



Technische Universität München

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen

Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München

Chefarzt: apl. Prof. Dr. Patrick Friederich

Perioperative Bedeutung von Veränderungen des QT-Intervalls bei Patienten in Allgemeinanästhesie

Thomas Krönauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Patrick Friederich
2. Univ.-Prof. Dr. Eberhard Kochs

Die Dissertation wurde am 19. März 2015 bei der Technischen Universität eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14. Oktober 2015 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Bogenhausen der Städtischen Klinikum München GmbH unter der Leitung von Chefarzt Prof. Dr. med. P. Friederich im Zeitraum von Januar 2011 bis März 2015 angefertigt.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die in der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Städtischen Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München an der Fakultät für Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

**Perioperative Bedeutung von Veränderungen des QT-Intervalls
bei Patienten in Allgemeinanästhesie**

in der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. med. Patrick Friederich

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

- Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
- Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- Die vollständige Dissertation wurde in veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.
- Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.
- Ich habe bereits am bei der Fakultät für der Hochschuleunter Vorlage einer Dissertation mit dem Themadie Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis:

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst. Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

- einverstanden
 nicht einverstanden

München, den 19. März 2015

.....
Unterschrift

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Das Long-QT-Syndrom	1
1.1.1 Historische Berichte und Diagnostik des LQTS	2
1.1.2 Genetik des Long QT Syndroms	4
1.1.3 Klinik des Long QT Syndroms	6
1.1.4 Therapiemöglichkeiten bei Long QT Syndrom	7
1.2 Die Torsade de Pointes Tachykardie	9
1.3 Medikamente im Zusammenhang mit LQTS und TdP	10
1.4 Anästhesiologische Besonderheiten bei Patienten mit LQTS	12
1.5 Bestimmung des QT-Intervalls	14
1.5.1 Manuelle Bestimmung	14
1.5.2 Automatisierte Bestimmung	15
1.5.3 Vergleich zwischen automatisierter und manueller Bestimmung in der Gegenwart	16
1.6 Perioperative Messung des QT-Intervalls	16
2 Fragestellung	18
3 Patienten, Material und Methoden	19
3.1 Studiendesign	19
3.1.1 Studienplanung	19
3.1.2 Studienzeitraum	19
3.1.3 Studienart	19
3.2 Patientenauswahl	19
3.2.1 Einschlusskriterien	20
3.2.2 Ausschlusskriterien	20
3.3 Anästhesie und Narkosegeräte	20
3.3.1 Prämedikationsvisite	20
3.3.2 Medikamente	20
3.3.3 Einleitung, Operation und postoperative Überwachung – Geräte und Material	21
3.3.4 Methodik	22
3.4 Datenerhebung	24
3.4.1 Die manuelle Bestimmung des QT-Intervalls	24

3.4.2 Die Bestimmung des frequenzkorrigierten QTc-Intervalls	24
3.4.3 Datenverarbeitung	26
3.4.4 Die automatisierte QT-Zeit Bestimmung durch den Care Scape Monitor B 850	26
3.4.5 Ablauf der Datenerhebung	26
3.5 Statistik	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Demographie - das Patientenkollektiv	28
4.1.1 ASA-Klassifikation	28
4.1.2 Alter, Gewicht und Größe	28
4.1.3 BMI und Gewichtsklassen	28
4.2 Messwerte bei 12- und 5-Kanal EKG	30
4.3 Unterschiede zwischen den verschiedenen Korrekturformeln	36
4.4 Verteilung der korrigierten Messwerte in Abhängigkeit der Herzfrequenz	40
4.5 Unterschiede zwischen Männern und Frauen	46
4.6 Weitere Einflussfaktoren auf das QT-Intervall	47
4.6.1 Alter	47
4.6.2 BMI	49
4.7 Die Entwicklung der QTc-Zeit während der Operation	51
4.8 Vormedikation	51
4.9 Anästhesiologische Medikamente	52
4.10 Einflüsse der durchgeführten Operation auf das QT-Intervall	52
5 Diskussion	54
5.1 Vergleich und Interpretation der Ergebnisse aus 12- und 5- Kanal EKG	54
5.1.1 Unterschiede bei der Bestimmung des QT-Intervalls	56
5.1.2 Unterschiede bei der Bestimmung der Herzfrequenz	56
5.1.3 Unterschiede bei der Ermittlung der QTc-Zeit	57
5.1.4 Auswirkungen der Methoden auf die Zuordnung der Messwerte in definierte Grenzen	58
5.1.5 Schlussfolgerungen zur Wahl der EKG-Methode	58
5.2 Unterschiede der verschiedenen Korrekturformeln	59
5.2.1 Erläuterung der Notwendigkeit von Formeln zur Frequenzkorrektur	59
5.2.2 Multivarianzanalyse zum Vergleich der untersuchten Korrekturformeln	60
5.2.3 Mathematisch-theoretische Erklärung der Vergleichsproblematik der Formeln	61
5.2.4 Die Kritik an der Korrekturformel von Bazett	61
5.2.5 Demaskierung der herzfrequenzabhängigen Unterschiede der Korrekturformeln	62
5.2.6 Schlussfolgerung für die Verwendung aus anästhesiologischer Sicht	64
5.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede	64

5.4 Weitere Einflussfaktoren auf das QT-Intervall	67
5.4.1 Alter	67
5.4.2 Gewicht	69
5.4.3 Medikamente	71
5.4.4 Art des operativen Eingriffs	72
5.5 Durchschnittswerte des QTc-Intervall	72
5.6 Unterschiede des QT-Intervalls in Ruhe EKG und Intraoperativem EKG	74
5.7 Definition perioperativer Grenzwerte des QTc-Intervalls	75
5.8 Anästhesiologisches Management bei Patienten mit Long-QT-Syndrom	76
5.8.1 Präoperative Evaluation	78
5.8.2 Auswahl von Medikamenten und Narkoseverfahren	79
5.8.2.1 Narkotika	79
5.8.2.2 Volatile Anästhetika	79
5.8.2.3 Muskelrelaxantien	80
5.8.2.4 Antagonisierung von Muskelrelaxantien	81
5.8.2.5 Analgetika	82
5.8.2.6 Antiemetika	82
5.8.2.7 Regionalanästhesie	83
5.8.3 Perioperative Überwachung und Monitoring	84
5.8.4 Die Durchführung der Anästhesie	84
5.8.5 Management bei Torsade de Pointes	85
5.8.6 Zusammenfassung: Das perioperative Management bei Patienten mit LQTS	86
6 Zusammenfassung	88
7 Literaturverzeichnis	90
8 Lebenslauf	102
9 Danksagung	103

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ANOVA	Analysis of Variance
ARVCM	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ASA	American Society of Anesthesiologists
BLÄK	Bayerische Landesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
BS	Brugada-Syndrom
CYP	Zytochrom P 450
DK	Dauerkatheter
ED	Effektive Dosis
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HERG	human Ether-a-go-go Related Gene
HF	Herzfrequenz
i.v.	intravenös
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
JLS	Jervell-Lange-Nielsen Syndrom
KB	Körperliche Belastung
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
LCSD	Left Cardiac Sympathetic Denervation
LQTS	Long-QT-Syndrom
max	Maximum
mg	Milligramm
MH	Maligne Hyperthermie
min	Minimum
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
NIBP	nichtinvasive Blutdruckmessung
NMM	Neuromuskuläres Monitoring
PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen
PVT	Polymorphe Ventrikuläre Tachykardie
RSI	Rapid Sequence Induktion (Ileus-Einleitung)
RWS	Romano-Ward-Syndrom
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome (Plötzlicher Kindstod)
SM	Schrittmacher
STAW	Standardabweichung
TCI	Target Controlled Infusion
TdP	Torsade de Pointes
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TOF	Train of Four
VAC	Vacuum Assisted Closure-Therapy
VP Shunt	Ventrikuloperitonealer Shunt
VT	ventrikuläre Tachykardie
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 5-Kanal EKG	23
Abbildung 2: 12-Kanal EKG	23
Abbildung 3: Anbringung der EKG-Elektroden in der Studie	23
Abbildung 4: Darstellung der Elektroden von 12- und 5- Kanal EKG	23
Abbildung 5: Box-Whisker-Plot: QTc-Zeit in 12- und 5-Kanal EKG	30
Abbildung 6: Korrelation: Herzfrequenz in 12- und 5-Kanal EKG	31
Abbildung 7: Korrelation: QT-Zeit in 12- und 5-Kanal EKG	31
Abbildung 8: Korrelation: QTc-Zeit in 12- und 5-Kanal EKG	32
Abbildung 9: Bland-Altman-Plot: Messwerte aus 12- und 5-Kanal EKG	32
Abbildung 10: Verteilung der QTc-Zeiten nach Korrekturformel in 12- und 5-Kanal EKG	35
Abbildung 11: Box-Whisker-Plot: QTc-Dauer nach Korrekturformel	36
Abbildung 12: Bland-Altman-Plot: Bazett-Fridericia	38
Abbildung 13: QTc-Zeit in Abhängigkeit des QT-Intervalls bei konstanter Herzfrequenz	39
Abbildung 14: Graphik Kurvenfunktion der Korrekturformeln	40
Abbildung 15: Korrelation: Herzfrequenz und QT-Zeit	41
Abbildung 16: Korrelation: RR-Abstand und QT-Zeit	41
Abbildung 17: Messwerte Bazettkorrektur nach Herzfrequenz	42
Abbildung 18: Regressionsgeraden der Studienergebnisse	42
Abbildung 19: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham	43
Abbildung 20: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham HF<50	43
Abbildung 21: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham HF: 50-70	44
Abbildung 22: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham HF>70	44
Abbildung 23: Regressionsgeraden: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham nach HF	45
Abbildung 24: Box-Whisker-Plot: QT-Zeit und QTc-Zeit nach Geschlecht	46
Abbildung 25: Korrelation: Alter-QT-Zeit	48
Abbildung 26: Box-Whisker-Plot: BMI nach Geschlecht	49
Abbildung 27: Korrelation: BMI-QT-Zeit	50
Abbildung 28: Korrelation: Alter-BMI	50
Abbildung 29: Der Verlauf der QTc-Zeit während der Operation	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien des LQTS 1985	3
Tabelle 2: Diagnosekriterien des LQTS 1993	3
Tabelle 3: Mutationslokalisierung bei LQTS	4
Tabelle 4: Empfehlungen zur Messung des QT-Intervalls	15
Tabelle 5: Demographie des Patientenkollektivs: Alter, Gewicht, Größe und BMI	28
Tabelle 6: Gewichtsklassen des Patientenkollektivs	28
Tabelle 7: Geschlecht, ASA-Klassifikation und BMI	29
Tabelle 8: Geradengleichungen der Regressionsgeraden	33
Tabelle 9: Unterschiede zwischen 12SL- und 5RL-Methode	33
Tabelle 10: Die Verteilung der QTc-Zeiten nach Korrekturformeln	36
Tabelle 11: p-Werte im Wilcoxon-Test.....	37
Tabelle 12: p-Werte im t-Test zum Korrekturformelvergleich.....	37
Tabelle 13: Die Verteilung der Herzfrequenz	47
Tabelle 14: p-Werte im t-Test zum Geschlechtervergleich.....	47
Tabelle 15: Durchschnittliche QTc-Werte nach Geschlecht und Alter.....	48
Tabelle 16: Durchschnittliche QTc-Werte nach BMI	50
Tabelle 17: Art der durchgeführten Operation	52
Tabelle 18: Fallberichte intraoperative Torsade de Pointes	77
Tabelle 19: Das perioperative Management bei Patienten mit LQTS.....	86

