorpromazin: Wirkung auf Natrium-Kanäle (Welch und Chue, 2000)
Haloperidol: Fallberichte über QTc-Verlängerung bei Tagesdosen von 4 mg und 50 mg p.o., 80 mg i.v sowie bei. und bei sehr kranken Patienten bei > 50 mg

(Suessbrich et al., 1997)

- durch Hemmung eines Kalium-Kanals, der **nicht** HERG-kodiert ist

(Suessbrich et al.1997)

- durch Hemmung des HERG- kodierten Kalium-Kanals, IKr, mit hoher Affinität (Welch und Chue, 2000; Drici und Barhanin, 2000)

Clozapin (Drici et al., 1998)

Olanzapin (Drici et al., 1998)

Risperidon: (Ravin und Levenson, 1997)

- Hemmung des HERG-kodierten Kalium-Kanals (Suessbrich et al., 1997)

Sertindol: (Barnett, 1996)

- Hemmung des HERG-kodierten Kalium-Kanals mit hoher Affinität (Welch und Chue, 2000)

bei der Tagesdosis von 8-20 mg

(Rampe et al., 1998)

Pimozid: Wirkung über Antagonismus am Kalzium- Kanal (Welch und Chue, 2000)

3) Antidepressiva: z.B.:

Amitriptylin: Hemmung des HERG-kodierten Kalium-Kanals, keine signifikante QTc-Verlängerung unter der Tagesdosis von 150-200 mg (Teschmacher et al., 1999)

Doxepin: bei einer mittleren Tagesdosis von 169 mg (Baker et al., 1997)

Nortriptylin: QTc-Verlängerung bei 0,51 mg pro kg Körpergewicht (Alderton, 1995)

- Imipramin: Hemmung des HERG-Kanals in klinisch relevanten Konzentrationen
(Teschemacher et al., 1999)
- Maprotilin: tetrazyklisches Antidepressivum
(Suessbrich et al., 1997)
- 4) Antihistaminika: Terfenadin: durch Blockierung des HERG-kodierten Kalium-Kanals, IKr
(Drici und Barhanin, 2000)
- Astemizol: (Wiley, 1992)
- 5) Antibiotika: Erythromycin: durch Blockierung des HERG-kodierten Kalium-Kanals, IKr
(Drici und Barhanin, 2000)
- Cotrimoxazol
- Pentamidin (Moertl et al., 1998)
- 6) Andere: Ketanserin
- Probucol
- Chloralhydrat (Moertl et al., 1998)
- Thiaziddiuretika: (Hypokaliämierisiko,
Knight et al., 1999)

5.2.2. **Mechanismen, durch die Medikamente zur Verlängerung der QTc-Zeit führen können** (fettgedruckte Medikamente sind von Patienten in der vorliegenden Studie retrospektiv als Komedikation erfasst worden)

- 1) Pharmakokinetische Interaktionen der über das Isoenzym CYP 3A4 des Cytochrom P 450-Systems verstoffwechselt werdenden Neuroleptika **Haloperidol** und **Sertindol** mit Substanzen, die

CYP 3A4 hemmen:

- z.B.: - **SSRI**: z.B. Fluoxetin und sein Metabolit Norfluoxetin, (van Kammen et al., 1996)
- HIV-Protease Hemmer (Knight et al., 1999)
 - Makrolide: z.B. Erythromycin (Daleau et al., 1995)
 - **Ca-Antagonisten** (Fachinformation Serdolect[®]): Verapamil)
 - Valproinsäure
 - Trazodon (Antidepressivum)

Als Beispiel sollen die Ergebnisse einer weiteren gefährlichen Medikamentenkombination, aufgrund von Interaktionen durch Beteiligung des Enzyms CYP 3A4 angeführt werden. Unter dem 3A4-Inhibitor Cisaprid, einem Medikament, welches die gastrointestinale Peristaltik anregt, wurde zwischen 1993 und 1996 in 34 Fällen von Torsade de pointes und in 23 Fällen von QT-Intervall-Verlängerung berichtet. Unter diesen Fällen hatten sich 4 Todesfälle und 16 reanimierte Herzstillstände ereignet. Viele dieser Patienten hatten gleichzeitig Imidazole oder Makrolid-Antibiotika eingenommen (Yap und Camm, 2000).

- 2) Pharmakokinetische Interaktionen der über das Isoenzym CYP 2D6 des Cytochrom P 450-Systems verstoffwechselt werdenden Neuroleptika **Haloperidol**, **Risperidon** und **Sertindol** mit Substanzen, die

CYP 2D6 hemmen:

- z.B.: - Fluoxetin (SSRI, Fachinformation Serdolect[®], 1997) keine signifikante QTc-Verlängerung bis zu einer mittleren Tagesdosis von **37 mg** (van Kammen et al., 1996)
- Paroxetin (SSRI, Fachinformation Serdolect[®], 1997)
 - Chinidin (Fachinformation Serdolect[®], 1997)
 - **β-Blocker** (Fachinformation Serdolect[®], 1997)
 - **trizyklische Antidepressiva**

(Fachinformation Serdolect[®], 1997)

- **Neuroleptika:** - **Levomepromazin**

- Perphenazin

Trizyklische Antidepressiva und der β -Blocker Propranolol scheinen jedoch die Plasmakonzentration von **Sertindol** nicht zu beeinflussen (Fachinformation Serdolect[®], 1997).

3) Pharmokodynamische Interaktionen:

z.B. - Antiarrhythmika Klasse I und Klasse III (Knight et al., 1999)

Makrolide: z.B.: Erythromycin, IKr-Inhibition in höheren Dosen (Daleau et al., 1995)

- Antimykotika: z.B.: Ketokonazol IKr-Inhibition durch Blockade des HERG- Kalium-Kanals (Dumaine et al., 1998)

- Medikamente, die ein **Ungleichgewicht der Elektrolyte** hervorrufen können:

z.B. - **Thiaziddiuretika** mit der Gefahr von **Hypokaliämie**

5.2.2.1. **Hypokaliämie** als möglicher Mechanismus der **QT-Zeit-Verlängerung**

Ein Serum-Kalium-Wert zwischen 3,5 und 5,5 mmol/l gilt als im Normbereich liegend. Als Hypokaliämie gilt demnach ein Kalium-Wert unter 3,5 mmol/l.

Die Hypokaliämie (Sheridan, 2000) als Ursache für QTc-Zeit-Verlängerung genießt in den letzten Jahren besondere Aufmerksamkeit. In Verbindung mit den oben genannten eine QTc-Verlängerung auslösenden Faktoren können unterschieden werden:

5.2.2.1.1. Generalisierte (systemische) Hypokaliämie durch Elektrolytveränderungen aufgrund der Wirkung von Thiaziddiuretika und Schleifendiuretika

Oft erfolgt die QTc-Zeit-Verlängerung durch Pharmaka in der erworbenen Form eines QT-Syndroms über das Verursachen einer **Hypokaliämie**, die medikamentenbedingt auftritt, z.B. Thiazide und Schleifendiuretika. Im Rahmen einer **Hypokaliämie** können neuromuskuläre, kardiovaskuläre, sowie auch metabolische und renale Störungen entstehen. Das Ruhemembranpotential nimmt zu und die Aktionspotentialdauer verlängert sich, Ereignisse, die sich als QTc-Zeit-Verlängerung zeigen können. Am Herzen kann eine TU-Verschmelzungswelle auftreten und die T-Welle abnehmen. Diese Veränderungen können, wie oben näher erläutert, den Einfall von Extrasystolen in die vulnerable Phase der Repolarisation begünstigen und damit die Gefahr der Kammertachykardie „Torsade de Pointes“ und des nachfolgenden Kammerflimmerns bedingen. Die jeweiligen Mechanismen, über die eine Hypokaliämie durch Medikamente herbeigeführt wird, sind verschieden.

Thiaziddiuretika z.B. hemmen reversibel ein NaCl - Carrier System im proximalen Teil des distalen Tubulus mit Wirkung von luminal. Die gehemmte Natrium-Resorption führt im distalen Tubulus über das Na⁺/K⁺ - Carrier System zur erhöhten K⁺ - Ausscheidung als Folge des erhöhten Na⁺ - Angebots.

5.2.2.1.2. Lokale Verminderung der Kalium-vermittelten Wirkung am Herzen durch Hemmung von Kalium-Kanälen durch verschiedene Medikamente

Es gibt eine Reihe weiterer Medikamente, die über den Mechanismus der Hemmung repolarisierender Kalium-Kanäle im menschlichen Herzen eine QTc-Zeit-Verlängerung auslösen können. Zu diesen Arzneimitteln gehören **Antihistaminika**, **Makrolide**, **Antiarrhythmika**, **atypische** und **klassische Neuroleptika**, v.a. die trizyklischen Phenothiazine und Thioxanthene, sowie einige **trizyklische Antidepressiva** (vgl. Kap.

5.2.1.b)). Größte Aufmerksamkeit genießt derzeit die Vorstellung einer Hemmung der von dem HERG-Gen (human ether-a-go-go-related gene) kodierten schnellen Komponente des Kalium-Kanals (IKr) am Herzen.

Im Rahmen der Suche nach der Ursache für die Kalium-Kanal-blockierende Wirkung der **primär nicht** am Herzen wirkenden Neuroleptika und Antidepressiva wurde versucht, Eigenschaften dieser Substanzen zu finden, die sie mit Antihistaminika, der ersten Gruppe, bei der eine QTc-Zeit verlängernde Wirkung beobachtet wurde, gemeinsam hätten. Auf den ersten Blick ergab sich folgende Ähnlichkeit der chemischen Struktur: ein para-substituierter Phenyl-Ring, der über eine jeweils sehr verschieden gestaltete Kette mit einem N-Molekül verbunden ist. Für das Antibiotikum Erythromycin jedoch trifft diese molekulare Strukturähnlichkeit nicht zu. Allerdings bleibt die Möglichkeit, dass sich bei Aufklärung des Metabolitenspektrums herausstellen könnte, dass diese strukturellen Verwandtschaftskriterien erst von Metaboliten erfüllt werden und diese die QTc-Zeit-Verlängerung verursachen oder dass andere Kalium-Kanäle, als der HERG-kodierte Kalium-Kanal verantwortlich sind. Außerdem werden die Lipophilie der Substanzen oder ihrer Metaboliten sowie der Umfang der Substituenten der molekularen Struktur der Substanzen als entscheidende Parameter der unterschiedlichen Aktivitätsgrade für die Blockade des Kalium-Kanals überlegt (De Ponti et al., 2000).

Drici und seine Mitarbeiter untersuchten das Aktionspotential und die QTc-Zeit in EKGs isolierter Katzenherzen unter verschiedenen Dosen der fünf Neuroleptika **Haloperidol, Risperidon, Sertindol, Clozapin** und **Olanzapin**. Die Ergebnisse zeigten, dass alle diese Neuroleptika die QTc-Zeit konzentrationsabhängig verlängern. Haloperidol und Risperidon waren signifikant stärker in ihrer Wirkung, als Sertindol, Clozapin und Olanzapin (Drici et al., 1998).

Um die Wirkung von **Sertindol** auf die QTc-Zeit-Verlängerung zu ermitteln, untersuchten Rampe und seine Mitarbeiter in vitro die Wirkung von Sertindol auf Myozytenkulturen mit zwei unterschiedlichen hier exprimierten Kalium-Kanälen des menschlichen Herzens. Bei dem einen Kalium-Kanal handelt es sich um den von HERG

kodierten, der zweite Kalium-Kanal ist Kv1,5. Mit Hilfe von elektrophysiologischen „patch clamp“- Experimenten fand die Forschungsgruppe heraus, dass Sertindol ein starker Inhibitor des Kalium-Stroms am HERG-Kanal ist und einen IC 50-Wert von 14 nM beim Messen von End-Strömen nach Test-Depolarisationen zeigt, die 2 Sekunden dauern. Diese Ergebnisse ähneln denjenigen, die für Dofetilide, ein Antiarrhythmikum der Klasse III, unter identischen experimentellen Bedingungen herausgefunden werden konnten (IC 50 = 15,3 nM, Rampe et al., 1997).

Unter Bedingungen mit in diesem Fall erhöhtem extrazellulärem Kalium (20 mM) verlängerten sich die Depolarisationen bis +20 mV unter Sertindol und ergaben einen IC 50-Wert von knapp 3 nM. Dieser gegenüber Dofetilide um den Faktor 3 stärkere Wert belegt die Sonderstellung von Sertindol als HERG-Kanal-Blocker: Es konnte gezeigt werden, dass Sertindol während der verlängerten Impulse den Rückgang des Kalium-Stroms am HERG-Kanal steigern kann. Die Effekte von Sertindol sind also stark spannungsabhängig mit einer Blockade, die im Bereich von positiveren Potentialen sogar gesteigert ist.

Auch der Kalium-Strom am Kv1.5-Kanal wird von Sertindol gehemmt, allerdings ist beinahe die 1000fache Konzentration erforderlich, als zur Hemmung von HERG-Kanälen notwendig ist (Rampe et al., 1998).

Reilly et al. (2000) beobachteten eine QTc-Zeit-Verlängerung in EKGs unter dem Neuroleptikum Thioridazin und vermuten, dass diese Tatsache auf die Hemmung der schnellen Komponente des Kaliumstroms zurückzuführen ist.

Drolet et al. (1999) zeigten diesen Effekt von Thioridazin in Experimenten an isolierten Herzzellen, sowie an Zellen mit Kalium-Kanälen, die durch HERG kodiert sind.

Von Valenzuela et al. (1994) wurde Imipramin als Hemmer von Kalium-Kanälen beobachtet.

Unter klinisch relevanten Konzentrationen der trizyklischen Antidepressiva Imipramin und Amitriptylin war von Teschemacher et al. (1999) eine Blockierung des HERG-Kalium-Kanals beobachtet worden.

Für das Antiarrhythmikum der Klasse III Dofetilide ergaben sich unter gleichen Bedingungen ähnliche Ergebnisse, wie für Sertindol (Rampe et al., 1997).

5.2.2.2. **Hypokalzämie** als möglicher Mechanismus der **QTc-Zeit-Verlängerung**

Bei einem Serum-Kalzium unter 2,2 mmol/l (Gesamtkalzium) bzw. unter 1,1 mmol/l (ionisiertes Kalzium) liegt eine Hypokalzämie vor. Aufgrund dieser Hypokalzämie kommt es kardiovaskulär zu einer verminderten Kontraktilität, die sich im EKG als QTc-Zeit-Verlängerung zeigt (Pfreunds Schuh und Schölmerich, 2000).