1 Einleitung

1.1 Das Long-QT-Syndrom

Das Long-QT-Syndrom (LQTS) wird durch eine funktionelle Störung von Ionenkanälen des menschlichen Herzens verursacht, was mit der namensgebenden Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) und einer Prädisposition für Herzrhythmusstörungen und kardiale Ereignisse bis zum plötzlichen Herztod einhergeht (Roden, 2008).

Bei Patienten mit LQTS wird eine angeborene (cLQTS) und eine erworbene (aLQTS) Form der Erkrankung unterschieden. Beide führen zu einer Störung der kardialen Erregungsrückbildung. Das angeborene LQTS wird mit einer Prävalenz von 1:2000 angegeben, das erworbene LQTS ist wesentlich häufiger und besitzt eine hohe Dunkelziffer von asymptomatischen Betroffenen (Schwartz, et al., 2009). Das cLQTS kommt somit etwas seltener vor als das Down-Syndrom (Trisomie 21), welches weltweit mit einer Prävalenz von 1:1000 angegeben wird (Weijerman, et al., 2010), ist jedoch häufiger als die in der Anästhesiologie vielfach diskutierte Maligne Hyperthermie (MH), welcher in der Bevölkerung eine Prävalenz von 1:3000 zugeordnet wird, wobei die Inzidenz mit einer Spannweite von 1:5000 – 1:100000 Narkosen noch deutlich niedriger beziffert wird (Rosenberg, et al., 2007). Geht man von ca. 40.000 betroffenen Patienten mit cLQTS in Deutschland aus, so müssen sich pro Jahr statistisch 5-10 der Patienten mit cLQTS und noch deutlich mehr Patienten mit aLQTS einer Operation in Allgemeinanästhesie unterziehen. Daraus ergibt sich eine bislang in dieser Höhe in der Anästhesie nicht wahrgenommene Bedeutung dieses Krankheitsbildes mit seinen potentiell tödlichen Komplikationen.

Das cLQTS wird durch eine Mutation mit variabler Penetranz in Genen verursacht, die entweder direkt zur Bildung veränderter Ionenkanäle führen oder deren Genprodukte durch Protein-Protein Interaktionen zu einer Fehlfunktion dieser Kanäle führen (Cronk, et al., 2007). Die dadurch veränderte Repolarisation während der Herzaktion ist mit einem erhöhten Risiko für polymorphe ventrikuläre Tachyarrhythmien vom Torsade de Pointes Typ und plötzlichem Herztod vergesellschaftet. Es konnten bisher über 300 verschiedene Mutationen in zehn unterschiedlichen Genen bei betroffenen Personen nachgewiesen werden. Diese werden in zehn Subgruppen (LQT 1-10) unterteilt, wobei 97 % auf die häufigsten Subtypen LQT 1, LQT 2 und LQT 3 entfallen (Morita, et al., 2008). Des Weiteren ergeben sich Überschneidungen mit den ursprünglich in der Literatur beschriebenen Formen, dem Jervell-Lange-Nielsen Syndrom (JLS) und dem Romano-Ward-Syndrom (RWS). Ebenso wird das Brugada-Syndrom (BS) mit dem Long-QT-Syndrom assoziiert.

1.1.1 Historische Berichte und Diagnostik des LQTS

Es existieren verschiedene historische Fallberichte, die typische Symptome des LQTS beschreiben. Einer der ältesten wurde 1856 von J. Meissner in einem Buch über Gehörlose verfasst. Er beschreibt darin ein taubstummes Mädchen, das nach einer öffentlichen Zurechtweisung in der Schule tot zusammenbrach. Zwei Brüder des Mädchens verstarben ebenfalls plötzlich im Rahmen eines Wutanfalls bzw. nach einem heftigen Schreck (Meissner, 1856). 1901 berichtete der Kinderarzt L. Morquio von einer Familie aus Uruguay, in der ebenfalls mehrere Geschwister unter einer pulsverändernden Erkrankung mit synkopalen Episoden und plötzlichen Todesfällen litten (Morquio, 1901). A. Latham beschrieb 1937 eine Familie blutsverwandter Eltern (Cousine und Cousin 2. Grades) aus Oxfordshire. Fünf von acht Kindern litten unter angeborener Taubheit und einer Variante der Myoklonalen Epilepsie. Ein autosomal-rezessiver Zusammenhang wurde vermutet. Ein Kind verstarb plötzlich (Latham, et al., 1938). Im Nachhinein lässt sich aufgrund der Fehlens von EKG-Aufzeichnungen nur über die Umstände der beschriebenen Erkrankungen spekulieren, die familiären Hintergründe und ihre klinische Präsentation lassen jedoch auf einen Zusammenhang mit einem LQTS schließen. Vor der Erfindung des Elektrokardiogramms war keine eindeutige Unterscheidung zwischen einem kardiogenen Anfall im Rahmen eines LQTS und einem Anfallsleiden, z.B. einer Epilepsie möglich, da die Betroffenen keine sonstigen Auffälligkeiten im Sinne einer Herzerkrankung zeigten. Noch heute gestaltet sich die Differentialdiagnostik bei fehlender kardialer Anamnese als schwierig.

1957 veröffentlichten die norwegischen Ärzte Dr. Anton Jervell und Dr. Fred Lange-Nielsen einen Fallbericht über eine Familie. Die Eltern hatten sechs Kinder, von denen vier taubstumm zur Welt kamen und ab einem Alter von drei bis fünf Jahren unter Ohnmachtsanfällen litten. Die beiden anderen Geschwister waren wie die Eltern bei guter Gesundheit und hatten ein normales Gehör. Eines der Kinder starb bereits vor einer genauen medizinischen Untersuchung, bei den anderen betroffenen Geschwistern konnte im EKG eine verlängerte Dauer des QT-Intervalls festgestellt werden, bevor zwei von Ihnen ebenfalls plötzlich verstarben (Jervell, et al., 1957).

Einige Jahre nach dieser Erstbeschreibung eines Syndroms mit nachgewiesener QT-Intervall-Verlängerung beschrieben Romano (Romano, et al., 1963) und Ward (Ward, 1964) unabhängig voneinander ein ähnliches Krankheitsbild. Im Unterschied zum JLS zeichnet sich diese später als Romano-Ward Syndrom benannte Erkrankung durch einen autosomal dominanten Erbgang ohne Taubheit aus und besitzt eine höhere Prävalenz.

1979 wurde von Dr. Arthur J. Moss, Dr. Peter J. Schwartz und Dr. Richard S. Crampton das Internationale Long QT Syndrome Register gegründet, um mit Hilfe einer weltweiten prospektiven Studie ein besseres Verständnis der Krankheit und ihrer Ursachen zu erlangen sowie die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Ansätze zu überprüfen (Moss, et al., 1985). Aus den gewonnenen Daten

wurden im Jahr 1985 und damit vor dem Zeitalter molekularbiologischer Testvarianten Diagnosekriterien für das LQTS veröffentlicht (Tab. 1), wobei zur Diagnosestellung entweder zwei der in Tab. 1 genannten Hauptkriterien oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien vorausgesetzt wurden (Schwartz, 1985). Bei dieser Art der Diagnosestellung erwies sich aber vor allem die QT-Dauer von 440 Millisekunden als zu starrer Grenzwert. Zum einen wurden Patienten mit einem Unterschied der QTc-Zeit von teilweise wenigen Millisekunden streng in auffällig oder unauffällig eingeteilt und zum anderen ist der individuell ermittelte Wert des QTc-Intervalls zusätzlich vom Untersucher abhängig. Als Verbesserung wurden daraufhin 1993 neue Diagnosekriterien in Form eines Punktescores von null bis neun Punkten veröffentlicht (Tab. 2). Ab dreieinhalb Punkten ist demnach das Vorliegen eines LQTS mit hoher Wahrscheinlichkeit gegeben, zwischen eineinhalb und drei Punkten mit mittlerer Wahrscheinlichkeit und bei unter eineinhalb Punkten mit geringer Wahrscheinlichkeit. Die Dauer des QT-Intervalls wurde durch die Unterteilung der Verlängerung in drei Schweregrade dabei als wichtiges Kriterium beibehalten, wobei seine Bedeutung im Vergleich zu den vorangegangenen Kriterien relativiert wurde (Schwartz, et al., 1993). Obgleich sich damit erneut die Probleme eines vom Untersucher beeinflussbaren quantitativen Scores ergaben, stellte diese Weiterentwicklung mit Hilfe langjähriger Erfahrung der Autoren eine deutliche Verbesserung in der Diagnosestellung dar.

Tabelle 1: Diagnosekriterien des LQTS 1985

Hauptkriterien	Nebenkriterien
QTc > 440 ms	Angeborene Taubheit
Stressinduzierte Synkope	Niedrige Herzfrequenz (Kinder)
Familienmitglied mit LQTS	Episoden mit T-Wellen-Alternans
	Ventrikuläre Repolarisationsstörung

Tabelle 2: Diagnosekriterien des LQTS 1993

EKG-Veränderungen		Eigenanamnese	
QTc > 480	3	Synkope, stressinduziert	2
QTc 460 – 480	2	Synkope, andere Ursache	1
QTc 450 – 459 (Mann)	1	Innenohrschwerhörigkeit	0,5
QTc > 480 (Belastung)	1		
Torsade de Pointes	2	Familienanamnese	
T-Wellen-Alternans	1	LQTS in Familie	1
T-Wellen-Kerbungen	1	Plötzlicher Herztod < 30 Jahre	0,5
Niedrige Herzfrequenz	0,5		

Trotzdem kamen die Grenzen des Diagnosescores 2006 in der Studie von Tester et al. ans Licht, als zwar bei 72% der Patienten mit einem Score über vier Punkten ein positives genetisches Korrelat nachgewiesen werden konnte, jedoch ebenso bei 44% der Patienten mit einem Score von unter vier Punkten (Tester, et al., 2006).

1.1.2 Genetik des Long QT Syndroms

Durch die molekulargenetischen Untersuchungen ergaben sich in den letzten Jahren sowohl in der Diagnose als auch in der Einteilung des Krankheitsbildes und dessen Verständnis neue Erkenntnisse.

Tab. 3 zeigt die Einteilung des LQTS und JLS mit Chromosomenlokalisierung der Mutation, betroffenem Gen, Protein und Ionenkanal sowie Inzidenz und Triggerfaktoren der kardialen Ereignisse (Morita, et al., 2008).

Tabelle 3: Mutationslokalisierung bei LQTS

LQTS-Typ	Chromosom	Gen	Protein	Kanal	Trigger	Besonderheit
1	11p15.5	KCNQ1	KvLQT1 (Kv7.1)	I _{Ks}	KB (Schwimmen), Emotion	42-54%
2	7q35-36	KCNH2	HERG (Kv11.1)	I _{Kr}	Ruhe, Emotion, KB Ak. Trigger	35-45%
3	3p21-24	SCN5A	Nav 1.5	I _{Na}	Ruhe, Schlaf, Emotion	7-8% Hohe Letalität
4	4q24-27	ANK2	Ankyrin-B	div.	KB	<1%
5	21q22	KCNE1	Mink	I _{Ks}	KB, Emotion	<1%
6	21q22	KCNE2	MiRP 1	I _{Kr}	Ruhe, KB	<1%
7	17q23	KCNJ2	Kir2.1	I _{K1}	Ruhe, KB	Period. Lähm.
8	12p13.3	CACNA1C	Cav1.2	I _{Ca}	KB, Emotion	Syndaktylie
9	3p25.3	CAV3	Caveolin-3	I _{Na}	Nicht KB, Schlaf	Selten
10	11q23.3	SCN4B	NaVβ4	I _{Na}	KB, Postpartum	<1%
JLS1	11p15.5	KCNQ1	KvLQT1	I _{Ks}	KB (Schwimmen)	1-7% Taubheit
JLS 2	21q22	KCNE2	MinK	I _{Ks}	Emotion	<1% Taubheit

Auf zellulärer Ebene kommt es durch die Mutationen zum Einbau defekter Ionenkanäle in die Zellmembran, was zu modifizierten Aktivierungs- und Inaktivierungsprozessen der Kanäle und in der Folge zu einer Veränderung der Ionenleitfähigkeit über die Zellmembran führt.

Die Verlängerung der QT-Zeit kommt dabei entweder durch eine Reduktion des zellulären Auswärtsstroms von Kaliumionen oder durch einen erhöhten späten Einwärtsstrom von Natrium- bzw. Calciumionen zustande (Moss, et al., 2005). Die häufigsten genetischen Veränderungen finden sich dabei am KCNQ1 Gen (LQT1) mit der Folge einer Reduktion des späten Kaliumstroms I_{Ks}, dem KCNH2 Gen (LQT2) mit einer Reduktion des schnellaktivierten Kaliumstroms I_{Kr} und dem SCN5A Gen (LQT3),

das in einen erhöhten späten Natriumstrom I_{Na} resultiert. Es handelt sich somit um ein heterogenes Krankheitsbild im Rahmen einer Kanalopathie, das sich durch eine verlängerte Plateauphase und eine verzögerte Repolarisation manifestiert. Die selten vorkommenden Syndrome LQT5-8 und LQT10 verhalten sich analog, wohingegen bei LQT4 und LQT9 die Produkte der betroffenen Gene ANK2 und CAV3 durch indirekte Beeinträchtigung von Kanalproteinen ihre Wirkung entfalten (Cronk, et al., 2007). In der heutigen Einteilung werden die Typen LQT1-LQT6 und LQT9-LQT10 als Varianten des RWS bezeichnet, das LQT7 als Anderson Syndrom und das LQT8 als Timothy Syndrom. Außerdem gibt es zwei verschiedene Varianten des JLS.

Der Kaliumkanal, der für den späten Kaliumstrom I_{Ks} verantwortlich ist, besteht aus α - und β -Untereinheiten. Die jeweils häufigsten Formen LQT1 und JLS1 betreffen beide das KCNQ1 Gen auf dem kurzen Arm des Chromosom 11 (11p15.5), das für die α -Untereinheit kodiert. Zur Assemblierung eines vollständigen Ionenkanals müssen Allele beider Eltern exprimiert werden und vier α -Untereinheiten zusammengefügt werden (Sanguinetti, et al., 1996). Bei heterozygoten Mutationsträgern (RWS, LQT1) kommt es zu einer Reduktion des I_{Ks} -Stroms aufgrund einer Vermehrung defekter Kanäle oder einer Erschwerung der Konformation eines funktionsfähigen Tetramers, wobei bereits eine mutierte α -Untereinheit zu Veränderungen in Fusionsprozess und Leitfähigkeit führt (Keating, et al., 2001). Das JLS entspricht der homozygoten Form mit der Unfähigkeit intakte I_{Ks} -Kanäle zu produzieren, was sich aufgrund einer verminderten Repolarisationsreserve der Myozyten in einer im Vergleich zur heterozygoten Form deutlich verlängerten QT-Zeit und erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse abbildet. Das KCNQ1 Gen wird auch in der Stria vascularis des Innenohrs exprimiert, führt dort zur Bildung der kaliumreichen Endolymphe im Ductus cochlearis und spielt somit eine wichtige Rolle für die Funktion des Corti-Organs. Deshalb kommt es im homozygoten Zustand bei autosomal rezessivem Erbgang oder Neumutation zu Innenohrtaubheit, was dem Vollbild des JLS entspricht (Splawski, et al., 1997). Eine Mutation des KCNE1 Gens auf Chromosom 21q22 führt aufgrund einer defekten β -Untereinheit (MinK Protein) des I_{Ks} -Ionenkanals zum seltenen LQT5.

Die zweithäufigste Unterform LQT2 wird durch Mutationen auf dem KCNH2-Gen auf Chromosom 7 (7q35-36) verursacht, welches die α -Untereinheit (HERG) des I_{Kr} -Kaliumkanals kodiert, durch den der frühe Kaliumstrom während der Repolarisationsphase erfolgt. Die β -Untereinheit (MinP1 Protein) dieses Kanals wird durch das KCNE2 Gen (21q22) kodiert, das im Falle einer Mutation das seltene LQT6 auslösen kann. Durch eine Verminderung der funktionsfähigen Kanäle an der Zellmembran resultiert dabei ebenfalls ein reduzierter I_{Kr} -Strom. Diese Verminderung kann durch ein mutationsbedingt fehlendes Lokalisationssignal mit resultierender Transportunfähigkeit des Proteins vom Endoplasmatischen Retikulum in die Zellmembran verursacht werden oder in Analogie zu LQT1 durch die Bildung defekter Kanäle (Roden, et al., 2002).

Sowohl bei LQT1 als auch bei LQT2 kommt es durch einen verminderten Kaliumstrom wegen der verringerten Leitfähigkeit der Ionenkanäle („loss of function“) zu einer verlängerten Repolarisationszeit des Herzens. Darüber hinaus wird in beiden Unterformen des LQTS durch den dominant negativen Effekt und Haploinsuffizienz eine Auswirkung auf die phänotypische Ausprägung erzielt.