Die Normwerte für Serum-Kalzium liegen zwischen 2,3 und 2,63 mmol/l bzw. 4,6 und 5,26 mval/l.

5.2.2.3. **Hypomagnesiämie** als möglicher Mechanismus der **QTc-Zeit-Verlängerung** (Sheridan, 2000)

Eine Hypomagnesiämie liegt bei einem Serum-Magnesium von $< 0,7$ mmol/l vor. Als kardiovaskuläre Symptome können infolge Fehlfunktion der von intrazellulärem Magnesium gesteuerten Kalium- und Kalzium-Kanäle Rhythmusstörungen vorkommen, welche zu einer QTc-Zeit-Verlängerung führen können (Pfreunds Schuh und Schölmerich, 2000).

5.2.3. Diskussion des Einflusses von Antidepressiva und Neuroleptika auf die QTc- Zeit

Für **trizyklische Antidepressiva** wird eine besonders kardiotoxische Wirkung angegeben. **Amitriptylin**, **Doxepin**, Desipramin, Imipramin und Clomipramin können eine QTc-Zeit-Verlängerung verursachen (Bigger et al., 1977; Baker et al., 1997; Swanson et al., 1997). Der Mechanismus funktioniert, wie oben ausgeführt, vermutlich über eine Hemmung von Kalium-Kanälen.

Auch **Neuroleptika** in therapeutischen oder toxischen Dosen werden als Verursacher von QTc-Zeit-Verlängerungen mit der Folge von Torsades de Pointes und plötzlichem Herztod genannt. Namentlich werden **Haloperidol**, Chlorpromazin, Trifluoperazin, Pericyclin, Prochlorperazin und Fluphenazin beschuldigt, sowie Thioridazin als das Neuroleptikum mit der diesbezüglich stärksten Wirkung. Vierzig Mitteilungen handelten von ernsthaften Zwischenfällen unter Pimozid (Butyrophenonderivat) mit 16 Todesfällen zwischen 1971 und 1995 (Yap und Camm, 2000).

In der Serdolect[®] Fachinformation (1997) wird angegeben, dass **trizyklische Antidepressiva** keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Serdolect[®] nehmen und deshalb über pharmakokinetische Mechanismen keine QTc-Verlängerung bewirken, weshalb diese Wechselwirkung bei Kombinationen vernachlässigbar erscheint, nicht jedoch die pharmakodynamische Interaktion.

In einer Studie, in der Fluoxetin und Amitriptylin verglichen wurden, konnten unter der Tagesdosis von 150-200 mg **Amitriptylin** keine signifikante QTc-Verlängerung gemessen werden (Upward et al., 1988). Von den 23 teilnehmenden Patienten haben 11 Fluoxetin und 12 Amitriptylin erhalten. Die Personen waren zwischen 24 und 63 Jahre alt, d.h. das mittlere Alter der 10 Männer und 13 Frauen war 43 Jahre.

In sechs Bezirken Nord-Ost Englands untersuchten Reilly et al. (2000) die QTc-Zeit in EKGs von 495 Patienten im mittleren Alter von 45 Jahren (zwischen 18 und 74 Jahren)

aus allen dortigen stationären und ambulanten psychiatrischen Einrichtungen, sowie Tageskliniken. 339 Patienten nahmen antipsychotische Medikamente ein. Die Dosierungen der Neuroleptika wurden in drei Gruppen eingeteilt, eine Gruppe der üblichen Dosen, d.h. bis 1000 mg Chlorpromazin-Äquivalente, eine Gruppe mit hohen Dosen (1001 bis 2000 mg Chlorpromazin-Äquivalente) und eine dritte Gruppe mit sehr hohen Dosen (> 2000 mg Chlorpromazin-Äquivalente). 41 Patienten (12 %) nahmen hohe Dosen ein, 18 Patienten (5 %) erhielten sehr hohe Dosen. 34 Patienten standen unter keiner Medikation.

In dieser Studie wurde ein verlängerter QTc-Wert von > 0,456 s als pathologisch definiert. Von allen 495 Patienten boten 40 Personen (8%) eine verlängerte QTc-Zeit. 23 derjenigen 286 Patienten (8%), die ausschließlich neuroleptische Medikation einnahmen und fünf Patienten von 44 (11%), welche nur trizyklische Antidepressiva erhielten, sowie acht Patienten von 53 mit einer Kombinationsmedikation boten verlängerte QTc-Zeiten in ihren EKGs. Das Ergebnis zeigte zwischen der Dosierung der neuroleptischen Medikation und der QTc-Zeit-Verlängerung eine positive Korrelation.

Es ergaben sich als Resultat vier Faktoren, die eine signifikante QTc-Zeit-Verlängerung bewirkten. Es waren die Medikamente Droperidol und Thioridazin, ein Alter über 65 Jahre und **trizyklische Antidepressiva**. In früheren Arbeiten wurde eine QTc-Zeit-Verlängerung unter trizyklischen Antidepressiva entweder nur im Zusammenhang mit Überdosen mitgeteilt, oder bei Patienten mit schon bestehender Herzerkrankung. Nach dem Ergebnis dieser Forschungsgruppe verlängern trizyklische Antidepressiva die QTc-Zeit jedoch bereits in **therapeutischen** Dosen und **unabhängig** von der Existenz einer kardiovaskulären Erkrankung.

Dass trizyklische Antidepressiva, wie Antiarrhythmika Klasse I, bei kardiovaskulären Erkrankungen, d.h. unter ischämischen Bedingungen wie sie bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) vorhanden sind, proarrhythmische Effekte bewirken, schreiben schon Glassman und Roose (Glassman und Roose, 1994).

Über die Verzögerung intraventrikulärer Erregung können trizyklische Antidepressiva eine QTc-Zeit-Verlängerung erreichen. Depressive Patienten mit primär vorhandenen Erregungsstörungen haben - bereits unter therapeutischen Bedingungen - ein größeres

Risiko, einen AV-Block zu entwickeln, als herzgesunde depressive Patienten (Glassman und Preud'homme, 1993).

Zwischen **Lithium** und einer QTc-Zeit-Verlängerung wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden. Es traten jedoch abnorme T-Wellen und eine erhöhte QT-Verbreiterung auf (Reilly et al., 2000).

5.2.4. **Mechanismen, durch die Medikamente zur Verkürzung der QTc-Zeit führen können** (fettgedruckte Medikamente sind von Patienten in der vorliegenden Studie retrospektiv als Komedikation erfasst worden)

5.2.4.1. **Enzyminduktion**

Carbamazepin und Phenytoin sind potente Enzyminduktoren des Enzyms CYP 3A4. Dieser Mechanismus beschleunigt die Metabolisierung der Medikamente, die von diesem Enzym verstoffwechselt werden und können so einen erniedrigten Plasmaspiegel bewirken.

5.2.4.2. **Hyperkaliämie**

Eine Hyperkaliämie kann durch die Einnahme von **ACE-Hemmern** hervorgerufen werden. Im EKG kann sich als Frühzeichen der Hyperkaliämie eine verkürzte QT-Zeit zeigen (Pfreundschuh und Schölmerich, 2000).

5.2.5. Einfluss von **Digoxin** (Digitalis-Präparat) auf die **QTc-Zeit** im EKG

Saner et al. (1988) fanden in den EKGs von 97 Patienten unter Digitalis im Gegensatz zu 40 nicht-digitalisierten Kontroll-Patienten eine Tendenz zu verlängerten PR-Intervallen und **verkürzten** QTc-Zeiten. Keiner der Patienten litt unter koronarer Herzkrankheit, Elektrolyt-Verschiebungen, Schenkel-Blocks oder Herzkammer-Hypertrophien oder nahm Medikamente ein, von welchen ein Einfluss auf die ST-Strecke bekannt ist.

5.3. Normgrenzen der QTc-Zeit

Wie oben schon ausgeführt, kann die Verlängerung des QT-Intervalls, bzw. der frequenzkorrigierten QTc-Zeit, zur Entwicklung von „Torsade de Pointes“ führen, einer lebensbedrohlichen Form einer Kammertachykardie.

Die Festlegung einer QTc-Grenze ist nicht einfach, da nicht klar ist, ab welcher QTc-Zeit das Risiko für Arrhythmien steigt und es sogar bei denselben Personen zu beträchtlichen Schwankungen der QTc-Werte kommen kann.

Morganroth et al. (1991) untersuchten 20 **gesunde** Personen im Längsschnitt. Um herauszufinden, ob die Tageszeit für die QTc-Zeit-Länge eine Rolle spielt, wurde ein Tag in drei 8-Stunden-Abschnitte eingeteilt. Die durchschnittliche QTc-Zeit dieser drei Zeitabschnitte unterschied sich in 6 ms. Die Länge der QTc-Zeit wurde also durch einen zirkadianen Rhythmus nicht wesentlich beeinflusst. Die QTc-Werte eines Individuums ergaben jedoch große Veränderungen von im Durchschnitt 76 ± 19 msec innerhalb von 24 Stunden. Diese individuellen Schwankungen der QTc-Zeiten waren in allen drei 8-Stunden-Abschnitten zu beobachten. Die obere Grenze der QTc-Zeit wurde in dieser Studie bei 0,440 s angelegt. 11 Personen (55%) veränderten ihren QTc-Wert von normal ($< 0,440$ s) zu abnormal, ($\geq 0,440$ s). Eine Person (5%) erreichte sogar 0,500 s.

Diese QTc-Länge bis zu einer Länge von 0,550 s wird hier als diejenige angesehen, ab welcher das Risiko einer Torsade de Pointes-Tachykardie steigt.

Kay et al. (1983) beschrieben 32 Patienten, die als Folge einer Therapie mit Antiarrhythmika Torsade de Pointes-Tachykardien entwickelten. **Vor** dieser Behandlung lag der QTc-Wert ähnlich wie in der Studie von Morganroth (1991) mit Gesunden bei 88% dieser Patienten bei $> 0,440$ s und 9% der EKGs zeigten einen QTc-Wert von $> 0,500$ s. Nach der Therapie mit einem Antiarrhythmikum (Quinidine) erreichten **alle** Individuen dieser Studie einen QTc-Wert von $\geq 0,440$ s und von 84% der Patienten wurde der QTc-Wert von 0,500 s sogar überschritten.

Morganroth et al. (1991) schlugen aufgrund ihrer Ergebnisse vor, als klinisch wichtigen Hinweisparameter auf eine proarrhythmische Wirkung eines Medikaments mit der möglichen Gefahr von ventrikulären Tachykardien, Synkopen oder plötzlichem Herztod besser einen QTc-Zeit-Wert mit einem Maximum von $> 0,500$ s oder eine Differenz innerhalb eines Individuums von > 75 msec anzusetzen, als schlicht eine QTc-Zeit-Verlängerung von $> 0,440$ s.

Im deutschen Sprachraum gilt in der Regel als obere Normgrenze für die QTc-Zeit 0,440 s, im anglo-amerikanischen werden das Geschlecht betreffend unterschiedliche Grenzwerte genannt: 0,390 s für Männer und 0,440 s für Frauen (Heinecker und Gonska, 1992).

Als konventionelle Übereinkunft in der Auswertung der EKGs von Menschen, bei denen es darum geht, ob sie ein Langes QT-Syndrom haben, nennen Benhorin et al. (1990) als Diagnosekriterium einen QTc-Wert von $> 0,440$ s.

Garson et al. (1993) haben herausgefunden, dass die QT-Zeit nach der Bazett-Formel in 96,2% von 80 Patienten einer Kontrollgruppe $< 0,460$ s betrug, während dies bei Patienten mit bekanntem symptomatischem langem QT-Syndrom nur in 1,6% der Fälle zutraf. Eine verlängerte QTc-Zeit von $> 0,460$ s war nur bei 3,8% der

Kontrollgruppenmitglieder feststellbar, hingegen bei 98,4% der Patienten mit langem QT-Syndrom.

Browne et al. (1983) haben bei 15 Patienten EKGs abgeleitet und herausgefunden, dass das QT-Intervall, wenn es bezogen auf die Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute errechnet wird, eine Differenz von $19 \geq 7$ ms aufweist, je nachdem, ob es im Schlaf oder in wachem Zustand abgeleitet wird. Das QT-Intervall verlängert sich im Schlaf, möglicherweise durch Erhöhung des Vagotonus, bzw. Zurücknahme des Sympathikotonus. Die Forschergruppe stellte die Überlegung an, diese Repolarisationsänderungen könnten mit über den Tag bzw. die Nacht verteilten in verschiedener Weise wiederkehrenden ventrikulären Arrhythmien zusammenhängen. Diese Tatsache muss bei der Gabe von β -Blockern berücksichtigt werden.

Die QTc-Zeit wird sowohl von physiologischen, als auch von pathologischen Faktoren beeinflusst. Es besteht die Diskrepanz zwischen der maximalen Länge einer QTc-Zeit im EKG eines Gesunden von $> 0,500$ s und der oberen Grenze einer für „normal“ angesehenen QTc-Zeit von 0,440 s. Da auf molekularer Ebene versucht wird, die Mechanismen, die zur QTc-Zeit-Verlängerung führen, zu erforschen und zu verstehen, könnte es sich zukünftig herausstellen, dass prädisponierende Faktoren im Individuum, seien sie angeboren oder erworben, für die Verlängerung der QTc-Zeit unterschiedlich additiv wirksam sind und daher für eine bessere Einschätzung potentiell gefährdeter Individuen Längsschnittuntersuchungen nötig sind.

6. Diskussion

6.1. Problematik retrospektiver Studien allgemein und im Besonderen

Sowohl die Erhebung als auch die Auswertung von Daten in retrospektiver Weise ist in mancherlei Hinsicht problematisch. Es ist im Nachhinein kaum mehr möglich, standardisierte Bedingungen zu erhalten.

In vorliegendem Fall war nur eine retrospektive Vorgehensweise möglich, da gerade im Rahmen klinischer Anwendung über ein Medikament (**Serdolect**[®]) Erkenntnisse gewonnen werden sollten, welches zum Zeitpunkt der Erhebung nicht mehr verabreicht werden konnte, d.h. sogar gerade die näheren Umstände der Rücknahme des Medikaments vom Markt Gegenstand des Interesses dieser Studie waren.

So waren die Elektrolytwerte von Kalium, Kalzium und Magnesium nicht von jedem Patienten verfügbar und auch nicht jeweils im gleichen zeitlichen Abstand zum entsprechenden EKG aufgenommen worden und konnten so statistisch nicht ausgewertet werden.