Das LQT3 entsteht durch eine Mutation im SCN5A-Gen auf Chromosom 3 (3p21, Na_v1.5 Protein), das die α -Untereinheit des kardialen Natriumkanals kodiert. Dieser Kanal ist für die schnelle Depolarisation zu Beginn des kardialen Aktionspotentials verantwortlich und geht nach einer kurzen Öffnungsphase bis zur nächsten Herzaktion in einen geschlossenen Zustand über. Die betroffenen, defekten Kanäle werden entweder verspätet oder inkomplett inaktiviert, d.h. sie öffnen sich während der Plateauphase erneut. Der durch die erhöhte Leitfähigkeit der Ionenkanäle („gain of function“) entstehende depolarisierende Natriumstrom führt v.a. bei Bradykardie zu einer Verlängerung der Repolarisationsphase (Wang, et al., 1995). Ebenfalls durch eine Mutation im SCN5A-Gen wird eine Subgruppe des Brugada Syndroms verursacht, welches im EKG mit einem (inkompletten) Rechtsschenkelblock und ST-Elevation in den präkardialen Ableitungen V1-V3 einhergehen kann (Bezzina, et al., 1999).

1.1.3 Klinik des Long QT Syndroms

Die klinische Manifestation findet häufig bereits im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter statt. In den meisten Fällen stellt sich nach dem durch kardiale Arrhythmie verursachten Ereignis spontan wieder ein Sinusrhythmus ein, allerdings endet bei 5% der Patienten bereits das Erstereignis in einer ohne fremde Hilfe potentiell tödlichen Arrhythmie. 10% der Fälle beim Plötzlichen Kindstod (SIDS) und sogar 20% der ungeklärten plötzlichen Todesfälle des Erwachsenen werden dem LQTS zugeschrieben (Arnestad, et al., 2007). Nach einer stattgehabten Synkope, kardialen Arrhythmie, Palpitationen oder dem plötzlichen Herztod eines nahen Verwandten stellen sich die überwiegend jungen Patienten bei einem Kardiologen vor. Dem Beratungsergebnis dieses Erstkontakts muss ein hoher Stellenwert beigemessen werden, da die mitunter schwierige Diagnosefindung und die sich daraus ergebende notwendige Therapie schwerwiegende Auswirkungen auf den weiteren Lebensverlauf des Patienten haben kann. Differentialdiagnostisch kommen neben dem LQTS auch weitere erbliche Arrhythmien, wie die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), das Brugada Syndrom (BS) sowie eine medikamentös bedingte Verlängerung des QT-Intervalls in Frage.

Eine wesentliche Rolle spielen dabei die Umstände, die zu einem stattgehabten Ereignis geführt haben, da bei HCM und LQT1 körperliche Belastung als Triggerfaktor evaluiert werden konnte, wohingegen bei LQT2, LQT3, BS und ARVC das Ereignis vermehrt in Ruhe auftritt (Lehnart, et al., 2007). Insbesondere Schwimmen stellt dabei bei LQT1 unter den körperlichen Anstrengungen einen

besonderen Trigger dar und einige ungeklärte Ertrinkungsunfälle sportlicher, junger Schwimmer werden mit diesem Krankheitsbild begründet (Kaufenstein, et al., 2009). Bei LQT2 wurde über emotionale und auditorische Auslösefaktoren berichtet und bei weiblichen Patienten stellt eine Schwangerschaft einen protektiven Zustand, der Zeitraum im Anschluss an eine Geburt jedoch ein erhöhtes Risiko dar. Ruhephasen und Schlaf sind die bei LQT3 am häufigsten genannten Umstände in der Anamnese eines vorgekommenen Ereignisses (Schwartz, et al., 2001).

Charakteristische Veränderungen im EKG können weitere Hinweise auf die Ursache liefern. Das LQT1 geht oft mit einer breitbasigen T-Welle einher, das LQT2 ist mit einer zweigipfligen T-Welle mit kleiner Amplitude assoziiert und bei LQT3 findet man häufig eine auffallend lange isoelektrische Linie vor einer T-Welle mit schmaler Basis (Tester, et al., 2005). Diese Hinweise können richtungsweisend für die Diagnose sein, aufgrund bekannter Ausnahmen im EKG Befund stellt heute jedoch die genetische Untersuchung den Goldstandard in der Diagnostik dar. Jede Person mit einer suspekten QT-Verlängerung sollte eine genetische Untersuchung erhalten, selbst wenn die Diagnose eines LQTS aufgrund einer QTc-Zeit > 500 ms und passender Anamnese klinisch unzweifelhaft ist. Dies begründet sich dadurch, dass aus dem molekulargenetischen Ergebnis in 70-75% der Fälle eine eindeutige Diagnose und Zuordnung in eine Untergruppe des LQTS möglich ist (Goldenberg, et al., 2008). Daraus ergeben sich einerseits eine wichtige therapeutische Relevanz je nach festgestellter Genmutation und andererseits weitere wissenschaftliche Fragestellungen für die 25% der Patienten ohne bisher bekanntes genetisches Korrelat. Außerdem wird eine prognostische Aussage ermöglicht und beispielsweise die medikamentöse Therapie entscheidend beeinflusst (Goldenberg, et al., 2008).

1.1.4 Therapiemöglichkeiten bei Long QT Syndrom

Die seit den 1970er Jahren standardmäßig als Mittel der 1. Wahl verwendeten Betablocker zeigen bei LQT1 eine hervorragende anfallsvermeidende Wirkung und bei Patienten mit LQT2 eine moderate Wirksamkeit, jedoch keinen effektiven Schutz bei LQT3. Ein protektiver Effekt bei LQT3 wurde unter Behandlung mit den Natriumkanalblockern Mexiletin und Flecainid beobachtet, was möglicherweise zukünftig eine genspezifische therapeutische Option darstellen wird (Ruan, et al., 2008).

Die Methode der Left Cardiac Sympathetic Denervation (LCSD) wurde bereits vor der Entwicklung von Betablockern durchgeführt und wird bis heute bei Patienten eingesetzt, die trotz Betablocker Therapie nicht die gewünschte Anfallsreduktion erreichen.

Ein Implantierbarer Kardioverter Defibrillator (ICD) wird bei Hochrisikopatienten empfohlen. Dazu gehören Patienten mit einer QTc-Zeit > 500 ms, Betroffene mit Symptombeginn bereits vor der Pubertät oder kürzlich stattgehabten Synkopen aufgrund kardialer Arrhythmie trotz adäquater Betablocker-Medikation. Bislang fehlen randomisierte Studien zum Therapieregime, was die relative

Seltenheit der Erkrankung ebenso wie die variable Penetranz und Schwere der Erkrankung aufgrund der genetischen Heterogenität widerspiegelt. Betablocker verkürzen das QTc-Intervall nur geringfügig, senken aber die Häufigkeit kardialer Ereignisse (LQT1, 2 >LQT3). Die Gruppe der symptomatischen Patienten unter Betablocker Therapie zeigt ebenso wie die Patientengruppe nach LCSD im Vergleich zu Patientengruppen ohne medikamentöse oder chirurgische Therapie einen Überlebensvorteil (Schwartz, et al., 2004). Die Einbringung eines ICD in Kombination mit einer Betablocker Therapie wird zur effektiven primären und sekundären Prävention eingesetzt. Allerdings sind die Patienten zum Implantationszeitpunkt noch jung, was zahlreiche Nachteile über eine lange Zeitspanne mit sich bringt. Grundsätzlich mögliche Komplikationen wie Infektionen, vaskuläre Stenosen oder Verschlüsse und die Notwendigkeit von Nachsorgeuntersuchungen und –operationen zum Wechsel des Implantats sind im Procedere automatisch beinhaltet. Hinzu kommen vor allem bei jungen Patienten fälschlicherweise ausgelöste Schocks oder multiple Schocks bei ventrikulären Tachykardien, unabhängig vom Auslöser. Aus diesem Grund wird der ICD standardmäßig mit einer Betablocker-Therapie kombiniert, um den maximalen Anstieg der Frequenz des Sinusrhythmus und damit das Risiko der Auslösung eines unbegründeten Schocks zu verringern. Eine weitere Kombinationstherapie stellt auch hier die LCSD dar. Trotz der zusätzlichen medikamentösen Therapie mit Betablockern zeigte sich bei den Hochrisikopatienten mit ICD eine jährliche Schockauslösung von 4% (Groh, et al., 1996). Die Problematik ergibt sich einerseits durch die von jungen Menschen beispielsweise durch körperliche Aktivitäten problemlos zu erreichenden Sinustachykardien und andererseits durch die Unmöglichkeit der Vorhersage, ob eine auftretende Torsade de Pointes Tachykardie selbstlimitierend in einen Sinusrhythmus konvertiert. Die Einstellung des ICD, unter welchen Voraussetzungen ein eventuell lebensrettender Schock abgegeben werden soll, ist dabei von entscheidender Wichtigkeit, um einen Mittelweg zwischen notwendiger Sicherheit und der Vermeidung von fälschlicherweise abgegebener schmerzhafter Schocks zu erreichen (Zareba, et al., 2003).

1.2 Die Torsade de Pointes Tachykardie

Torsade de Pointes (TdP) bezeichnet in der Kardiologie eine Sonderform der Polymorphen Ventrikulären Tachykardie (PVT). Die meist durch myokardiale Ischämie ausgelöste PVT zeichnet sich durch multiple Ursprungsorte im Ventrikelmyokard aus, was sich im EKG in polymorphen QRS-Komplexen darstellt, die in Amplitude, Dauer und Ausschlagsrichtung variieren.

Eine TdP kann im Zusammenhang mit einer angeborenen oder erworbenen Verlängerung des QT-Intervalls ausgelöst werden und stellt sich im EKG mit wellen- bzw. spindelförmigen QRS-Komplexen bei einer Frequenz von >150 Schlägen pro Minute dar. Alle fünf bis zehn Kammeraktionen ändern die QRS-Komplexe ihre Amplitude und Ausschlagsrichtung, wodurch eine Folge von sich um die isoelektrische Linie drehenden Kammerkomplexen entsteht. Stellt man sich dieses wellenförmige Muster nun um die isoelektrische Linie rotiert vor, so entsteht ein schraubenähnliches Gebilde. Auf diesen Aspekt der schraubenförmigen Windung der EKG-Linie um die isoelektrische Achse geht die 1966 durch den Kardiologen Francois Dessertenne erstmals verwendete französische Bezeichnung Torsade de Pointes für die beschriebene Rhythmusstörung zurück (Dessertenne, 1966). Ausgelöst wird die TdP durch eine in die vulnerable Phase der Repolarisation des Herzens frühzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystole. Eine verlängerte QT-Zeit begünstigt ihre Entstehung ebenso wie weibliches Geschlecht, Hypoxämie und Hypokaliämie. Typische Symptome während einer Episode sind Schwindel und Synkopen.

Wie einige andere ventrikuläre Tachykardien (VT) ist die TdP häufig selbstlimitierend, allerdings kann es auch zu persistierenden Episoden oder Übergang zu Kammerflimmern mit fatalem Ausgang kommen (Fenichel, et al., 2004). Medikamentennebenwirkungen sind die häufigsten Ursachen für eine TdP. Diese häufig bei erworbenem LQTS vorkommende, medikamentös induzierte TdP wird durch drei Faktoren definiert. Der Patient steht unter Medikation mit einem das QT-Intervall verlängernden Agens (aktuelle Liste: www.torsades.org, www.qtdrugs.org), die QTc-Zeit beträgt > 500 ms und im EKG wird eine PVT mit den o. g. charakteristischen Merkmalen der TdP registriert. Bei dieser Definition gilt es allerdings zu beachten, dass diese Kriterien nicht bei jeder TdP zwangsläufig auftreten. So kann es auch ohne Medikation beispielsweise im Rahmen eines angeborenen LQTS zu TdP kommen. Des Weiteren kann ein TdP im EKG schwer zu erkennen sein und auch bei QTc-Zeiten von <500 ms auftreten (Morganroth, 1993).

1.3 Medikamente im Zusammenhang mit LQTS und TdP

In den vergangenen Jahren kam es aufgrund vermehrter Forschung im Kontext des LQTS und moderner molekulargenetischer Testverfahren zu neuen Erkenntnissen im grundlegenden Verständnis der Ursachen, Auswirkungen und Risiken eines verlängerten angeborenen oder erworbenen QT-Intervalls. Das erworbene LQTS wird durch einen auslösenden Faktor – meist ein Medikament – verursacht und nach dessen Entfernung normalisiert sich die QTc-Zeit wieder auf normale Werte. Durch die gesteigerte Aufmerksamkeit in Bezug auf proarrhythmogene Effekte im Zulassungsprozess befindlicher Medikamente, welche über eine Verlängerung des QT-Intervalls zu TdP führen können, kam es in der Vergangenheit zu kontroversen Diskussionen über die Nutzen-Risiko Abwägung neuer Substanzen. Darüber hinaus stellt das Risiko, ein erworbenes LQTS auszulösen, die häufigste Begründung für die Rücknahme eines sich bereits im Verkauf befindlichen Medikaments dar (Kowey, et al., 2007).

Wenngleich das QT-Intervall im EKG einfach zu bestimmen ist und sich eine Verlängerung in Folge einer Medikamenteneinnahme somit vergleichsweise trivial nachweisen lässt, ist es wenig aussagekräftig bei der Ermittlung des arrhythmogenen Effekts und des konsekutiven Risikos einer TdP. Amiodaron verlängert das QT-Intervall häufig auf >500 ms, seine Rolle im Zusammenhang von TdP wird jedoch in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Es wurde ein erhöhtes Risiko der TdP-Entstehung beschrieben, ein fehlender Zusammenhang proklamiert und sogar ein protektiver Effekt trotz QT-Verlängerung in Erwägung gezogen (Cubeddu, 2009; van Opstal, et al., 2001; Kannankeril, et al., 2010). Im Gegensatz dazu wurde das Antihistaminikum Terfenadin aufgrund nachgewiesener Zusammenhänge mit TdP in vielen Ländern vom Markt genommen obwohl unter therapeutischen Dosen bei gesunden Probanden nur eine QT-Verlängerung von durchschnittlich sechs Millisekunden gezeigt werden konnte. Bei Überdosierung, Medikamenteninteraktionen oder vorbestehender Herzerkrankung fiel die Verlängerung allerdings höher aus (Pratt, et al., 1996). Dies spiegelt anschaulich das Dilemma wider, welches im Zulassungsprozess für Medikamente vorherrscht. Trotz intensiver und kostspieliger Forschung bleibt die Vorhersage des individuellen proarrhythmogenen Potentials unbefriedigend. Zusätzlich wirken sich die Kontextfaktoren im jeweiligen Patienten aus, die eine Übertragung von Effekten aus dem häufig kleinen Studienkollektiv einer Medikamententestreihe auf ein Individuum erschweren, da die letzten Endes notwendige Dosis während der Testung noch nicht endgültig bekannt ist (Fenichel, et al., 2004).

Schon im Zulassungsverfahren stellt sich die Frage, ab welchem Wert der QT-Verlängerung ein neues Medikament als problematisch eingestuft wird. Den gewählten Grenzwert dabei mit fünf Millisekunden sehr niedrig festzulegen begründet sich durch die Annahme, dass in diesem schmalen Bereich keine proarrhythmogenen Veränderungen zu erwarten sind. Trotz dieses nachvollziehbaren

Sicherheitsaspekts muss ein Testabbruch vor der Evaluation der Wirksamkeit eines neuen Medikaments kritisch überprüft werden. Wie bei jeglicher Medikamentengabe stellt sich auch hier die Abwägung zwischen Risiko und Nutzen. Rechtfertigt der Nutzen einer Therapie das potentielle Risiko, indem eine möglicherweise ebenfalls tödlich verlaufende Erkrankung behandelt werden kann, so muss das Risiko der Therapie in Kauf genommen werden, bis sich eine alternative Medikation auf dem Markt befindet (Fenichel, et al., 2004). Hier ist Arsentrioxid anzuführen, welches trotz des nachgewiesenen Risikos der Auslösung von TdP in der Therapie der Promyelozytenleukämie zum Einsatz kommt (Ohnishi, et al., 2000). In Analogie dazu sollte auch die Entwicklung eines möglicherweise lebensrettenden Krebsmedikaments nicht nur aufgrund einer proarrhythmogenen Wirkung gestoppt werden bis ein alternatives Mittel gefunden ist. Im Gegensatz dazu würde jedoch ein Medikament trotz geringem Risikos einer TdP keine Zulassung erhalten, wenn bereits ein gleichwertiges Mittel für die gleiche Erkrankung vorhanden ist oder die Indikation das Risiko nicht aufwiegen würde (Kowey, et al., 2007). Lipicky schlug bereits 1993 eine zu diskutierende Sicherheitsspanne bestehend aus dem Quotient der Effektiven Dosis ED_{50} für gewünschte therapeutische Wirkung und der ED_{50} für QT-Verlängerung vor (Lipicky, 1993).

In den vergangenen Jahren konnten durch Computertechnologie große EKG-Datensätze automatisiert ausgewertet und durch Molekularbiologische Erkenntnisse ein besseres Verständnis der molekularen und zellulären Vorgänge erreicht werden. Unter den Genen, die im Falle einer Mutation das angeborene LQTS auslösen können, wurde bei weiteren Untersuchungen in dem für einen Kaliumkanal kodierenden HERG Gen eine Parallele mit dem erworbenen LQTS nachgewiesen. HERG ist für den wesentlich zur Repolarisation beitragenden Kaliumstrom I_{Kr} verantwortlich. Eine Mutation des HERG Gens reduziert I_{Kr} und führt dadurch zu einer QT-Verlängerung. Ebenso bewirkt die große Mehrheit der QT-verlängernden Medikamente eine Blockade dieses Kaliumstroms (Sanguinetti, et al., 1995).

Nach den Erkenntnissen der variablen Penetranz geht man heute davon aus, dass 5-10% der medikamenteninduzierten LQTS mit Entwicklung einer TdP auf Mutationen in assoziierten Genen zurückgehen, die bislang symptomlos geblieben waren. Durch genetischen Polymorphismus kann die Funktionsveränderung eines betroffenen Ionenkanals auch nur in Gegenwart eines die QT-Zeit verlängernden Medikaments ausgelöst werden (Yang, 2002).

Es erscheint logisch, dass sich bei simultaner Gabe zweier QT-verlängernder Medikamente das Risiko einer Repolarisationsveränderung erhöht. Dies wird nicht zwangsläufig durch additive Effekte auf den Kaliumstrom I_{Kr} vermittelt, sondern vor allem auch durch Medikamenteninteraktion verursacht. CYP3A stellt das wichtigste der Zytochrom-P450 Enzyme dar und metabolisiert zahlreiche Medikamente, welche als Nebenwirkung den Kaliumkanal I_{Kr} blockieren. Bei Gabe von Erythromycin oder Ketoconazol werden durch kompetitive Hemmung die Wirkspiegel weiterer CYP3A-Substrate erhöht. Dies führt

beispielsweise bei o.g. Terfenadin zu erhöhten Konzentration im systemischen Kreislauf und einer deutlicheren QT-Verlängerung als unter therapeutischem Wirkspiegel. Den gleichen Effekt kann man aufgrund einer Überdosierung aufgrund von Substratsättigung oder Leberzirrhose mit konsekutivem Funktionsverlust der Zytochrom-P450 Enzyme beobachten (Roden, 2004).

In einer individuellen Risikobewertung eines Patienten spielen neben der Medikation weitere Kontextfaktoren eine wichtige Rolle. In mehreren Studien wurde TdP dabei unter weiblichen Patienten häufiger beobachtet als bei männlichen (Locati, et al., 1998). Dies deckt sich mit Beobachtungen einer höheren Anzahl kardialer Ereignisse bei erwachsenen Frauen mit LQTS. Die Tatsache, dass bei Kindern und Frauen nach der Menopause dabei keine Unterschiede in der Inzidenz festgestellt werden konnten, lässt eine mögliche Beteiligung von Sexualhormonen folgern (Smetana, et al., 2013).