Die in der Studie interessierenden klinischen Umstände, d.h. die zusätzliche Verabreichung von weiteren Medikamenten mit psychiatrischer oder internistischer Indikation machen eine klare Aussage über nur durch Sertindol bedingten Effekte unmöglich.

Angaben über die biologische Variabilität der QTc-Zeit des einzelnen Individuums ohne Medikamente waren ebenfalls nicht möglich zu erhalten und wären auch prospektiv nur schwer erhebbar, da die meisten der Patienten auch in Zukunft medikamentenpflichtig sein werden und nicht im Voraus eruierbar ist, welcher Mensch in Zukunft erkranken würde. Außerdem wäre es ethisch nicht vertretbar, einem Erkrankten die notwendige Medikation vorzuenthalten, um die biologische Variabilität seiner QTc-Zeit

herauszufinden, bei welcher nicht klar ist, in welchen Zeiträumen gemessen werden müsste. Zunächst müsste möglicherweise über Jahre hinweg die biologische Variabilität an Gesunden untersucht werden. Eine Übertragbarkeit auf andere Individuen, die außerdem krank sind, wäre auch dann fraglich.

Eine Kontrollgruppe schizophrener Patienten ohne Medikamente wäre selbst prospektiv nur unter bestimmten Bedingungen möglich zu bilden.

Mit den retrospektiv erhebbaren Daten konnten jedoch Einzelfallanalysen vorgenommen werden.

6.2. Das Messen der QTc-Zeit

Um mit anderen Fällen in der Literatur vergleichbar zu sein, wurde das eigentliche Messen der QTc-Werte so gehandhabt, wie A. Garson 1993 vorgeschlagen hatte. Es sollte diejenige QT-Zeit zur Berechnung herangezogen werden, die dem kürzesten RR-Abstand folgte. Um den kürzesten RR-Abstand zu erhalten, wurden, wie im Kapitel 3. „Material und Methode“ ausgeführt, inclusive des nach Augenmass kürzesten RR-Abstandes fünf RR-Abstände sowie die jeweils darauffolgenden QT-Zeiten ausgemessen und der **kürzeste** RR-Abstand von diesen mit der dazugehörenden QT-Zeit ausgewählt und der gewünschte QTc-Wert mit Hilfe der Bazett-Formel ausgerechnet. Die fünf Messungen wurden nicht gemittelt, da das spezielle Risiko im EKG dieses einzelnen Patienten erfasst werden sollte.

An dieser Stelle soll auch erwähnt werden, dass die für den QTc-Wert in der Literatur üblicherweise verwendete Einheit **ms** rechnerisch nicht ganz korrekt zu sein scheint. Die korrekte Einheit für die Bazett-Formel müsste eigentlich „Quadratwurzel aus Sekunden“, bzw. „Quadratwurzel aus Millisekunden“ sein.

Folgende Formel ist die Bazett-Formel:

$$QTc = \frac{\text{QT-Zeit (ms) bzw. (s)}}{\sqrt{\text{RR-Abstand (s)}}}$$

Auf die Einheiten reduziert sowie umgeformt lautet sie:

$$(s^{1/s^{1/2}} = s^{(1-1/2)} = s^{1/2} = \sqrt{s} \text{ (Quadratwurzel aus Sekunden)})$$

Entsprechendes gilt für die Formel mit der Kubikwurzel.

In Anlehnung an die in der Literatur übliche Verwendung der Maßeinheit ms wurde hier ebenso verfahren und ms als Maßeinheit verwendet.

6.3. Fragliche Korrelation zwischen Substanzkonzentration im Plasma der QTc-Zeit

Wegen der zu kleinen Stichprobe gestaltete sich die statistische Auswertung schwierig. Da sich mit Hilfe der Varianzanalyse (s. Kap. 4.3.) die QTc-Zeit betreffend keine signifikanten Unterschiede verschiedener Parameter ergeben hatten, wurden nun die im Kap. 4.4. genannten Einzelfälle der 90. und 10. Perzentile genauer untersucht. Die Hypothese ist, dass die Länge der QTc-Zeit mit der jeweiligen Serum-Konzentration der Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol und diese wiederum mit der Tagesdosis dieser Medikamente korreliert.

Die Ergebnisse von Drici et al. (1998) in Tierversuchen an isolierten Katzenherzen, welche über dem menschlichen Herzen ähnliche Kalium-Kanäle verfügen, zeigten eine plasmakonzentrationsabhängige Verlängerung der QTc-Zeit der Neuroleptika

Haloperidol, Risperidon, Sertindol, Clozapin und Olanzapin. Haloperidol und Risperidon hatten dabei eine signifikant stärker blockierende Wirkung, als Sertindol, Clozapin und Olanzapin. Dieser Befund belegt die speziesspezifischen Unterschiede in der Vulnerabilität der K⁺-Kanäle.

In der folgenden Diskussion wird versucht, den Einfluss der Begleitmedikation zu berücksichtigen. Da zum Zeitpunkt der EKG-Ableitung keine Plasmaspiegel erhoben worden sind, musste auf die Dosis zurückgegriffen werden.

6.3.1. EKGs unter **Sertindol**

6.3.1.1. Extrem lange QTc-Zeiten im **90. Perzentil** ($\geq 0,470$ s) in EKGs von Patienten unter **Sertindol**

In Tab. 4.4.1.3. sind die zwei Patienten mit QTc-Zeiten im 90. Perzentil unter Sertindol mit ihrer Medikation genannt.

Unter der Voraussetzung, dass die Medikation verlässlich eingenommen wurde, kann bei der ersten Patientin (Nr. 1) kein Zusammenhang zwischen Sertindol-Dosis und QTc-Länge erkannt werden. Es ergaben sich bei ihr unter derselben Dosismenge von 20 mg Sertindol die drei verschiedenen QTc-Zeiten von 0,440 s, 0,470 s und 0,497 s. Die beiden zuletzt genannten QTc-Werte liegen im 90. Perzentil unter Sertindol. Ein weiteres EKG liefert die mit einem der genannten EKGs unter der Einnahme von 20 mg Sertindol identische QTc-Zeit von 0,470 s bereits unter nur 8 mg Sertindol und es gibt ein fünftes EKG mit ebenfalls der gleichen QTc-Zeit von 0,470 s unter 5 mg Haloperidol. Letzteres liegt im 90. Perzentil der EKGs unter Haloperidol (s. Kap. 6.1.3.) Die Begleitmedikation Biperiden scheint keinen Einfluss auf die QTc-Zeit-Verlängerung zu haben, denn während des EKGs unter 8 mg Sertindol und der QTc-Zeit von 0,470 s nahm die Patientin kein Biperiden ein, während die Dosismenge im

EKG unter 20 mg Sertindol mit der gleichen QTc-Zeit von 0,470 s 20 mg Biperiden betrug.

Die Hypothese der Korrelation zwischen der verabreichten Dosis und der QTc-Zeit kann hier also **nicht** belegt werden.

Die zweite Patientin (Nr. 2) mit der verlängerten QTc-Zeit von 0,471 s in ihrem EKG nahm zusätzlich zur Hauptmedikation von 16 mg Sertindol als Begleitmedikation 450 mg Lithium und 20 mg Citalopram ein.

In der Roten Liste 1997 werden unter den Nebenwirkungen von Lithium am Herzen auch „EKG-Veränderungen“ genannt. Benkert und Hippus (1996) erwähnen kurzdauernde Veränderungen der Repolarisation, die jedoch nicht zum Absetzen zwingen, sowie Störungen der Sinusknotenfunktion, meist jedoch erst nach Absetzen von Lithium. Nach Reilly et al. (2000) kann **kein** signifikanter Zusammenhang zwischen Lithium und einer QTc-Verlängerung gefunden werden.

Bei dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) Fluoxetin und seines Metaboliten Norfluoxetins ist durch deren Eigenschaft der Hemmung der Enzyme CYP 3A4 und CYP 2D6 eine Plasmakonzentrationssteigerung von Sertindol möglich und eine QTc-Verlängerung wäre denkbar (Fachinformation Serdolect®, 1997). Citalopram allerdings ist weder ein CYP 3A4- noch ein CYP 2D6-Blocker. So ist die verlängerte QTc-Zeit dieser Patientin allein auf einen evtl. im oberen Bereich gelegenen Sertindol-Plasmaspiegel bei einer Dosis von 16 mg zu sehen.

6.3.1.2. Weiteres EKG unter **Sertindol** mit pathologisch verlängertem QTc-Wert ($\geq 0,440$ s) jedoch **außerhalb des 90. Perzentils**

Wie aus Tab. 4.4.1.4. ersichtlich, konnte bei einem weiteren Patienten (Nr. 5) ein EKG mit der verlängerten QTc-Zeit von 0,446 s abgeleitet werden. Die Dosis von Sertindol betrug 12 mg. Eine Begleitmedikation wurde nicht verabreicht.

6.3.1.3. Extrem kurze QTc-Zeiten im **10. Perzentil** ($\leq 0,373$ s) in EKGs von Patienten unter **Sertindol**

In Tab. 4.4.1.5. sind die zwei Patienten des 10. Perzentils unter Sertindol mit ihrer Medikation genannt.

Während der fünf bei einem Patienten (Nr. 15) abgeleiteten EKGs hatte dieser jeweils die gleiche Dosis von Sertindol (4 mg/d) sowie eine gleichbleibend dosierte Medikation mit Thiaziddiuretika und kaliumsparendem Diuretikum. In zwei dieser EKGs finden sich die extrem niedrigen QTc-Zeiten 0,367 s und 0,373 s. Der QTc-Wert des dritten EKGs ist mit 0,374 s ähnlich kurz. Zu diesem Zeitpunkt war auch ein im Normbereich liegender Kalium-Wert von 4,15 mmol/l erhebbar. Die QTc-Zeiten der beiden letzten EKGs sind 0,436 s und 0,420 s. Nur während des zuletzt genannten EKGs hat der Patient keine zusätzliche Medikation in Form von 300 mg bzw. 100 mg Amantadin eingenommen.

Als Nebenwirkung können Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika eine **Hypokaliämie** verursachen. Im Rahmen von Hypokaliämie können neuromuskuläre, kardiovaskuläre, sowie auch metabolische und renale Störungen entstehen. Das Ruhemembranpotential nimmt zu und die Aktionspotentialdauer verlängert sich, Ereignisse, die sich als **QTc-Zeit-Verlängerung** zeigen können. Am Herzen kann eine TU-Verschmelzungswelle auftreten und die T-Welle abnehmen. Diese Veränderungen können, wie an anderer Stelle (s.Kap.5.3.) noch näher erläutert, den Einfall von Extrasystolen in die vulnerable Phase der Repolarisation begünstigen und damit die Gefahr ventrikulärer Tachykardien mit der Folge des Kammerflimmerns bedingen.

Obwohl in der von diesem Patienten eingenommenen Tablette ein Thiaziddiuretikum mit einem kaliumsparenden Diuretikum kombiniert ist, könnte es theoretisch sein, dass der Patient durch die Nebenwirkung der Thiaziddiuretika in eine Hypokaliämie gekommen sein könnte. Im Fall des EKGs Nr. 29 (100 mg Amantadin) kann dies schon aus dem einen Grund ausgeschlossen werden, da von der Zeit um dieses EKG ein

Kaliumwert existiert, der mit 4,15 mmol/l im Normbereich liegt. Bei den drei weiteren EKGs mit teilweise sehr niedrigen QTc-Zeiten, die untereinander um bis zu 0,069 s differieren und die unter identischer Haupt- und Begleitmedikation abgeleitet worden sind, sowie bei dem vierten EKG, welches mit seinem QTc-Wert von 0,420 s zwischen diesen drei EKGs liegt und das ohne Gabe von Amantadin aufgenommen worden ist, würde man in einer angenommenen hypokaliämischen Soffwechsellage jedoch eine **verlängerte** QTc-Zeit erwarten. Die verkürzten QTc-Werte sind mit Thiaziden nicht zu erklären. Bezüglich der durch Sertindol bedingten Veränderungen der QTc-Zeit wird ein spezieller Effekt an den HERG-Kanälen diskutiert. Hier konnte im Experiment in vitro an humanen Kardiomyozyten gezeigt werden, dass eine **Erhöhung** der extrazellulären Kalium-Konzentration zu einer besonders starken Blockade dieser Kanäle durch Sertindol beiträgt (Rampe et al., 1999). Ob diese Befunde aber auch auf die Verhältnisse in vivo übertragbar sind und in diesem Fall zum Beispiel erklären würden, dass bei eher niedrigen extrazellulären Kalium-Werten kürzere QTc-Zeiten gemessen wurden, lässt sich nicht klären.

Ein Einfluss von Amantadin auf die Metabolisierung von Sertindol und damit auf seinen Plasmaspiegel ist nicht bekannt.

Von den beiden EKGs der zweiten Patientin (Nr. 10) liegt ein QTc-Wert unterhalb des Wertes des 10. Perzentils von 0,373 s, nämlich bei 0,371 s, ein zweiter liegt bei 0,419 s. Die Dosismenge der Hauptmedikation Sertindol lag jeweils bei 16 mg. Zu beiden Messungszeitpunkten nahm die Patientin außerdem 400 mg Carbamazepin (Tegretal) ein.

Carbamazepin beschleunigt als CYP 3A-Enzyminduktor den oxidativen Abbau und senkt so den Plasmaspiegel von Sertindol. Trifft o.g. Hypothese der Korrelation zwischen Plasmakonzentration und QTc-Zeit zu, wäre die **Enzyminduktion** eine schlüssige Erklärung für den niedrigen QTc-Wert des ersten EKGs, der höhere QTc-Wert im zweiten EKG könnte so jedoch nicht verstanden werden.

Schlecht in einen Vergleich einzuordnen ist die weitere Begleitmedikation während der beiden EKGs, welchen die Medikation mit oben bereits erwähnten 16 mg Sertindol als

Hauptmedikation, 4 mg des Anticholinergikums Biperiden sowie 1,5 mg bzw. 2 mg des Benzodiazepins Lorazepam gemeinsam ist. Biperiden ist identisch verteilt und von der Präparatengruppe der Benzodiazepine ist keine Verlängerung der QTc-Zeit zu erwarten. Zur Zeit der Ableitung des EKGs mit der kurzen QTc-Zeit hat die Patientin außerdem ein niederpotentes (Phenothiazin) und ein hochpotentes (Thioxanthen) Neuroleptikum, sowie 150 mg Doxepin eingenommen, eine Medikation, die eigentlich eher eine QTc-Zeit-Verlängerung erwarten ließe, im Gegensatz zur zusätzlichen Medikation von Antidepressiva in der Dosis von nur 100 mg Doxepin und 100 mg Opipramol in dem EKG mit der längeren QTc-Zeit von 0,419 s.