Ständig aktualisierte Listen der Medikamente, die zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen und TdP auslösen können finden sich auf www.qtdrugs.org und www.torsades.org. Zu den häufigsten Medikamentengruppen zählen Antiarrhythmika, Antibiotika, Antiemetika, Psychopharmaka und Anästhetika (Hunter, et al., 2008).

1.4 Anästhesiologische Besonderheiten bei Patienten mit LQTS

Die Durchführung einer Operation unter Allgemeinanästhesie bei Patienten mit LQTS stellt eine spezielle Herausforderung an das gesamte perioperative Management dar (Rasche, et al., 2006; Booker, et al., 2003; Kies, et al., 2005).

Aufgrund der neuen molekularbiologischen Erkenntnisse zu Ursachen und Auswirkungen des LQTS ergeben sich aus anästhesiologischer Sicht wichtige Veränderungen im perioperativen Ablauf. Durch die genetische Heterogenität und die variable Penetranz der Erkrankung muss davon ausgegangen werden, dass ein deutlich höherer Prozentsatz der Bevölkerung und somit der Patienten von bislang klinisch asymptomatischen Mutationen in für Ionenkanalproteine kodierenden Genen betroffen ist, als bislang angenommen. Ungefähr 30% der Patienten mit genetischem Korrelat eines LQTS bleiben trotz einer Mutation bei normalem Phänotyp und unauffälligem QT-Intervall bis zu einem Erstereignis undiagnostiziert (Vincent, et al., 2002). Dies stellt eine Schwierigkeit bei der Zuordnung zu angeborenem oder erworbenem LQTS dar. Den häufigsten auslösenden Faktor für ein aLQTS stellen jedoch mit großem Abstand QT-verlängernde Medikamente dar (Viskin, 1999), welche auch in der Anästhesie verwendet werden. Trotz der relativen Seltenheit der Erkrankung sind ihre Auswirkungen, wenn sie plötzlich im Rahmen einer Narkose auftreten, häufig schwer zu beherrschen (Dolenska, 2009). Das erhöhte Triggerpotential für derartige maligne Herzrhythmusstörungen bei bislang asymptomatischen Patienten unter Allgemeinanästhesie begründet sich durch die Kombination aus gesteigertem Sympathikotonus wegen der Aufregung des Patienten vor einem Eingriff, notwendiger

Applikation anästhesiologischer Medikamente durch den Anästhesisten und zahlreicher auditorischer Stimuli während der Operation (Rasche, et al., 2006). Durch die Schwierigkeit, das Risiko präoperativ zu erkennen fehlt zusätzlich eine adäquate prophylaktische Medikation des nicht vordiagnostizierten LQTS. Aufgrund der geringen Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp wird eine nicht zu verachtende Anzahl der Betroffenen auch in Zukunft bis zu einem kardialen Erstereignis nicht identifiziert werden können.

Vor allem die Patienten mit unbehandeltem bzw. nicht diagnostiziertem LQTS haben unter Allgemeinanästhesie ein hohes Risiko eine intraoperative maligne PVT zu erleiden. Der Case-Report von S. Dolenska stellt sehr anschaulich dar, wie bei einer gesunden 35-jährigen Frau ein intraoperativer Herzstillstand auftrat. Rückblickend wurden dabei fünf Medikamente gleichzeitig verabreicht, die im Zusammenhang mit LQTS als potentielle Trigger für die Auslösung einer TdP in Frage kommen (Dolenska, 2009).

Die optimale Versorgung von Patienten mit LQTS beginnt bereits im präoperativen Vorgehen mittels einer diagnostischen Abklärung der QT/QTc-Zeit im EKG zur Ermittlung eines Ausgangswerts des QT-Intervalls sowie einer ausführliche Anamnese bezüglich der klinischen Vorgeschichte, der Dauermedikation und bereits erfolgter Subgruppenspezifizierungen (Rasche, et al., 2006).

Voraussetzung für die adäquate perioperative Betreuung von Patienten mit LQTS ist eine kontinuierliche Überwachung des QT-Intervalls während der gesamten perioperativen Periode (Kies, et al., 2005). Trotz der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte im molekularen und klinischen Verständnis des LQTS und den Verbesserungen in der maschinellen Bestimmung des QT-Intervalls wurde bisher kein etabliertes Verfahren einer zuverlässigen automatisierten QT-Intervall-Messung im perioperativen Umfeld publiziert.

Im Rahmen einer Allgemeinanästhesie werden häufig Medikamente verwendet, die eine Interaktion mit der kardialen Repolarisation aufweisen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Substanz ist deshalb bei einem Patienten mit LQTS besondere Achtsamkeit geboten. Die Auswirkung verschiedener Pharmazeutika auf gesunde Patienten ist zwar nicht ohne Einschränkungen übertragbar, aus den in der Literatur beschriebenen Eigenschaften lassen sich jedoch bestimmte Empfehlungen ableiten.

Bislang gibt es keine Leitlinie für das perioperative anästhesiologische Management von Patienten mit LQTS. Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen können in der gesamten perioperativen Zeit maligne Rhythmusstörungen (PVT, TdP) auftreten. Auch wenn diese Episoden in den meisten Fällen kurz und selbstlimitierend bzw. sind, besteht die Möglichkeit, dass es bei anhaltenden TdP zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung und dem Übergang zu Kammerflimmern kommen kann. Durch die Beachtung der in dieser Arbeit unter 5.6 ausgeführten Vorgehensweise und die Vorbereitung auf

möglicherweise auftretende Komplikationen ist zumindest eine optimierte Durchführung einer Allgemeinanästhesie, inklusive einer schnellen zielführenden Therapie bei etwaigen Komplikation, bei Patienten mit LQTS möglich.

Zusammengefasst kommt es in der Anästhesie zunehmend darauf an, durch ein ausführliches Prämedikationsgespräch potentielle Risikopatienten in Bezug auf ein LQTS vermehrt zu identifizieren, um diese einem strukturierten perioperativen Management zuführen zu können und unerwartete Überraschungen zu vermeiden. Außerdem bedarf es weiterer Forschung zum besseren Verständnis der molekularen Zusammenhänge dieses heterogenen Krankheitsbildes.

1.5 Bestimmung des QT-Intervalls

Die Bestimmung des QT-Intervalls stellt die Voraussetzung für die adäquate perioperative Überwachung eines Patienten mit LQTS dar. Durch die Verbesserung der computergestützten Technologie stehen aktuell neben der manuellen Bestimmung der QT-Zeit durch einen Arzt mit Hilfe eines EKG-Lineals auch verschiedene halb- und vollautomatisierte Möglichkeiten zur Bestimmung des QT-Intervalls zur Verfügung. In der vergangenen Dekade gab es zahlreiche Diskussionen und Veröffentlichungen über die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Methoden, die v. a. durch pharmazeutische Studien zum proarrhythmischen Potential neuer Medikamente in sogenannten „Thorough QT Studies (TQT)“ (genaue QT Untersuchungen) gemäß den 2012 aktualisierten Richtlinien E14 der International Conference of Harmonisation (ICH) eine enorme Wichtigkeit erlangt haben (Shah, et al., 2013; Stockbridge, et al., 2012).

1.5.1 Manuelle Bestimmung

Die erste Frage, die es zu klären galt, ist, ob eine Messung der QT-Zeit oder der QU-Zeit die sinnvollere Methode darstellt, die ventrikuläre Repolarisation darzustellen. Als 1993 mehrere namhafte Experten im American Journal of Cardiology das LQTS in einem Symposium beleuchteten, wurde als Konsens vereinbart, dem 1985 von Moss (Moss, et al., 1985). formulierten Vorschlag zu folgen, das QT-Intervall in Ableitung II vom Beginn der Depolarisation des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle zu messen. In Ableitung II tritt aufgrund der Repolarisationsvektoren im Normalfall anstelle zweier diskreter T- und U-Wellen nur eine Einzelwelle auf. Dieses Übereinkommen sollte für die Zukunft eine bessere Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse gewährleisten. Aufgrund weiterer Einflussfaktoren wurde aber auch schon in dieser prägenetischen Ära darauf verwiesen, dass das QT-Intervall nicht die allumfassende Lösung zur Beschreibung der ventrikulären Repolarisation darstellt (Garson, 1993).

In den folgenden Jahren gab es zahlreiche weitere Anmerkungen zur Wahl der zu bevorzugenden Ableitung und Schreibgeschwindigkeit im klinischen Gebrauch im Gegensatz zur Messung des QT-Intervalls in allen 12 Ableitungen für wissenschaftlich Zwecke, was sich im Titel des 1999 von J.

Kautzner verfassten Review: „Measurement of the QT Interval: Do we know what we are doing?“ widerspiegelt (Kautzner, 1999).

Tab. 4 zeigt die in der Anfangsphase automatisierter QT-Bestimmung mittels Computertechnologie gültigen Empfehlungen nach Toivonen zur Bestimmung des QT-Intervalls im klinischen Gebrauch (Toivonen, 2002).