In beiden EKG-Befunden sind unspezifische Störungen vermerkt. Im EKG Nr.21 eine abnorme ST-Senkung und eine abnorme T-Welle, im EKG Nr.22 eine Repolarisationsstörung. Zu einer befürchteten QTc-Verlängerung ist es jedoch in keinem Fall gekommen.

6.3.1.4. Vergleich von QTc-Zeiten aus weiteren EKGs unter **Sertindol** und **Carbamazepin** von Patienten in dieser Studie

Intra- und interindividuell können weitere Vergleiche von QTc-Zeiten in EKGs von Patienten, die Carbamazepin erhalten haben, angestellt werden:

laufende Pat.Nr.	laufende EKG-Nr.	Geschlecht	QTc in sec	Hauptmedikation	mg	Begleitmedikation	mg
3	7	m	0,402	H	28	Biperiden	4
						Clozapin	300
						Carbamazepin	800
3	8	m	0,414	H	20	Biperiden	4
						Clozapin	400
						Carbamazepin	800
3	9	m	0,384	S/H	20/20	Lorazepam	2,5
						Carbamazepin	800
3	10	m	0,383	S/H	20/16	Lorazepam	2
						Carbamazepin	800
12	24	m	0,406	S	16	Biperiden	4
						Carbamazepin	1600
						Schleifen-DIU	40
12	25	m	0,399	S	12	Clomipramin	25
12	26	m	0,399	S	12	keine	

Schleifen-DIU: Schleifendiuretikum

Tab. 6.1.1.4.: QTc-Zeiten außerhalb des 10. Perzentils ($\geq 0,373$ s) von EKGs unter der Hauptmedikation Sertindol und Carbamazepin

Vergleicht man die vier QTc-Werte eines Patienten (Nr. 3), so ist zu erkennen, dass jeweils zwei Werte näher beieinander liegen, einmal 0,402 s und 0,414 s (EKG-Nr. 7 und 8) und einmal 0,384 s und 0,383 s (EKG-Nr. 9 und 10).

Als Hauptmedikation erhielt der Patient während der Ableitung der EKGs mit den beiden kürzeren QTc-Werten eine Kombination von jeweils 20 mg Sertindol **und** 20 mg bzw. 16 mg Haloperidol, in den EKGs mit den beiden längeren QTc-Werten nahm der Patient nur 20 mg bzw. 28 mg Haloperidol ein. Die Begleitmedikation jedoch war außer 4 mg Biperiden zur Zeit des EKGs mit der längsten QTc-Zeit (EKG-Nr. 8) die mittlere bis hohe Dosis von 400 mg Clozapin und während der Ableitung des EKGs mit der zweitlängsten QTc-Zeit (EKG-Nr. 7) 300 mg Clozapin. In diesem Fall könnte nun die Frage gestellt werden, ob 300/400 mg Clozapin eine im Vergleich zu 20 mg Sertindol stärkere die QTc-Zeit verlängernde Wirkung haben. Die Dosis-Unterschiede der Haloperidol-Medikation sind in ihrer Wirkung schwer einzuschätzen.

Trotz der gleichen Dosis von 800 mg Carbamazepin während aller vier EKGs herrscht zwischen den QTc-Zeiten eine Differenz von bis zu 0,031 s, welche mit Carbamazepin nicht zu erklären ist. Eine absolute Verkürzung aller vier QTc-Zeit-Werte kann aus dieser Konstellation nicht ersehen werden.

Wiederum muss angenommen werden, dass andere und nicht erfasste Variablen die QTc-Zeit beeinflusst haben

Der QTc-Wert von 0,406 s in einem EKG eines Patienten (Nr.12) liegt nicht besonders niedrig (arithmetisches Mittel der QTc-Zeit unter Sertindol bei Männern ist 0,415 s), obwohl der Patient die nur in Ausnahmefällen zu verabreichende hohe Dosis von 1600 mg Carbamazepin erhalten hat. Die weitere Medikation bestand außerdem aus einem Schleifendiuretikum, welches die Gefahr einer Hypokaliämie mit der potentiell die QTc-Zeit verlängernden Wirkung birgt.

Theoretisch wäre denkbar, dass sich hier bei diesem Patienten die die QTc-Zeit betreffenden Nebenwirkungen von Carbamazepin über die Plasmaspiegelsenkung und die des Schleifen-Diuretikums mit der Gefahr der QTc-Zeitverlängerung gegenseitig aufheben, aber da es nicht möglich war, von diesem Patienten einen Kalium-Wert zu erheben, kann keine genauere Aussage getroffen werden.

In den beiden Vergleichs-EKGs (EKG-Nr. 25 und 26) desselben Patienten ohne Carbamazepin wurde unter der Sertindol-Dosis von 12 mg ein in ähnlicher Höhe liegender QTc-Wert von jeweils 0,399 s wie im EKG Nr. 24 (QTc-Wert = 0,406 s) gemessen. Während einem der beiden EKGs hat der Patient zusätzlich 25 mg des Antidepressivums Clomipramin eingenommen.

6.3.2. EKGs unter **Risperidon**

6.3.2.1. Extrem lange QTc-Zeiten im **90. Perzentil** ($\geq 0,444$ s) in EKGs von Patienten unter **Risperidon** und Begleitmedikation

In Tab. 4.4.2.3. sind die fünf Patienten im 90. Perzentil unter Risperidon mit ihrer Medikation und eventuellen Vergleichs-EKGs genannt.

Die zwei EKGs eines während der Ableitungen 85- bzw. 84-jährigen Patienten (Nr. 28) weisen die recht unterschiedlich langen QTc-Zeiten von 0,493 s und 0,441 s auf. Die Dosierungsmenge der Hauptmedikation Risperidon ist bei beiden 1 mg. Eine Begleitmedikation wurde nur im Fall der längeren, sich im 90. Perzentil befindlichen QTc-Zeit von 0,493 s gegeben. Sie besteht aus 0,1 mg des Digitalis-Präparates Digoxin, 80 mg des niederpotenten Butyrophenons Pipamperon sowie 50 mg des niederpotenten Phenothiazins Levomepromazin.

Die die QTc-Zeit verkürzende Wirkung von Digoxin (vgl. Kap. 5.2.5.) hat in diesem Fall vermutlich im Vergleich zur Wirkung von Levomepromazin (s.u.) kein großes Gewicht.

Pipamperon als Butyrophenon macht, da es weniger anticholinerg wirkt, weniger kardiale Nebenwirkungen, als trizyklische Neuroleptika, deren kardiale Nebenwirkungen denen unter trizyklischen Antidepressiva vergleichbar sind (Benkert

und Hippus, 1996) und lässt deshalb keinen besonders starken Einfluss i. S. einer QTc-Verlängerung annehmen. Auch ist die Dosierung von Pipamperon mit 80 mg niedrig und wird in der Geriatrie, wie auch vermutlich in diesem Fall, gegen Schlafstörungen eingesetzt.

Levomepromazin ist ein CYP 2D6-Blocker und bewirkt so eine Verlangsamung der Metabolisierung des Neuroleptikums Risperidon. Durch einen auf diese Weise erhöhten Plasmaspiegel an Risperidon kann die verlängerte QTc-Zeit zustande kommen. Da hier die Dosis von 50 mg aber sehr niedrig ist, waren auch mit Levomepromazin keine Risperidon-Konzentrationen zu erwarten, die außerhalb des therapeutischen Bereichs liegen.

Das hohe Alter von 85 Jahren dieses Patienten könnte über den Weg einer Ischämie oder einer anders begründeten Herzinsuffizienz auch zur langen QTc-Zeit von 0,493 s im EKG Nr. 61 beigetragen haben. Allerdings wurde das EKG Nr. 62 mit dem QTc-Wert von nur 0,441 s beim gleichen Patienten nur 1 Jahr früher abgeleitet, sodass das Alter alleine als Grund eher unwahrscheinlich ist. Es soll jedoch außerdem erwähnt werden, dass der QTc-Wert 0,441 s den i. allg. als obere Grenze der QTc-Zeit anerkannten QTc-Wert von 0,440 s (vgl. Kap. 4.4.2.4.), wenn auch nur geringfügig, so doch übersteigt. In diesem EKG (Nr. 62) stehen im Befund fragliche Extrasystolen, welche aber wohl im Vergleich zu dem späteren EKG ohne diese Auffälligkeit mit einer um 0,052 s längeren QTc-Zeit keine wesentliche Rolle spielen.

In einem EKG (Nr. 67) eines weiteren Patienten (Nr. 30) konnte ein verlängerter QTc-Wert von 0,485 s gemessen werden. Die Hauptmedikation war 3 mg Risperidon und als Begleitmedikation erhielt der Patient 30 mg des SSRI Citalopram. Das zweite EKG (Nr. 68) dieses Patienten mit der erheblich kürzeren QTc-Zeit von 0,438 s wurde unter 2 mg Risperidon und der Begleitmedikation mit der mittleren Dosis von 125 mg Amitriptylin, 20 mg Citalopram und der Standarddosis von 5 mg des Ca-Antagonisten Amlodipin abgeleitet.

Amitriptylin ist ein schwacher CYP 2D6-Blocker. Zu erwarten wäre eine Plasmakonzentrationserhöhung mit indirekt nachfolgender QTc-Zeit-Verlängerung. Der

QTc-Zeitwert ist jedoch 0,438 s und damit kürzer, als in dem EKG desselben Patienten ohne Amitriptylin.

Wieder ist die Risperidondosis so niedrig, dass keine Rückschlüsse aus der vermuteten Interaktion bezüglich der Plasmakonzentrationserhöhung - QTc-Verlängerung - Hypothese gezogen werden können.

In beiden EKGs sind intermittierende komplette Linksschenkelblocks beschrieben worden. Seitens des Herzens hat also keine unterschiedliche Ausgangssituation vorgelegen.

In einem EKG einer Patientin (Nr. 34) beträgt die QTc-Zeit 0,444 s und stellt genau den unteren Grenzwert des 90. Perzentils dar. Es wurde unter 3 mg Risperidon und 200 mg Carbamazepin abgeleitet. Das Enzym CYP 2D6, welches die Verstoffwechslung von Risperidon vollzieht, ist von Carbamazepin nicht induzierbar. Die QTc-Verlängerung müsste also, sofern sie medikamentös bedingt ist, auf Risperidon zurückgeführt werden. Die Risperidondosis ist allerdings niedrig und hohe Plasmaspiegel sind unwahrscheinlich (über die Krankenakte fanden sich zudem keine Hinweise, dass diese Patientin evtl. zu den 10% poor metabolizern gehören könnte – die Behandlung wurde gut und ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen toleriert.

Von einer Patientin (Nr. 37) existieren 2 EKGs unter Haloperidol und 2 EKGs unter Risperidon, von welchen dasjenige (Nr. 79) mit der höheren Risperidon-Dosis von 6 mg, sowie 75 mg mehr Clomipramin, als im EKG Nr. 80, und zusätzlich 75 mg Maprotilin mit der QTc-Zeit von 0,492 s im 90. Perzentil der EKGs unter Risperidon liegt. Das EKG mit der zweitniedrigsten QTc-Zeit (Nr. 80) von 0,403 s hingegen wurde unter 4 mg Risperidon und 150 mg Clomipramin abgeleitet. Diese Befunde sprechen deutlich gegen eine medikamentenbedingte Variabilität der gemessenen QTc-Intervalle in den Situationen, in denen mit Risperidon oder tri- bzw. tetrazyklischen Antidepressiva behandelt wurde. Allerdings finden sich beim gleichen Patienten später in 2 weiteren EKGs kürzere QTc-Zeiten unter Monotherapie mit 1 mg Haloperidol. Ein EKG (Nr. 77) liegt sogar im 10. Perzentil der EKGs unter Haloperidol. In diesem Fall

liegen die QTc-Zeit-Werte für Haloperidol weit **unter** denjenigen für Risperidon. Getrennt betrachtet werden muss dieser Einzelfall offensichtlich von der Gruppenauswertung: dort lag der QTc-Zeit-Mittelwert für Frauen für Risperidon und Haloperidol (s. Kap. 4.2.) genau umgekehrt und betrug 0,403 s für Risperidon und 0,422 s für Haloperidol.

Die begleitenden Medikamente betreffend wurde bei beiden EKGs 20 mg Citalopram gegeben und das tetrazyklische Antidepressivum Maprotilin in dem EKG (Nr. 78) mit der höheren QTc-Zeit von 0,379 s um 25 mg höher dosiert, als in dem EKG (Nr. 77) mit der QTc-Zeit 0,367 s. Außerdem erhielt die Patientin im EKG mit der höheren QTc-Zeit 3,75 mg Zopiclon, das aber keine QTc-Verlängerung bewirkt. Zopiclon und Haloperidol werden über das Enzym CYP 3A4 metabolisiert. Erwähnt soll noch werden, dass beide EKGs Hinweise auf bestehende kardiale Vorschädigungen enthalten und als pathologisch und fraglich pathologisch ausgewiesen wurden, im Vergleich zu den beiden ein Jahr später abgeleiteten EKGs jedoch keine QTc-Verlängerung, sondern im EKG Nr. 77 sogar eher eine QTc-Verkürzung aufweisen.

Eine Patientin (Nr. 47) erhielt zum Zeitpunkt des EKGs mit einem verlängerten QTc-Wert von 0,459 s Kalinor Brause, vermutlich weil ihr Kalium zu niedrig war. Der in den Tagen um das EKG abgenommene Serum-Kalium-Wert lag jedoch mit 4,0 mmol/l im Normbereich. Es lag also wahrscheinlich keine Hypokaliämie vor, welche eine QTc-Zeit-Verlängerung erklärt hätte. Die niedrige Dosis von 2 mg Risperidon als mögliche Erklärung kann nicht eindeutig für die QTc-Verlängerung verantwortlich gemacht werden und es wird v.a. bei QTc-Verlängerungen im Alter von 32 Jahren auch an individuelle, noch nicht bekannte Faktoren gedacht.

6.3.2.2. Weitere EKGs unter **Risperidon** und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) jedoch **außerhalb des 90. Perzentils**

Die Werte der beiden Patienten dieser Rubrik sind in Tab. 4.4.2.4. aufgeführt.

Von einem Mann (Nr. 23) gibt es fünf EKGs, die miteinander verglichen werden können, eines unter Risperidon und vier unter Haloperidol.