Tabelle 4: Empfehlungen zur Messung des QT-Intervalls

Empfehlungen zur Messung des QT-Intervalls im Klinischen Alltag
EKG Aufzeichnung im physiologischen Zustand (postprandiale Phase vermeiden)
Ein paar Minuten Ruhe zur Adaptierung der QT-Zeit an die Herzfrequenz
Das QT-Intervall in mehreren Ableitungen bestimmen (bevorzugt II und V3-V5)
Separate U-Welle eliminieren, aber T-U Fusion in der Messung akzeptieren
Wenigstens 3-5 Herzaktionen vermessen
Herzaktionen mit hoher Variation des Sinus-Intervalls vermeiden
QTc mit Hilfe einer Korrekturformel bestimmen
Belastungs-EKG in Betracht ziehen, um QT-Verlängerung in Erholungsphase festzustellen

1.5.2 Automatisierte Bestimmung

Durch verbesserte medizinische Geräte bot sich Ende des 20. Jahrhunderts die Möglichkeit, das QT-Intervall computerunterstützt bestimmen zu lassen. Die standardmäßig in jeder Medikamentenzulassungsstudie durchgeführte genaue Betrachtung des QT-Intervalls zum Ausschluss medikamenteninduzierte Repolarisationsstörungen ist im Wesentlichen aufgrund der manuellen Bestimmung des QT-Intervalls mit hohen Kosten verbunden. Neben den den klinischen Ablauf vereinfachenden Effekten, spielten somit auch wirtschaftliche Interessen eine entscheidende Rolle dabei, die Entwicklung einer maschinellen Möglichkeit zur QT-Zeit Bestimmung zu forcieren (Hnatkova, et al., 2006).

Erste Studienergebnisse nach der Markteinführung der neuen Technologie lieferten dabei enttäuschende Ergebnisse bezogen auf den Vergleich zwischen Messwerten aus manueller und automatisierter Bestimmung des QT-Intervalls (McLaughlin, et al., 1995). Es zeigte sich jedoch, dass die Messwerte in einem stabilen Rahmen lagen und die Ergebnisse manueller Erhebungen in Bezug auf Reproduzierbarkeit bereits übertrafen. Somit wurden die Methoden nach und nach für verschiedene Aufgaben unterstützend verwendet, wenngleich es die Messwerte kritisch zu hinterfragen galt (Savelieva, et al., 1998).

1.5.3 Vergleich zwischen automatisierter und manueller Bestimmung in der Gegenwart

Durch eine stetige Verbesserung der technischen Möglichkeiten einerseits und einer Weiterentwicklung der Computeralgorithmen andererseits ist es gelungen, die automatisierte Bestimmung des QT-Intervalls zur verlässlichen Datenerhebung einsetzen zu können

Darpo et al. folgerten 2006 aus ihren Studienergebnissen, dass es keine Grundlage mehr für die Aussage gebe, manuelle Messmethoden seien der automatischen Messung überlegen und dass somit in künftigen QT-Studien an gesunden Probanden die neuen Techniken eingesetzt werden könnten (Darpo, et al., 2006).

2011 kamen Couderc et al. in Zusammenarbeit mit der Food and Drug Administration (FDA) in einer den ICH E14 Richtlinien entsprechenden Untersuchung ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Einsatz automatisierte Methoden in den TQT Studien im Rahmen der Arzneimittelzulassung gerechtfertigt ist (Couderc, et al., 2011).

Die erwähnten Vergleiche beziehen sich auf automatisierte Messung durch Computer und manuelle Messung durch erfahrene Experten. Dass Erfahrung und Training eine Grundvoraussetzung für die korrekte Bestimmung des QT-Intervalls darstellen, wurde durch die Studie von Viskin et al. veranschaulicht. Dabei waren 96% der QT-Experten und 62% der Arrhythmieexperten in der Lage ein QT-Intervall korrekt in „verlängert“ oder „normal“ einzustufen, allerdings <25% der übrigen Ärzte, einschließlich der Kardiologen (Viskin, et al., 2005). Im klinischen Alltag kann automatisierte Bestimmung der QT-Zeit folglich hilfreich sein.

1.6 Perioperative Messung des QT-Intervalls

Wie bereits erwähnt stellt die Durchführung einer Operation unter Allgemeinanästhesie bei Patienten mit LQTS eine spezielle Herausforderung an das gesamte perioperative Management dar (Rasche, et al., 2006; Booker, et al., 2003; Kies, et al., 2005). Durch die emotionalen und physischen Einwirkungen, die zu einer Zunahme des Sympathikotonus führen, können bereits während der präoperativen Einleitungsphase maligne Arrhythmien getriggert werden (Kies, et al., 2005). Mehrere in der Anästhesie häufig verwendete Arzneimittel führen darüber hinaus zu einer Verlängerung des QT-Intervalls mit einer erhöhten Gefahr einer TdP (Dolenska, 2009). Dieser Effekt wurde von Charbit beispielsweise für die Antiemetika Droperidol und Ondansetron aufgezeigt (Charbit, et al., 2008). Charbit proklamierten auch erstmals eine automatisierte perioperative Messung des QT-Intervalls. Aufgrund von Diskrepanzen über die durch den Computer verwendete Korrekturformel nach Bazett musste die QTc-Zeit jedoch vom Anästhesisten erst aus den automatisch ermittelten QT- und RR-Werten mit der von Charbit bevorzugten Korrekturformel nach Fridericia berechnet werden (Charbit,

et al., 2006). Auf die Hintergründe und Anwendung der verschiedenen Korrekturformeln wird zu einem späteren Zeitpunkt eingegangen.

Das von Hnatkova (Hnatkova, et al., 2006) untersuchte und für adäquat befundene Verfahren der automatisierten QT-Zeit-Erfassung durch den von GE Healthcare entwickelten 12-SL-Algorithmus (Xue, 2006) wurde am Klinikum Bogenhausen zur Etablierung einer perioperativen Überwachung des QT-Intervalls verwendet.

Die in der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie durchgeführte Studie zum Vergleich zwischen automatisch und manuell ermittelten QT-Zeiten favorisierte die automatisierte Variante im perioperativen Umfeld. Die QTc-Zeit ist für den Anästhesisten ohne zusätzlichen Arbeitsaufwand über die gesamte Dauer des perioperativen Prozederes permanent abrufbar ohne Anfälligkeit für untersucherabhängige Messungenauigkeiten. (Anton, et al., 2009)

In der Folge wurden im Klinikum Bogenhausen eine Patientin mit angeborenem LQT2 und zwei Patienten mit erworbenem LQTS während einer in Allgemeinanästhesie durchgeführter Operationen mittels des o.g. Verfahrens kontinuierlich überwacht, ohne dass es zu kardialen Arrhythmien kam (Anton, et al., 2010; Pfizenmayer, et al., 2010).

Aus diesen Erfahrungswerten konnte gefolgert werden, dass eine kontinuierliche perioperative Überwachung der QT-Zeit möglich ist und nach einer Validierung der perioperativen Anwendung eine sinnvolle Erweiterung des Monitorings kardialer Risikopatienten darstellt (Pfizenmayer, et al., 2010). Des Weiteren stellt die zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls verwendete Korrekturformel einen wesentlichen Einfluss auf die Klassifizierung und Bewertung des erhobenen Zeitintervalls dar. Obgleich die Verwendung der zahlreichen verschiedenen Korrekturformeln für die QT-Zeit in der Vergangenheit ausgiebig diskutiert wurden, gab es bis dato keine Empfehlung für eine zu bevorzugenden Formel zur Frequenzkorrektur während der perioperativen Behandlung (Malik, et al., 2012)

2 Fragestellung

Trotz der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte im molekularen und klinischen Verständnis des LQTS und den Verbesserungen in der maschinellen Bestimmung des QT-Intervalls wurde bisher kein etabliertes Verfahren einer zuverlässigen automatisierten QT-Intervall Messung im perioperativen Umfeld publiziert, obwohl dies die grundlegende Voraussetzung zur Überwachung eines Patienten mit LQTS unter Allgemeinanästhesie darstellt. Wenngleich die Vorteile der computergestützten Bestimmung der QT-Zeit in mehreren kardiologischen und pharmakologischen Studien dargestellt wurden (Darpo, et al., 2006; Malik, 2010; Cuderc, et al., 2011; Hnatkova, et al., 2006), stellt das Verfahren nach Charbit (Charbit, et al., 2006) mit halbautomatisierter Bestimmung der QTc-Zeit bisher den perioperativen Goldstandard dar. In diesem Zusammenhang wurde am Klinikum Bogenhausen bereits eine Studie zum Vergleich manuell und automatisiert bestimmter QTc-Zeit durchgeführt und es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den aus beiden Methoden bestimmten mittleren QTc-Zeiten festgestellt werden (Anton, et al., 2009). Ein wesentlicher Einfluss auf die Klassifizierung der frequenzkorrigierten QTc-Zeit in verlängert oder normal geht von der verwendeten Korrekturformel aus. Obgleich die Verwendung der zahlreichen verschiedene Korrekturformeln für die QT-Zeit in der Vergangenheit ausgiebig diskutiert wurden, gab es bis dato keine Empfehlung für deren Verwendung im perioperativen Setting (Funck-Brentano, et al., 1993; Benatar, et al., 2001; Malik, et al., 2012).

In einer weiteren Studie am Klinikum Bogenhausen konnten beim Vergleich häufig verwendeter Korrekturformeln für perioperative automatisiert gemessene QT- und RR-Intervalle formelabhängig deutliche Unterschiede festgestellt werden, die weiterer Studie bedürfen (Pfizenmayer, et al., 2009).

Aus den vorangegangenen Ergebnissen leitet sich das Studiendesign der hier vorliegenden Datenerhebung ab. Die Ziele waren die klinische Etablierung eines kontinuierlichen perioperativen Monitorings des QT-Intervalls mittels computergestützter automatisierter EKG-Analyse und eine Untersuchung des Einflusses der zur Frequenzkorrektur eingesetzten Korrekturformeln auf die gemessenen Zeitintervalle. Es wurden dazu die Korrekturformeln Bazett (Bazett, 1920), Fridericia (Fridericia, 1920), Hodges (Hodges, et al., 1983), Framingham (Sagie, et al., 1992), Charbit (Charbit, et al., 2006), und QT_{RAS} (Pfeufer, et al., 2005) verwendet. Ferner wurde die automatisierte EKG-Auswertung mittels 12 SL und 5 RL Algorithmus durchgeführt. Damit wurde evaluiert, ob trotz Kontraindikation gegen ein 12-Kanal EKG mit dem am Klinikum Bogenhausen standardmäßig durchgeführten 5-Kanal EKG eine valide Bestimmung des QT-Intervalls möglich ist. Weitere patientenbezogenen Daten wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Medikation und durchgeführte Operation wurden erfasst um einen möglichen Einfluss auf das QT-Intervall nachweisen zu können. Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert gespeichert. Informed Consent lag vor.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Studienplanung

Die vorliegende Studie wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission der BLÄK in der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Bogenhausen der Städtisches Klinikum München GmbH durchgeführt.