Unter 6 mg Risperidon, 400 mg Sulpirid (Benzamid), 200 mg Perazin (Phenothiazin) und 10 mg Enalapril erreicht dieser Mann in seinem EKG Nr. 53 den verlängerten QTc-Wert von 0,442 s. Da auch Perazin eine die QTc-Zeit verlängernde Wirkung haben kann, ist es möglicherweise an der QTc-Zeit-Verlängerung beteiligt. Diese QTc-Zeit ist gleichzeitig die längste QTc-Zeit in den fünf EKGs dieses Patienten.

Vier weitere EKGs sind unter Haloperidol in verschiedener Dosierung abgeleitet worden. Die kürzeste QTc-Zeit von 0,363 s wird unter 20 mg Haloperidol erreicht, die um 0,020 s längere QTc-Zeit von 0,383 s unter 40 mg Haloperidol ohne Begleitmedikation und die um weitere 0,018 s verlängerte QTc-Zeit von 0,401 s wird unter der wieder um 10 mg geringere Dosis von 30 mg Haloperidol erlangt. Unter nur 7,5 mg Haloperidol kam ein zwischen den genannten Werten liegender QTc-Wert von 0,412 s zustande.

Das Diuretikum-Kombinationspräparat als Begleitmedikament aus einem Thiazid und einem kaliumsparenden Diuretikum in den drei EKGs Nr. 50 bis 52 könnte als unerwünschte Nebenwirkung eine hypokaliämische Stoffwechsellage bedingen, welche sich jedoch in einer QTc-Verlängerung zeigen würde.

Metoprolol, welches in den EKGs Nr. 51 mit dem QTc-Wert von 0,363 s und dem EKG Nr. 52 mit dem QTc-Wert von 0,412 s gegeben worden ist, ist in der Lage, eine QTc-Zeit-Verkürzung zu bewirken. Vergleicht man jedoch die beiden EKGs, so unterscheidet sich die weitere Begleitmedikation in 15 mg mehr Nifedipin und 150 mg Nortriptylin im EKG Nr. 52. Die Hauptmedikation ist jedoch auf 7,5 mg herabgesetzt. Obwohl in den EKGs mit den QTc-Werten 0,401 s und 0,383 s kein Metoprolol gegeben worden ist, sind die QTc-Werte relativ niedrig.

Der im Vergleich zu QTc-Werten in EKGs unter Haloperidol und absolut verlängerte QTc-Wert in dem EKG unter Risperidon entspricht dem Vergleich der Mittelwerte für Männer von Haloperidol und Risperidon (s. Kap. 4.2.)

Dies könnte **für** einen Effekt der Hauptmedikamente Haloperidol und Risperidon sprechen. Der Einfluss der Begleitmedikamente Sulpirid (400 mg) und Perazin (200 mg) könnte jedoch auch eine maßgebliche Rolle spielen. Dies ist hier nicht klar abzugrenzen.

Die QTc-Werte der beiden EKGs des zweiten Mannes (Nr. 28) werden im Kap. 6.1.2.1. diskutiert, da der QTc-Wert eines EKGs im 90. Perzentil liegt.

6.3.2.3. Extrem kurze QTc-Zeiten im **10. Perzentil** ($\leq 0,357$ s) in EKGs von Patienten unter **Risperidon** und Begleitmedikation

In Tab. 4.4.2.5. sind die fünf Patienten im 10. Perzentil unter Risperidon mit ihrer Medikation und eventuellen Vergleichs-EKGs genannt.

Von einer Patientin (Nr. 21) existieren 4 EKGs unter Risperidon. Nur in einem EKG (Nr. 44) jedoch wurde unter der Hauptmedikation von 2 mg Risperidon ein im 10. Perzentil liegender extremer QTc-Wert von 0,320 s gemessen. Die QTc-Werte der restlichen drei EKGs liegen mit 0,404 s, 0,403 s und 0,407 s einiges höher und eng beieinander. Das EKG mit der QTc-Zeit von 0,407 s (Nr. 45) wurde ebenfalls unter der Risperidon-Dosis von 2 mg abgeleitet, während der beiden anderen EKGs (Nr. 42 und 43) hat die Patientin jeweils 4 mg Risperidon erhalten.

Um zu versuchen, den extrem kurzen QTc-Wert von 0,320 s verstehen zu können, wird die Begleitmedikation genauer betrachtet. Sie ist während der beiden sich in den QTc-Zeiten am stärksten unterscheidenden EKGs (Nr. 44 und 45) sehr ähnlich:

Nortriptylin wurde während beider EKGs in der Dosierung von 75 mg gegeben. Es hat als Antidepressivum eher die Eigenschaft, die QTc-Zeit zu verlängern. Lorazepam hat keinen Einfluss auf die QTc-Zeit. Zur Zeit des fünf Tage nach dem EKG im 10. Perzentil abgeleiteten EKGs mit der QTc-Zeit von 0,407 s konnte ein Kalium-Wert im unteren Bereich von 3,6 mmol/l gemessen werden. Die Kalium-Gabe in Form von

Kalinor Brause diene also vermutlich in beiden Fällen der Therapie einer hypokaliämischen Stoffwechsellage, die jedoch eher eine QTc-Zeit-Verlängerung erwarten ließe. Das gleiche würde für eine veränderte hypokaliämische Stoffwechsellage aufgrund der Verabreichung von 40 mg des Thiazids Xipamid gelten, welches die Patientin während des EKGs mit der extrem kurzen QTc-Zeit eingenommen hat. Das einzige die QTc-Zeit verkürzende Medikament ist Digoxin, welches jedoch nicht allein für diese extreme Verkürzung verantwortlich gemacht werden kann, da die Patientin beide Male jeweils 0,2 mg davon erhalten hat.

Die beiden EKGs Nr. 42 und 43 unter der im Vergleich zu den EKGs Nr. 44 und 45 erhaltenen doppelten Dosis von jeweils 4 mg Risperidon liegen mit ihren ähnlichen QTc-Werten von 0,404 s und 0,403 s im normalen Bereich, obwohl die Patientin als Begleitmedikation jeweils 40 mg des selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmers Citalopram erhalten hat. Die QTc-Werte sind fast gleich, obwohl im einen Fall (EKG-Nr. 43) noch zwei Thiazide und ein kaliumsparendes Diuretikum sowie 0,1 mg Digoxin gegeben worden sind. Sowohl hier, als auch im Vergleich der Medikation der EKGs Nr. 43 und Nr. 45 kann **keine eindeutige** Aussage über Einflüsse von Haupt- oder Begleitmedikation die QTc-Zeit-Verlängerung betreffend gemacht werden.

Im Sinne einer kardialen Vorschädigung ist von ärztlicher Seite auf den Anforderungsbögen der drei zuletzt abgeleiteten EKGs (Nr. 44 bis 42) der Verdacht auf Linksherzinsuffizienz, dann, nach nächtlicher kardialer Dekompensation, der Verdacht auf ein Infarktgeschehen vermerkt worden. Die muldenförmige ST-Strecke im EKG mit der pathologisch verkürzten QTc-Zeit ist eine typische Erregungsrückbildungsstörung, wie Digitalis-Präparate sie bewirken können. Die pathologische ST-Senkung kann auf eine ischämische Problematik aufgrund einer Linksherzinsuffizienz zurückgeführt werden.

Ein weiterer Patient (Nr. 42) erhielt während einer EKG-Ableitung mit dem QTc-Wert 0,412 s 80 mg Kalinor Brause, 12,5 mg Clozapin, 1 mg Lorazepam und 2 mg Risperidon. In einem weiteren EKG dieses Patienten ohne Kalium-Medikation, mit 1,5 mg Lorazepam und mit der doppelten Dosis von 4 mg Risperidon ergab sich ein im 10. Perzentil liegender kurzer QTc-Wert von 0,336 s. Die dazugehörigen Kalium-Werte

lagen zur Zeit beider EKGs im unteren Normbereich bei 3,3 mmol/l. Obwohl also während des EKGs mit dem Ergebnis der extrem kurzen QTc-Zeit die doppelte Risperidonmenge gegeben worden war auch wenn im Vergleichs-EKG zur Risperidonmedikation von 2 mg noch 12,5 mg Clozapin ins Gewicht fielen, wurde dieser kurze Wert erreicht.

In diesem Fall kann für die extrem verkürzten QTc-Zeiten **keine** schlüssige Erklärung im Sinne der o.g. Plasmaspiegelhypothese aus der Medikation herangezogen werden, es ist sogar so, dass unter höherer Risperidon-Dosierung eine kürzere QTc-Zeit ermittelt wurde.

Von zwei Patienten (Nr. 26 und 51), deren EKGs die sehr kurzen QTc-Zeiten von 0,339 s und 0,330 s aufwiesen, gibt es keine Vergleichs-EKGs derselben Personen. Die Dosis der Hauptmedikation war 3 mg und 6 mg Risperidon. Begleitmedikamente, die den Plasmaspiegel von Risperidon beeinflussen könnten, nahmen die Patienten nicht ein, sodass im interindividuellen Vergleich unter doppelter Risperidondosis von 6 mg ein sogar etwas kürzerer QTc-Wert erreicht wurde.

Eine weitere Patientin (Nr. 57) erreichte in ihrem EKG die kurze QTc-Zeit von 0,357 s unter der Medikation von 6 mg Risperidon, 4 mg Biperiden, 15 mg Flupentixol und 200 mg Enalapril. Von dem Anticholinergikum Biperiden wird keine Beeinflussung der QTc-Länge erwartet. Flupentixol als niederpotentes Neuroleptikum verändert die QTc-Zeit eher in Richtung einer Verlängerung ebenso wie eine hyperkaliämische Stoffwechsellage, welche als Nebenwirkung durch den ACE-Hemmer Enalapril eintreten kann.

6.3.3. EKGs unter **Haloperidol**

6.3.3.1. Extrem lange QTc-Zeiten im **90. Perzentil** ($\geq 0,463$ s) in EKGs von Patienten unter **Haloperidol** und Begleitmedikation

In Tab. 4.4.3.3. sind die 9 Patienten und ihre EKGs unter Haloperidol mit den QTc-Zeiten im 90. Perzentil mit Vergleichs-EKGs genannt.

Eine Patientin (Nr.1) wurde bereits bei der Diskussion der QTc-Zeiten im 90. Perzentil unter Sertindol (Kap. 6.1.1.1.) erwähnt. Sowohl unter Sertindol, wie unter Haloperidol erreichte jeweils ein EKG mit seinem QTc-Wert das 90. Perzentil. Bei den Ableitungen der EKGs war die Frau 31 und 32 Jahre alt. Im EKG sind keine Auffälligkeiten angemerkt worden. Es liegt also der Schluss nahe, dass die Begründung für die QTc-Zeit-Verlängerungen in diesen Fällen intraindividuell bedingt sind und Einflussvariablen in unserer Erhebung nicht erfasst werden konnten.

Bei einer Patientin (Nr. 64) mit drei EKGs fällt eine große Diskrepanz der QTc-Zeiten auf. Der längste QTc-Wert von 0,479 s im 90. Perzentil ergab sich unter 25 mg Haloperidol. Unter 35 mg Haloperidol, lag die QTc-Zeit bei nur noch 0,410 s. Der QTc-Zeit-Wert des dritten EKGs liegt zwischen den beiden ersten bei 0,427 s. Zu dieser Zeit nahm die Patientin sogar 40 mg Haloperidol ein, sowie 50 mg Levomepromazin, einen CYP 2D6-Blocker, welcher den Plasmaspiegel von Haloperidol erhöht. Dieses Ergebnis spricht **gegen** die Hypothese, der Plasmaspiegel von Haloperidol beeinflusse die Länge der QTc-Zeit. Von den Medikamenten Biperiden und Lorazepam ist kein Einfluss auf die Länge der QTc-Zeit bekannt.

Die QTc-Zeit im EKG eines Patienten (Nr. 67) unter 20 mg Haloperidol und 100 mg Chlorprotixen ergab 0,477 s, im zweiten EKG unter nur 5 mg Haloperidol, 5 mg Flupentixol und 50 mg Chlorprotixen wurde eine QTc-Zeit von 0,406 s errechnet. In beiden EKGs waren Zeichen einer Hinterwandischämie sichtbar.

Von einem Patienten (Nr. 68) existieren zwei EKGs unter derselben Dosis von 30 mg Haloperidol. Die QTc-Zeiten dieser EKGs von einmal 0,443 s und einmal 0,471 s im 90. Perzentil sind jedoch sehr unterschiedlich lang. Die Begleitmedikation ist beide Male Biperiden und Lorazepam, von welchen keine Nebenwirkung am Herzen bekannt ist. Die Dosis Biperiden beim EKG mit der QTc-Länge von 0,471 s ist mit 15 mg allerdings sehr hoch. Durch eine starke anticholinerge Wirkung am Herzen würde jedoch eher eine Zunahme der Herzfrequenz erwartet, welche nicht als Risikofaktor für QTc-Zeit-Verlängerung gilt.

0,523 s dauerte die längste QTc-Zeit eines der fünf EKGs eines Patienten (Nr. 86) unter 15 mg Haloperidol. Es ist hier eine Sinustachykardie diagnostiziert worden. Da das Begleitmedikament Lithium, wenn überhaupt, dann keine Verlängerung der QTc-Zeit dieses Ausmaßes verursacht, kann die Begleitmedikation mit der Dosis von 1125 mg Lithium nicht für diese extreme QTc-Länge verantwortlich gemacht werden. Unter der gleichen Haloperidol-Dosis von 15 mg und 1350 mg Lithium betrug die QTc-Zeit in einem zweiten EKG (Nr. 156) dieses Patienten 0,395 s. Die übrigen drei EKGs liegen mit ihren QTc-Zeiten von 0,401 s, 0,415 s und 0,426 s eher im unteren bis mittleren Bereich. Der QTc-Wert von 0,401 s wird unter der Medikation von 30 mg Haloperidol, 50 mg Chlorprotixen und 900 mg Lithium erreicht. Ein etwas höherer QTc-Wert von 0,415 s ist unter 40 mg Haloperidol und 1125 mg Lithium zu verzeichnen gewesen. Ein QTc-Wert von 0,426 s wurde unter 10 mg Haloperidol und 450 mg Lithium gemessen. Die Höhe der Haloperidoldosierung scheint also auch intraindividuell nicht mit der Länge des QTc-Intervalls assoziiert zu sein.

Ein weiterer Vergleich zweier EKGs kann bei einem Patienten (Nr. 98) angestellt werden. Das EKG unter 30 mg Haloperidol erreichte eine im 90. Perzentil liegende QTc-Zeit von 0,464 s. Im Vergleichs-EKG unter nur 10 mg Haloperidol und der eher niedrigen Dosis von 100 mg Perazin wurde ein QTc-Zeit-Wert von nur 0,342 s gemessen, welcher damit sogar im 10. Perzentil der EKGs unter Haloperidol liegt. In diesem Beispiel könnte an eine dosisabhängige Komponente gedacht werden, wenn Haloperidol als ursächlich im Zusammenhang mit längerer bzw. kürzerer QTc-Zeit gesehen wird.

Ein letzter Vergleich innerhalb des 90. Perzentils kann zwischen drei EKGs einer Patientin (Nr.107) gezogen werden. Die längste QTc-Zeit von 0,482 s ergab sich unter 6 mg Haloperidol, 300 mg Doxepin und 900 mg Lithium. Bedeutend geringer fielen die QTc-Werte der beiden weiteren EKGs mit 0,409 s und 0,393 s aus. Sie wurden beide ausschließlich unter nur 3 mg Haloperidol abgeleitet. Diese Ergebnisse könnten nun auf einen Effekt der Haloperidol-Dosis oder eventuell auf das Lithium zurückzuführen sein. Möglicherweise spielt auch die Gabe der hohen Doxepindosen eine Rolle. Jeweils ein EKG unter Haloperidol im 90. Perzentil mit den QTc-Zeiten 0,535 s, 0,509 s und 0,495 s existiert von zwei Frauen und einem Mann (Nr. 60, 94 und 88) mit den Dosierungen 15 mg, 9 mg und 6 mg.

Einem dieser Patienten (Nr. 60) wurden keine enzymblockierenden oder anderweitig auf die QTc-Zeit einwirkenden Begleitmedikamente verabreicht.

Es kann bei diesen beiden Patienten kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Haloperidol-Dosis und dem QTc-Wert festgestellt werden.

Der QTc-Wert von 0,509 s wurde bei dem Patienten (Nr. 88) unter 6 mg Haloperidol und einer mittleren Promazindosierung von 100 mg/d erreicht, einem Neuroleptikum vom Phenothiazintyp, welches die Eigenschaft einer QTc-Zeit-Verlängerung besitzt und das deshalb an der QTc-Zeit-Verlängerung beteiligt sein könnte.

9 mg Haloperidol und die Gabe von 150 mg Perazin (auch niedrige Dosis) als Begleitmedikation hat die andere Patientin (Nr. 94) zur Zeit des EKGs der QTc-Zeit von 0,495 s eingenommen. Als Phenothiazin ist Perazin in der Lage, die QTc-Zeit zu verlängern. Im EKG ist vermerkt worden, dass die Patientin unter einer ausgeprägten Sinusarrhythmie mit fraglicher supraventrikulärer Extrasystole gelitten habe.

6.3.3.2. Weitere EKGs unter **Haloperidol** und Begleitmedikation mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit ($\geq 0,440$ s) **außerhalb des 90. Perzentils**

In Tab. 4.4.3.4. sind die sieben Frauen und vier Männer dieser Rubrik aufgelistet.

Ein Patient (Nr. 6) erreichte unter 20 (hoch!) mg Haloperidol als Hauptmedikation und 100 mg Chlorprotixen (Thioxanthen), einem für die QTc-Verlängerung in geringer Weise relevanten Begleitmedikament in einem EKG (Nr. 15) den QTc-Wert von 0,450 s. Unter der mittleren Dosis von 16 mg Sertindol lag in einem weiteren EKG (Nr. 16) der QTc-Wert mit 0,431 s im Normalbereich.

Führt man in diesem Fall die Länge der QTc-Zeit auf den Einfluss der Hauptmedikamente Haloperidol und Sertindol zurück, so kann gesagt werden, dass Haloperidol eine größere QTc-Zeit-Verlängerung bewirkt, als Sertindol.

Von einem Patienten (Nr. 29) können vier EKGs unter Haloperidol oder Risperidon mit ihren QTc-Zeiten verglichen werden. Die Begleitmedikation ist in allen Fällen für eine QTc-Verlängerung nicht ausschlaggebend. Die pathologische QTc-Zeit von 0,451 s wurde im EKG Nr. 65 unter 40 mg Haloperidol erreicht. Zwei weitere ca. zwei Jahre zuvor abgeleitete EKGs hatten die im ähnlichen Bereich liegenden QTc-Zeiten von 0,424 s unter 30 mg Haloperidol (EKG-Nr. 63) und den QTc-Wert von 0,429 s unter 20 mg Haloperidol. Dieses Ergebnis zeigt keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen QTc-Zeit und Haloperidol. Das EKG unter 5 mg Risperidon lag mit der QTc-Zeit von 0,434 s im Normbereich.

Zwei EKGs einer weiteren Frau (Nr. 39) können verglichen werden. 6 mg Risperidon hat die Patientin eingenommen, als das EKG abgeleitet wurde, in welchem der als normal geltende QTc-Wert von 0,416 s erreicht wurde. Unter 8 mg Haloperidol maß die QTc-Zeit 0,451 s und lag damit im pathologischen Bereich. Die Begleitmedikation von 8 mg Biperiden ist die QTc-Zeit betreffend ohne Bedeutung. Im interindividuellen Vergleich ist bemerkenswert, dass o.g. Patient (Nr. 29) mit einem seiner EKGs (Nr. 65)

unter der hohen Dosis von 40 mg Haloperidol denselben QTc-Wert von 0,451 s erreicht. Wieder wurde unter Haloperidol eine längere QTc-Zeit gemessen, als unter Risperidon. Der QTc-Wert im EKG der nächsten Patientin (Nr. 65) lag unter 32 mg Haloperidol bei 0,444 s. Außer einem vielleicht geringen die QTc-Zeit verlängernden Einfluss von 1072 mg Lithium muss die Begleitmedikation nicht besonders berücksichtigt werden.

Unter der mittleren Dosis von 40 mg Haloperidol und 2,5 mg Lorazepam, welches für die QTc-Länge vermutlich nicht relevant ist, kam eine weitere Patientin (Nr. 69) in ihrem EKG (Nr. 130) auf den pathologischen QTc-Wert von 0,445 s.

In einem grenzwertigen EKG (Nr. 131) mit leicht gesenkter ST-Strecke und einer T-Welle im isoelektrischen Bereich erlangte eine Frau (Pat. Nr. 70) den pathologischen QTc-Wert von 0,454 s unter 2 mg Haloperidol und 7,5 mg Zopiclon.

Ein Zusammenhang zwischen der QTc-Zeit und einem Medikamenten-Plasmaspiegel kann aus den oben aufgeführten Beispielen nicht eindeutig abgeleitet werden.

Des weiteren gibt es vier EKGs eines Patienten (Nr. 85) unter der Hauptmedikation von Haloperidol. Die kürzeste im 10. Perzentil liegende QTc-Zeit dieses Patienten von 0,319 s in einem EKG (Nr. 152) wurde unter 15 mg Haloperidol und der Begleitmedikation von 200 mg Clozapin erreicht. Zwei EKGs mit den gleichen etwas höher liegenden QTc-Zeiten von 0,399 s wurden unter verschiedenen Haloperidoldosen abgeleitet, einmal 10 mg und einmal 20 mg. Mit 10 mg Haloperidol wurde auch das Antidepressivum Mirtazepam (20 mg) und das Neuroleptikum Clozapin (400 mg) gegeben. Im zweiten EKG (Nr. 153) mit der etwas höheren Dosis von 20 mg Haloperidol wurden nur 25 mg Clozapin dazu gegeben. Unter der höchsten Haloperidol-Dosis dieses Patienten von 25 mg und keiner Begleitmedikation kam der längste und pathologische QTc-Wert von 0,445 s (EKG-Nr. 154) zustande. Dieses EKG wurde als fraglich pathologisch mit unspezifischen ERBS und Linksherzhypertrophie befundet. Vom selben Patienten existiert also ein EKG mit einem QTc-Wert im 10. Perzentil sowie ein EKG mit einem pathologisch verlängerten QTc-Zeit unter nur 10

mg Unterschied in der Haloperidol-Dosierung und zusätzlich 200 mg Clozapin im EKG mit der kürzeren QTc-Zeit.

Eine einfache Beziehung der QTc-Zeit zu den Haloperidoldosen lässt sich wiederum ausschließen.

Vom nächsten Patienten (Nr. 87) stehen drei EKGs unter der Hauptmedikation Haloperidol zum Vergleich. Mit 0,408 s liegt ein EKG (Nr. 160) unter 30 mg Haloperidol im Normalbereich. Während dieser EKG-Ableitung wurden vom Patienten auch 50 mg Metoprolol eingenommen. In den anderen beiden EKGs ergaben sich pathologisch verlängerte QTc-Werte von 0,442 s unter 50 mg Haloperidol sowie von 0,457 s unter 20 mg Haloperidol und 20 mg Prometazin, einem Phenothiazin.

Ein weiteres EKG (Nr. 179) mit dem pathologischen QTc-Wert von 0,458 s existiert von einer Frau (Pat. Nr. 100). Die Hauptmedikation bestand aus nur 5 mg Haloperidol sowie einer für die QTc-Zeit relevanten Begleitmedikation von 200 mg Perazin, einem Phenothiazin, und 450 mg Lithium.

Sehr geeignet zum Vergleich sind drei EKGs (Nr. 189 - 191) der nächsten Patientin (Nr. 108) wegen identischer Dosen des Hauptmedikaments Haloperidol von 20 mg und nahezu identischer Dosen der jedoch für die QTc-Zeit-Verlängerung nicht relevanten Begleitmedikation. Es resultierten die drei unterschiedlichen QTc-Werte 0,453 s, 0,431 s und 0,415 s.

Die letzte Patientin (Nr. 111) dieser Gruppe von Individuen mit verlängerten QTc-Werten außerhalb des 90. Perzentils stellt ebenfalls drei EKGs zum Vergleich zur Verfügung. Die Begleitmedikation kann wiederum als nicht relevant betrachtet werden. Unter der geringsten Dosis von 15 mg Haloperidol wird der längste und im pathologischen Bereich liegende QTc-Wert von 0,450 s (EKG-Nr. 194) gemessen. Die beiden anderen QTc-Zeiten unter der um einiges höheren Dosis von jeweils 40 mg Haloperidol dauern 0,421 s (EKG-Nr. 196) und 0,408 s (EKG-Nr. 195).

Schlussfolgernd aus den dargestellten Fällen kann die Annahme einer dosisabhängigen Beziehung zwischen Haloperidol und QTc-Zeit auch intraindividuell verworfen werden. Auch wenn keine Haloperidolkonzentrationen bestimmt wurden, ist angesichts der intraindividuellen Vergleiche auch ein Zusammenhang zur Plasmakonzentration der Medikation als sehr gering einzuschätzen (es besteht eine lineare Dosis - Konzentrationsbeziehung), wobei weitere hier nicht erfasste Einflussgrößen als wohl erheblich relevanter angenommen werden müssen.

6.3.3.3. Extrem kurze QTc-Zeiten im **10. Perzentil** ($\leq 0,378$ s) in EKGs von Patienten unter **Haloperidol** und Begleitmedikation

In Tab. 4.4.3.5. sind die zwölf Patienten mit QTc-Zeiten im 10. Perzentil in EKGs unter Haloperidol mit Vergleichs-EKGs genannt.

Der zuerst genannte Patient (Nr. 23) wird im Kap. 6.1.2.2. diskutiert, da das EKG unter Risperidon eine pathologisch verlängerte QT-Zeit aufweist.

Bei einer Patientin (Nr. 37), von der die Werte aus 4 EKGs aufgenommen worden sind, verhalten sich die Längen der QTc-Zeiten in je zwei EKGs unter den Hauptmedikamenten Risperidon und Haloperidol in umgekehrter Weise, als dies im Vergleich der Mittelwerte der Gesamtgruppe der Fall ist, d.h. die QTc-Werte unter Haloperidol sind kürzer als die unter Risperidon. Es ist sogar so, dass ein Wert mit 0,367 s unter 1 mg Haloperidol und 125 mg Maprotilin, 20 mg Citalopram und 3,75 mg Zopiclon im 10. Perzentil liegt, während der QTc-Wert von 0,492 s, unter 6 mg Risperidon, 75 mg Maprotilin und 225 mg Clomipramin abgenommen, im 90. Perzentil liegt. Ein weiterer intraindividueller Vergleich bei einer Patientin (Nr. 45) zeigt kaum einen Unterschied in den QTc-Zeiten zweier EKGs unter einmal 6 mg Risperidon und 100 mg Clozapin (EKG-Nr. 93) und zum anderen 5 mg Haloperidol (EKG-Nr. 94). Da es aber nicht möglich ist, die Potenz der Nebenwirkungen dieser Medikamente zu vergleichen, können Haloperidol, Risperidon und Clozapin diesbezüglich nicht in

befriedigender Weise gegenübergestellt werden. Im EKG mit der verkürzten QTc-Zeit unter Risperidon ist eine Sinustachykardie vermerkt worden.

Während der Ableitungen dreier EKGs hat die Patientin (Nr. 49) nur unter dem Einfluss von Hauptmedikation gestanden. Das erste EKG (Nr. 99) wurde unter 34 mg Haloperidol abgeleitet und ergab einen QTc-Zeit-Wert von 0,378 s im 10. Perzentil. Nur 10 mg Haloperidol hat die Patientin eingenommen, als das zweite EKG (Nr. 98) mit dem längeren QTc-Zeit-Wert von 0,426 s abgeleitet worden ist.

Dieses Ergebnis **widerspricht** der Plasmakonzentrationshypothese. Das dritte EKG (Nr. 100) unter 2 mg Risperidon liegt mit einem QTc-Wert von 0,394 s zwischen den beiden EKGs unter Haloperidol.

Von einer weiteren Patientin (Nr. 75) existieren vier EKGs unter der Hauptmedikation Haloperidol. Die Dosierung der Hauptmedikamente betreffend, kann **kein** Zusammenhang mit der QTc-Zeit erkannt werden, denn der QTc-Wert des EKG-Nr. 137 (0,418 s) unter 10 mg Haloperidol liegt höher, als der QTc-Wert des EKGs mit der Nr. 139 unter 40 mg Haloperidol (0,407 s). Jeweils 25 mg Haloperidol erhielt der Patient während der beiden EKGs (Nr. 136 und Nr. 138), deren QTc-Zeiten mit 0,359 s und 0,313 s im 10. Perzentil liegen. Das EKG mit der Nr. 137 enthält die Bemerkung Sinustachykardie und auf dem EKG der Nr. 138 ist Sinusbradykardie vermerkt. Bei Berücksichtigung der Begleitmedikation sieht man im Vergleich der EKGs Nr. 137 und Nr. 138 bei gleicher neuroleptischer Begleitmedikation von 150 mg Clozapin, jedoch dem Unterschied von 10 mg zu 25 mg Haloperidol eine kürzere QTc-Zeit im EKG mit der Nr. 138 unter 15 mg mehr Haloperidol. Das EKG Nr. 139 mit dem nur zweithöchsten QTc-Zeit-Wert dieses Patienten von 0,407 s erreicht diesen Wert unter der individuellen Höchstdosis von 40 mg Haloperidol sowie der weiteren neuroleptischen Medikation von 200 mg Chlorprotixen und 150 mg Clozapin.

Diese Ergebnisse sprechen **gegen** die Plasmakonzentrationshypothese.

Ein Patient (Nr. 77) erhielt neben seiner Hauptmedikation von 5 mg Haloperidol auch u.a. 600 mg Carbamazepin. Wegen seiner Eigenschaft als Enzyminduktor könnte die kurze, im 10. Perzentil liegende QTc-Zeit auf dieses Medikament zurückzuführen sein.

Ein weiterer Patient (Nr. 85) mit einem QTc-Wert im 10. Perzentil wird im Kapitel 6.1.3.2. diskutiert, da in seinen EKGs auch ein verlängerter QTc-Wert im pathologischen Bereich aufgetreten ist.

Der letzte intraindividuelle Vergleich kann bei einem Mann (Nr. 98) unternommen werden, dessen QTc-Zeit in einem EKG (Nr. 176) unter 10 mg Haloperidol sowie 100 mg Perazin als Begleitmedikation 0,342 s beträgt und unter der dreifachen Dosis von 30 mg Haloperidol 0,464 s.

Ohne Vergleichs-EKGs lagen noch zwei Frauen (Nr. 71 und Nr. 93) und zwei Männer (Nr. 80 und Nr. 95) mit ihren kurzen QTc-Zeiten im 10. Perzentil.

Die eher niedrige bis mittlere Dosierungsmenge von 20 mg Haloperidol war die Medikation im EKG Nr. 132 mit dem QTc-Wert von 0,378 s einer der beiden Patientinnen (Nr. 71). In ihrem EKG war vermerkt, dass eine Sinusbradykardie mit AV-Dissoziationen vorlag, zwischen welche Knotenersatzrhythmen eingestreut waren. Diese Ausgangslage des Herzens könnte als Risikofaktor eingestuft werden. Trotzdem findet man keine verlängerte QTc-Zeit vor.

Die zweite Patientin (Nr. 93) erreichte unter 5 mg Haloperidol in ihrem EKG den besonders kurzen QTc-Wert von 0,289 s. Es sind aus dieser Zeit keine Elektrolytwerte zu erheben gewesen. Im EKG-Befund sind keine pathologischen Zeichen berichtet. Es kann die Frage gestellt werden, ob das hohe Alter von 77 Jahren in irgendeinem - noch unbekanntem - Zusammenhang steht.

Unter 5 mg Haloperidol und 10 mg Chlorprotixen errechnete sich im EKG Nr. 145 eines der beiden männlichen Patienten (Nr. 80) ein QTc-Wert von 0,378 s. Der QTc-Wert von 0,324 s war das Ergebnis im EKG des vierten Patienten (Nr. 95) unter 15 mg

Haloperidol und 450 mg Clozapin. Enzyminduzierende Medikamente wurden diesen Personen nicht verabreicht.

Abschließend kann man sagen, dass mehr Daten dafür sprechen, dass die Serumkonzentrationen der Medikation im einzelnen Individuum keine direkte Wirkung auf die QTc-Länge haben. Allerdings müsste man Serumkonzentrationen direkt erfassen und zusammen mit der QTc-Zeit **prospektiv** untersuchen, um letztlich diese Frage mit großer Sicherheit zu klären. Unsere Ergebnisse sprechen allerdings sehr viel stärker für andere, nicht konzentrationsabhängige Medikamenteneffekte. Es wäre dann auch möglich, die Elektrolytkonzentrationen zeitgleich zu erheben und so viel besser zu kontrollieren. Für Rückschlüsse auf die Wirkung der einzelnen Begleitmedikamente auf die QTc-Zeiten wäre es auch günstig, diese in genügendem zeitlichen Abstand und einzeln hinzugeben, was im klinischen Alltag allerdings häufig nicht möglich ist.

7. Zusammenfassung

Ende November 1998 nahm die Fa. Promonta/Lundbeck ihr Medikament Serdolect[®] (Sertindol) nach ca. 18 Monaten wieder vom Markt, da kardiale Nebenwirkungen mit Todesfolge aufgetreten waren. Es wurde angenommen, dass eine Verlängerung der QTc-Zeit durch Serdolect[®] zu einer Tachykardie „Torsade de Pointes“ geführt hat, welche dann den Tod einiger Patienten bewirkt hat.

Aus diesem Anlaß wurden in vorliegender Arbeit rückwirkend EKGs aus Krankenakten von Patienten, welche zu dieser Zeit Sertindol erhalten hatten, bezüglich des Parameters **QTc-Zeit** untersucht. Die Ergebnisse wurden mit QTc-Zeiten in EKGs unter einem weiteren atypischen Neuroleptikum, Risperidon, sowie unter dem klassischen Neuroleptikum Haloperidol verglichen.

Die Patienten stammten aus zwei Kliniken, der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen und dem Vinzenz von Paul Hospital in Rottweil.

Es interessierte die Frage, ob sich unter **klinischen** Verhältnissen die QTc-Zeiten in EKGs unter diesen drei Neuroleptika signifikant unterschieden und ob die Dosierungsmenge, das Geschlecht der Probanden, ihr Alter oder möglicherweise ein Interaktionseffekt zwischen einem Neuroleptikum und einem der Parameter Dosierungsmenge, Geschlecht oder Alter für die QTc-Zeit-Verlängerung verantwortlich ist.

Das Butyrophenon Haloperidol gehört zu der Gruppe der klassischen hochpotenten Neuroleptika, welche v.a. am Dopamin-D2-Rezeptor angreifen und im Vergleich zu niederpotenten Neuroleptika eine starke antipsychotische Wirkung sowie stärkere extrapyramidale Nebenwirkungen haben.

Die Zuordnung eines Neuroleptikums zur Gruppe der atypischen Neuroleptika erfolgt über ihre klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit und insbesondere das Fehlen von

extrapyramidal-motorischen Störungen sowie nach neuroendokrinen Effekten und ihrem Rezeptorbindungsverhalten. Hierher gehören Risperidon und Sertindol.

Insgesamt wurden die Daten von 111 Personen, 52 Frauen und 59 Männern, aus Krankenakten entnommen. Die Anzahl der EKGs unter Sertindol für beide Geschlechter betrug 30 (dabei von Frauen: 13 EKGs), unter Risperidon wurden 49 EKGs abgeleitet (dabei von Frauen: 23 EKGs) und unter Haloperidol waren es 110 EKGs (dabei von Frauen: 46 EKGs), in welchen die QTc-Zeit über das Ausmessen der QT-Strecke von Hand mit Hilfe der Bazett-Formel errechnet werden konnte. Insgesamt sind dies 189 EKGs, die ausgewertet werden konnten.

An Parametern wurden die täglichen Dosierungsmengen der drei interessierenden Neuroleptika Risperidon, Sertindol und Haloperidol und aller Begleitmedikamente sowie die zeitlich am nächsten liegenden Kalium- und Kalzium-Werte aufgenommen.

Als Ergebnis mittels statistischer Auswertung zeigt das arithmetische Mittel der QTc-Zeit mit 0,421 s unter Sertindol den längsten Wert. 0,415 s werden als zweitlängster Wert unter Haloperidol erreicht und unter Risperidon ergibt sich der kürzeste QTc-Wert von 0,409 s.

Betrachtet man die Geschlechter getrennt, so erhält man als Ergebnis bei Frauen in derselben Reihenfolge mit durchschnittlich 0,437 s die längste QTc-Zeit unter Sertindol. Die zweitlängste QTc-Zeit erreicht Haloperidol mit einem QTc-Wert von 0,422 s. Der QTc-Wert unter Risperidon beträgt 0,403 s.

Bei Männern ergibt sich die längste durchschnittliche QTc-Zeit unter Risperidon mit 0,415 s gefolgt von dem Wert 0,410 s unter Sertindol und 0,409 s unter Haloperidol als kürzestem QTc-Wert.

Sowohl die Werte des **arithmetischen Mittels** der QTc-Zeit unter den Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol, als auch der **angepassten**, d.h. nach Alter und

Geschlecht korrigierten Werte der QTc-Zeit, liegen im **Normbereich**, welcher im deutschen Sprachraum mit 0,440 s als oberem Grenzwert festgelegt ist.

Mit Hilfe der Varianz-Analyse als statistischem Verfahren ergab sich im Vergleich der QTc-Zeiten der Neuroleptika Sertindol, Haloperidol und Risperidon, dass sich die QTc-Länge nur hinsichtlich der **Interaktion von Neuroleptika mit dem Geschlecht** signifikant unterscheidet. Interaktionseffekt bedeutet hier, dass die durchschnittliche QTc-Zeit der Neuroleptika Haloperidol und Sertindol bei **Frauen** länger ist, als bei Männern, dieses Ergebnis bei Risperidon jedoch umgekehrt ist. Unter Risperidon ergibt sich nämlich eine durchschnittlich längere QTc-Zeit für **Männer**, als bei Frauen.

Weder lediglich hinsichtlich des Geschlechts, **noch** des Alters, der Dosis oder des Neuroleptikums als solches konnte eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit ausgemacht werden.

Auch die Untersuchung der **Interaktion** zwischen Neuroleptika und Alter ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der QTc-Länge, d.h. die QTc-Längen-Werte sind in den EKGs unter den drei Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol bei verschiedenem Alter **nicht** signifikant unterschiedlich.

Die enormen intra- wie interindividuell festgestellten Schwankungen der QTc-Zeiten, die gemessen worden sind, lassen sich statistisch mit Hilfe der Varianz-Analyse der QTc-Mittelwerte weder mit dem Alter oder dem Geschlecht, noch mit der Tagesdosismenge oder dem Neuroleptikum erklären. Deshalb ergibt sich die Vermutung, dass die QTc-Zeit-Unterschiede **im jeweiligen Individuum** begründet liegen.

Einzelne Individuen können mit Hilfe statistischer Tests jedoch nicht verglichen werden. Es ist allerdings möglich, einzelne EKGs entweder derselben Person oder interindividuell von verschiedenen Probanden unter bestimmten Gesichtspunkten einander gegenüberzustellen.

Eine verlängerte QT-Strecke im EKG, d.h. üblicherweise eine nach der Frequenz korrigierte (corrected) QTc-Zeit, ist ein stellvertretendes Zeichen für Kardiotoxizität. Es ist Gegenstand der Diskussion, in wie weit die QTc-Zeit als Marker benutzt werden kann, um die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien am Herzen mit plötzlichem Herztod als eventueller Folge und damit die Gefährlichkeit mancher Medikamente oder Stoffwechselsituationen bei Elektrolytverschiebungen einschätzen zu können.

In vorliegender Arbeit wurden verschiedene Risikofaktoren als Ursachen für die QT-Zeit-Verlängerung mit der möglichen Folge einer Kammertachykardie „Torsade de Pointes“ diskutiert. Neben Faktoren, die das Individuum z.B. in Form von angeborenen oder erworbenen Krankheiten mitbringt, gilt dies besonders für Medikamente, wie Antiarrhythmika Klasse Ia und III, verschiedene Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika und Antibiotika, die über den Weg pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Interaktionen, wie die Enzymhemmung, in der Lage sind, solche QTc-Zeit-Verlängerungen auszulösen.

Unter der Hypothese, dass die Länge der QTc-Zeit mit der jeweiligen Serumkonzentration der Neuroleptika Sertindol, Risperidon und Haloperidol sowie o.g. dafür relevanter Begleitmedikamente korreliert, wurden die einzelnen EKGs der 10. und 90. Perzentile diskutiert.

Da auch Elektrolytverschiebungen Veränderungen am Herzen bewirken können, wurde versucht, die Kaliumwerte zu beurteilen, sofern sie bekannt waren. Ein Zusammenhang dieser Elektrolytwerte mit der QTc-Zeit-Verlängerung konnte jedoch nicht erkannt werden.

Schlussfolgernd kann aus den dargestellten Fällen die Hypothese einer allein dosisabhängigen Beziehung zwischen den jeweiligen Medikamenten Sertindol, Risperidon, Haloperidol oder von Begleitmedikamenten und einer signifikanten QTc-Zeit-Verlängerung nicht gehalten werden. Auch eine feste Reihenfolge der QTc-Werte entsprechend der errechneten Mittelwerte kann im Einzelfall nicht beobachtet werden.

Um einen Zusammenhang der Todesfälle mit der QTc-Zeit-Verlängerung mit größtmöglicher Sicherheit zu klären, müssten allerdings in einer **prospektiven** Studie die Serumkonzentrationen der interessierenden Medikamente aufgenommen werden, sowie zeitgleich mit dem entsprechenden EKG die Elektrolytkonzentrationen von Kalium, Kalzium und Magnesium erfasst werden.

Unsere Ergebnisse sprechen am ehesten für eine Kombination aus konzentrationsabhängigen Medikamenteneffekten, wie sie Rampe et al. 1998 z.B. für Sertindol festgestellt haben, sowie aus für uns (noch) unbekanntem, im jeweiligen Individuum liegenden Effekten.

Für Rückschlüsse auf die Wirkung der einzelnen Haupt- und Begleitmedikamente auf die QTc-Zeiten wäre es auch günstig, zunächst die biologische Variabilität der QTc-Zeiten der einzelnen Individuen zu erheben, ein wie oben (s. 6.1.) ausgeführt schwieriges Unterfangen, um auf dieser Basis die notwendigen Medikamente in genügendem zeitlichen Abstand und einzeln dazuzugeben. Dies ist im klinischen Alltag allerdings häufig nicht möglich und wäre auch nicht verantwortbar.

Literaturverzeichnis

- 1 Alderton, H. R. (1995)
Tricyclic medication in children and the QT-interval: case-report and discussion
Can J Psychiatry 40: 325-329
- 2 Baker, B., Dorian, P., Sandor, P., Shapiro, C., Schell, C., Mitchell, J. Irvine, M. J., (1997)
Elektrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder
J Clin Psychopharmacol 17: 15-21
- 3 Barnett, A. A. (1996)
Safety concerns over antipsychotic drugs: sertindole [letter]
Lancet 348: 256
- 4 Basisbrochüre Serdolect (1997)
Promonta Lundbeck Arzneimittel GmbH & Co, Hamburg
- 5 Bazett, H. C. (1920)
An Analysis of time relations of electrocardiograms
Heart 7: 353-370
- 6 Benhorin, J., Merri, M., Alberti, M., Locati, E., Moss, A. J., Hall, W. J., Cui, L. (1990)
Long QT Syndrome, New Electrocardiographic Characteristics
Circulation 82: 521-527
- 7 Benkert, O., Hippus, H. (1996)
Psychiatrische Pharmakotherapie
6. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- 8 Bigger, J. T., Giardina, E. G., Perel J. M., Kantor S. J., Glassman, A. H. (1997)
Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride
N Engl J Med 296: 206-8
- 9 Bjerkenstedt, L., Eneroth, P., Härnryd, C., Sedvall, G. (1977)
Effects of melperone and thiothixene on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma of psychotic women
Arch Psychiat Nervenkr 224: 281-293
- 10 Browne, K. F., Prystowsky, E., Heger, J. J., Chilson, D. A., Zipes, D. P. (1983)
Prolongation of the Q-T Intervall in Man During Sleep
Am J Cardiol 52: 55-59
- 11 Carlsson, A. (1978)
Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia
Am J Psychiatry 135: 164-173
- 12 Carlsson, A., Lindquist, M. (1963)
Effect of Chlorpromazin or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain
Acta Pharmacol Toxicol 20: 140-144
- 13 Daleau, P., Lessard, E., Groleau M. F., Turgeon, J. (1995)
Erythromycin blocks the rapid component of the delayed rectifier potassium current and lengthens repolarization of guinea pig ventricular myocytes
Circulation 91: 3010-3016
- 14 De Ponti, F., Poluzzi, E., Montanaro, N. (2000)

- QT-Intervall prolongation by non-cardial drugs: lessons to be learned from recent experience
Eur J Clin Pharmacol 56: 1-18
- 15** Drici, M. D., Barhanin, J. (2000)
Cardiac K⁺-Channels and drug-acquired long QT-Syndrome
Therapie 55: 185-93
- 16** Drici, M.-D., Wang, W. X., Liu, X. K., Woosley, R. L., Flockhart, D. A. (1998)
Prolongation of QT Interval in Isolated Feline Hearts by Antipsychotic Drugs
J Clin Psychopharmacol 18: 477-480
- 17** Drici, M. D., Wang, W. X., Woosley, R. R. (1996)
Comparison of risperidone, olanzapine and sertindole on QT intervall in isolated Feline hearts
Am Coll Neuropsychopharmacol sci abstract book 35: 265
- 18** Drolet, B., Vincent, F., Rail, J., Chaine, M., Deschenes, D., Nadeau, S., Khalifa, M., Hamelin, B. A., Turgeon, I. (1999)
Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current
J Pharmacol Exp Ther 288: 1261-68
- 19** Dumaine, R., Roy, M. L., Brown, A. M. (1998)
Blockade of HERG and Kv 1,5 by ketoconazol
J Pharmacol Exp Ther 286: 727-735
- 20** Fachinformation Haldol[®] (1996) Fa. JANSSEN GmbH Neuss
- 21** Fachinformation Risperdal[®] (1998) Fa. JANSSEN-CILAG GmbH Neuss
- 22** Fachinformation Serdolect[®] (1997)
Promonta Lundbeck Arzneimittel GmbH & Co Hamburg
- 23** Fritze, J. und Bandelow, B. (1998)
The QT interval and the atypical antipsychotic, sertindole
Int J Psychiatry Clin Pract 2: 265-273
- 24** Garson, A., Jr. (1993)
How to Measure the QT-Intervall - What Is Normal?
Am J Cardiol 72: 14B-16B
- 25** Gaus, W., Hingst, V., Mattern, R., Reinhardt, G., Seidel, H.-J., Sonntag, H.-G. (1999)
Ökologisches Stoffgebiet
Hippokrates in Thieme, Stuttgart
- 26** Gelenberg, A. J., Doller, J. C. (1979)
Clozapine versus Chlorpromazine for the treatment of schizophrenia. Preliminary results from a double-blind study
J Clin Psychiatry 238-240
- 27** Glassman, A. H., Prend'homme, X. A. (1993)
Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants.
J Clin Psychiatry 54 Suppl: 16-22
- 28** Glassman, A. H., Roose, S. P. (1994)
Risk of antidepressants in elderly: tricyclic antidepressants and antiarrhythmia – revising risks.
Gerontology 40 Suppl 1: 15-20
- 29** Härnryd, C., Bjerkenstedt, L., Gullberg, B. (1989)
A clinical comparison of melperone and placebo in schizophrenic women on a

- milieu therapeutic ward
Acta Psychiatr Scand 82 Suppl. 352: 40-47
- 30 Hyttel, J., Arnt, J., Costall, B., Domeney, A., Dragsted, N., Lembol, H. L., Meier, E., Naylor, R. J., Nowak, G., Sanchez, C., Skarsfeld, T. (1992) (b)
Pharmacological profile of the atypical neuroleptic sertindole.
Clin Neuropharmacol 15: 267A-8A
- 31 Hyttel, J., Nielsen, J. B., Nowak, G. (1992) (a)
The acute effect of sertindole on brain 5-HT₂, D₂ and alpha 1 receptors (ex vivo radio receptor binding studies)
J Neural Transm Gen Sect 89: 61-9
- 32 Heinecker, R., Gonska, B. D. (1992)
EKG in Praxis und Klinik,
13. Aufl., Thieme Stuttgart, New York
- 33 Jervell, A., Lange-Nielsen, F. (1957)
Congenital Deaf-Mutism, Functional Heart Disease With Prolongation Of The Q- T Interval, And Sudden Death
Am Heart J 54: 59-68
- 34 Kammen van, D. P., KcEvoy, J. P., Targum, S. D., Kardatzke, D., Sebree, T. B., Sertindole Study Group (1996)
A randomized, controlled, dose - ranged trial of sertindole in patients with Schizophrenia
Psychopharmacology 124: 168-175
- 35 Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. Meltzer and the clozaril collaborative study group (1988)
Clozapine for the treatment of resistant schizophrenic
Arch Gen Psychiatry 45: 789-796
- 36 Kay, G. N., Plumb, V. J., Arciniegas, J. C., Henthorn, R. W., Waldo, A. L. (1983) Torsades de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients.
J Am Coll Cardiol 2: 806-817
- 37 Klages, U., Hippus, H., Müller-Spahn, F. (1993)
Atypische Neuroleptika, Pharmakologie und klinische Bedeutung
Sonderdruck Fortschr. Neurol. Psychiat. 61: 390-398
Thieme, Stuttgart, New York
- 38 Klinge, Rainer (1997)
Das Elektrokardiogramm
Thieme, Stuttgart, New York
- 39 Knight, B. P., Pelosi, F., Michaud G. F., Strickberger, S. A., Morady, F. (1999)
Clinical consequences of electrocardiographic artifact mimicking ventricular Tachycardia
N Engl J Med 341: 1270-1274
- 40 Leysen, J. E., Janssen, P., Gommeren, W., Wynants, J., Pauwels, P. J., Janssen, P. A. J. (1992)
In vitro and in vivo binding and effects on monoamine turnover in rat brain regions of the novel antipsychotics risperidone and ocaperidone
Mol Pharmacol 41: 494-508
- 41 Meltzer, H. Y., Matsubara, S., Lee, J. (1989)
The ratios of serotonin and dopamine affinities differentiate atypical and typical

- antipsychotic drugs
Psychopharmacol Bull 25: 390-392
- 42 Moertl, D., Heiden, A., Porenta, G., Kasper, S. (1998)
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei Neuroleptika-Therapie,
Psychopharmakotherapie 5: 109-114
- 43 Morganroth, J., Brozovich, F.-V., McDonald, J.-T., Jakobs, R.-A. (1991)
Variability of the QT Measurement in Healthy Men, with Implications for
Selection of an Abnormal QT Value to predict Drug Toxicity and Proarrhythmia.
Am J Cardiol 67: 774-776
- 44 Müller-Spahn, F. (1992)
The international risperidone research-group: Risperidone in the treatment of
chronic schizophrenic patients: An international double-blind parallel-group
study versus haloperidol. Proceedings of the 18th CINP Congress,
Clin Neuropharm 15, Suppl. 1 (Pt A): 90A-91A
- 45 Moss, Arthur J. (1993)
Measurement of the QT interval and the Risk Associated with QTc Interval
Prolongation: A Review
Am J Cardiol 72: 23B-25B
- 46 Pfreundschuh, M., Schölmerich, J. (2000)
Pathophysiologie Pathobiologie
Urban & Fischer, München, Jena
- 47 Rampe, D., Roy, M.-L., Dennis, A., Brown, A. M. (1997)
A Mechanism for the proarrhythmic effects of cisapride (Propulsid[®]):
High affinity blockade of the human cardiac potassium channel HERG
FEBS Lett 417: 28-32
- 48 Rampe, D., Murawsky, K., Grau, J., Lewis, E. W. (1998)
The antipsychotic Agent Sertindole is a High Affinity Antagonist of the Human
Cardiac Potassium Channel HERG
J Pharmacol Exp Ther 286: 788-793
- 49 Ravin, D. S., Levenson, J. W. (1997)
Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy
Ann Pharmacother 31: 867-70
- 50 Reilly, J. G., Ayis, S. A., Ferrier, J. N., Jones, S. J., Thomas, S. H. L. (2000)
QT-Intervall abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients
Lancet 355: 1048-52
- 51 Richelson, E. (1996)
Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds
J Clin Psychiatry 57: 4-11
- 52 Roden, D. M. (1988)
Role of the Elektrokardiogram in Determining Elektrophysiologic End Points of
Drug Therapy
Am J Cardiol 62: 34H-38H
- 53 Rote Liste[®] 2000
Rote Liste[®] Service GmbH
Frankfurt/Main ECV Editio Cantor, Aulendorf/Württemberg
- 54 Saner, H. E., Lange, H. W., Pierach C. A., Aeppli, D. M. (1988)
Relation between serum digoxin concentration and the electrocardiogram
Clin Cardiol 11: 752-6

- 55 Seeman, P. (1990)
Atypical neuroleptics: Role of multiple receptors, endogenous dopamine and receptor linkage
Acta Psychiatr Scand 82, Suppl. 35: 14-20
- 56 Sedvall, G. (1989)
Approaches for finding new types of antipsychotic compounds
Acta Psychiatr Scand Suppl. 352: 16-23
- 57 Sheridan, D. J. (2000)
Drug-induced proarrhythmic effects: assessment of changes in QT interval
Br J Clin Pharmacol 50: 297-302
- 58 Skarsfeldt, T. (1992)
Elektrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurones in rats: acute and repeated treatment
Synapse 10: 25-33
- 59 Skarsfeldt, T., Perregaard, J. (1990)
Sertindole, a new neuroleptic with extreme selectivity on A10 versus A9 dopamine neurones in the rats
Eur J Pharmacol 182: 613-4
- 60 Suessbrich, H., Schonherr, R., Heinemann, S. H., Attali, B., Lang, F., Busch, A. E. (1997)
The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes
Br J Pharmacol 120: 968-74
- 61 Swanson, J. R., Jones, G. R., Krasselt, W., Denmark, L.N., Ratti, F. (1997)
Death of two subjects due to imipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms
J Forensic Sci 42: 335-9
- 62 Tamminga, C. A. (1997)
Sertindole, A New Antipsychotic Drug
Today's Therapeutic Trends 14: 267-281
- 63 Teschemacher, A. G., Seward, E. P., Hancox, J. C., Witchel, H. J. (1999)
Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline
Br J Pharmacol 128: 479-485
- 64 Upward, J. W., Edwards, J. G., Goldie A., Walter, D. G. (1988)
Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function
Br J Clin Pharmacol 26: 399-402
- 65 Valenzuela, C., Sanchez-Chapula, J., Delpon, E., Elizalde, A., Perez, O., Tamargo, J. (1994)
Imipramin blocks rapidly activating and delays slowly activating K⁺ current activation in guinea pig ventricular myocytes
Circ Res 74: 687-99
- 66 Welch, R., Chue, P. (2000)
Antipsychotic agents and QT changes
J Psychiatry Neurosci 25: 154-60
- 67 Wiley, J. F. II, Gelber, M. L., Henretig, F. M., Wiley, C. C., Sandhu, S., Loiselle, J. (1992)
Cardiotoxic effects of astemizole overdose in children

- J Pediatr 120: 799-802
- 68** Wong, D. F., Wagner, H. N., Tune, L. E., Dannals, R. F., Pearlson, G. D., Links, J. M., Tamminga, C. A., Broussolle, E. P., Ravert, H. T., Wilson, A. A., Toung, J. K., Malat, J., Williams, J. A., O'Tuama, L. A., Snyder, S. H., Kuhar, M. J., Gjedde, A. (1986)
Positron emission tomography reveals elevated D2-dopamine receptors in drug-naive schizophrenics
Science 234: 1558-1563
- 69** Yap, Y. G., Camm, J. (2000)
Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs
Br Med J 320: 1158-1159
- 70** Zimbroff, D. L., Kane, J. M., Tamminga, C. A., Daniel, D. G., Randall J., Mack, B. S., Wozniak, P. J., Terri B. Sebree, B. S., Wallin, B. A., Kashkin, K. B. and the Sertindole Study Group (1997)
Controlled Dose-Response Study of Sertindole and Haloperidol in the treatment of Schizophrenia
Am J Psychiatry 154: 782-791

Danksagung

Frau PD Dr. Ines Gaertner möchte ich ganz herzlich für die hilfreiche, mich in allen Fragen unterstützende und beratende Betreuung bedanken.

Für seine bereichernden Vorschläge möchte ich Herrn Prof. Dr. Hans-Jörg Gaertner danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Luft für wertvolle Hinweise.

Herrn Dr. Reinhard Vonthein möchte ich für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie bei mathematischen Fragen danken.

Frau Eva Erny bin ich außerordentlich dankbar, dass sie mir mit ihren Computerkenntnissen jederzeit hilfreich zur Seite stand.

Außerdem gilt mein Dank bei der Suche nach Probandennamen Herrn Dr. Gerhard Eschweiler aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen und Herrn Dr. Walter Stark aus dem Vinzenz von Paul Hospital, Rottweil.