Die Analyse der Daten einer bereits in der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie durchgeführten Studie zum Vergleich manueller und automatisierter Analyse des QT-Intervalls ergab einen Mittelwert des QT-Intervalls perioperativer Patienten für die automatisierte Bestimmung von 418 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 41 Millisekunden. (Anton, et al., 2009) Daraufhin wurde für den Vergleich der beiden in der Studie untersuchten EKG Methoden eine Differenz von 20 Millisekunden zwischen den aus beiden Messmethoden bestimmten Zeiten als klinisch relevant definiert. Bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ und einer Power von 90% wurde ein notwendiger Studienumfang von 100 Patienten bestimmt.

Die Messungen erfolgten in Operationssaal 3 des Klinikums Bogenhausen an 100 Patienten, die sich dort einem chirurgischen Eingriff unterziehen mussten. Die Patienten wurden bei einem Aufklärungsgespräch ausführlich über die Möglichkeit der Studienteilnahme informiert und gaben anschließend ihre Einverständniserklärung über die Teilnahme ab, die jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden konnte.

3.1.2 Studienzeitraum

Alle Patienten wurden zwischen dem 14. Februar 2011 und dem 18. November 2011 in die Studie eingeschlossen und untersucht.

3.1.3 Studienart

Die Studie wurde als klinisch-prospektive, nichtinvasive Observationsstudie ohne therapeutische Intervention durchgeführt.

3.2 Patientenauswahl

Bei der Probandenauswahl wurde darauf geachtet, keine Patienten mit Vorerkrankungen einzuschließen, die die valide Messung der QT-Zeit beeinträchtigen könnten (siehe 3.2.2). Des Weiteren bestand aus logistischen Gründen (Monitorausstattung) die Notwendigkeit, dass die Operation in Allgemeinanästhesie in Operationssaal 3 (v.a. Fachbereich Neurochirurgie) durchgeführt wurde.

3.2.1 Einschlusskriterien

Zur Aufnahme in das Studienkollektiv mussten die Patienten das 18. Lebensjahr vollendet haben und nach der festgestellten Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme erklären.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen aufgrund der kardialen Vorerkrankungen Vorhofflimmern, Absolute Arrhythmie und Schenkelblockbildern keine valide Bestimmung der QTc-Zeit möglich war, wurden ebenso wie Schrittmacherträger nicht in die Studienpopulation aufgenommen. Des Weiteren wurden nicht volljährige Patienten und Patienten, bei denen aufgrund des Operationsgebiets bzw. der Lagerungsform (Bauchlage, Stufenlage) während der Operation eine korrekte Platzierung der EKG-Elektroden nicht möglich gewesen wäre, von der Teilnahme ausgeschlossen.

3.3 Anästhesie und Narkosegeräte

3.3.1 Prämedikationsvisite

Bei der Prämedikationsvisite wurden die demographischen Daten der Patienten und eine ausführliche Anamnese über die Vorerkrankungen und die Medikation erhoben. Dabei wurden v.a. diejenigen Arzneimittel identifiziert, die zu einer Verlängerung des QT – Intervalls führen können, wie Klasse I und II Antiarrhythmika sowie diverse nichtkardiale Pharmaka, z.B. Antidepressiva, Antiemetika oder Antibiotika (Fenichel, et al., 2004). Nach einer körperlichen Untersuchung, der Bestimmung der Vitalparameter Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz und der Feststellung von Körpergröße und Gewicht wurden die Patienten ihrem körperlichen Allgemeinzustand gemäß der ASA-Klassifikation der American Society of Anesthesiologists in die entsprechende Risikogruppe eingeteilt.

In einem separaten Aufklärungsgespräch wurden die Patienten ausführlich über die Möglichkeit der Studienteilnahme aufgeklärt und gaben anschließend ihre schriftliche Einverständniserklärung ab.

3.3.2 Medikamente

Zur Prämedikation wurde 60 Minuten vor dem geplanten Eingriff oral 0,1 mg/kg KG Midazolam (Firma Ratiopharm GmbH, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland) verabreicht.

Bei intrakraniellen Eingriffen erfolgte eine Target Controlled Infusion (TCI) mit Propofol (Propofol-Lipuro, Firma B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Hessen, Deutschland) und Sufenta® (Sufentanil, Firma Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Nordrhein-Westfalen, Deutschland) durch TIVA Agilia® Injektomaten der Firma Fresenius Kabi AG (Bad Homburg vor der Höhe, Hessen, Deutschland). Bei Dekompressionen an der Wirbelsäule und anderen kurzen Eingriffen wurden je nach Indikation zur

Einleitung ebenfalls Propofol und Fentanyl (Firma B.Braun) gegeben und die Narkose anschließend mit Forene® (Isofluran, Firma Abott, Chicago, Illinois, USA) oder Sevorane® (Sevofluran, Firma Abott) und Fentanyl aufrechterhalten.

Zur Muskelrelaxation wurden je nach Patient und Indikation Atracurium (Firma Hikma Pharmaceuticals, London, UK), Esmeron® (Rocuronium, Firma Essex Pharma GmbH, München, Bayern, Deutschland) oder Lysthenon® (Succinylcholin, Firma Nycomed, Opfikon, Zürich, Schweiz) verabreicht. Zur antibiotischen Prophylaxe wurde unter Beachtung etwaiger Kontraindikationen standardmäßig Cefuroxim (Firma Cephasaar GmbH, St. Ingberg, Saarland, Deutschland) verwendet.

Während der Eingriffe wurde je nach Operation in Absprache mit den Neurochirurgen Mannitol (Mannit-Lösung 20%, Firma Serag-Wiessner KG, Naila, Bayern, Deutschland) und Dexamethason (Firma Ratiopharm GmbH, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland) injiziert.

3.3.3 Einleitung, Operation und postoperative Überwachung – Geräte und Material

Die Patienten erhielten ungefähr eine Stunde vor dem planmäßigen Operationsbeginn auf Abruf ihre Prämedikation und wurden im Anschluss in Einleitungsraum 3 des Klinikums Bogenhausen gebracht.

In Einleitungsraum 3 wurde den Patienten standardmäßig Elektroden für ein 5-Kanal EKG (Red Dot™ 2560 EKG Elektroden, Firma 3M Company, Maplewood, Minnesota, USA) aufgeklebt, ein Pulsoxymeter angeschlossen und eine nichtinvasive Blutdruckmessung (NIBP, Critikon® Manschette, Firma GE Medical Systems Information Technologies, Milwaukee, Wisconsin, USA) über eine Manschette durchgeführt. Anschließend wurde eine 18G oder 20G Venenverweilkanüle (Vasofix®, Firma B.Braun) gelegt. Zusätzlich wurde das für die Studie benötigte 12-Kanal EKG angebracht und die Muskelrelaxation über ein Neuromuskuläres Monitoring (NMM) mittels Train of Four (TOF) überwacht. Die insgesamt 15 verwendeten EKG-Elektroden wurden mit einem Multi-Link ECG Cable 12-lead AAMI/AHA bzw. einem Multi-Link ECG Cable 5-lead AAMI/AHA EKG Kabel (Firma GE) an den Care Scape Monitor B 850 (Firma GE) angeschlossen.

Nach der Narkoseeinleitung durch die o.g. Medikamente und der endotrachealen Intubation wurde je nach Indikation eine kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung durch Punktion der Radialarterie (Arterienkanüle, Firma Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, USA) etabliert sowie ein Zentralvenöser Katheter (ZVK, Firma B.Braun) und ein Dauerkatheter (DK, Firma MSP Schmeiser GmbH, Horb/Neckar, Baden-Württemberg, Deutschland) mit Temperatursonde gelegt. Zum Monitoring wurde der Care Scape Monitor (Firma GE) verwendet, die Beatmung erfolgte durch Primus Geräte (Firma Drägerwerk AG & Co.KG&A, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland).

Über die gesamte Dauer der Narkose wurde mit Hilfe der genannten Geräte kontinuierlich die Herzfrequenz, der arterielle Blutdruck (Systolisch, Diastolisch und Mitteldruck), die

Sauerstoffsättigung, die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration, die Temperatur, die Muskelrelaxierung sowie die QT- und QTc- Zeit überwacht. Nach Beendigung der Operation wurden die Patienten je nach Art des Eingriffs und des perioperativen Verlaufs entweder intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt oder nach Extubation im Aufwachraum weiter überwacht.

3.3.4 Methodik

Das ursprüngliche Vorhaben, ein 12-Kanal EKG alle 15 Minuten durch Ausstecken von fünf Brustwandableitungen aus dem Verbindungsstück in ein 5-Kanal EKG umzuwandeln, stellte sich als nicht durchführbar heraus, da man sich zum Wechsel zwischen den beiden Methoden aufgrund der Kabellänge regelmäßig unter die sterile Abdeckung hätte begeben müssen, was bei den neurochirurgischen Interventionen wiederholt zu einer nicht tolerablen Irritation geführt hätte. Durch das vollständige, separate Anbringen beider EKG Messungen konnte das Wechseln von 12- auf 5-Kanal EKG durch Umstecken direkt am Modul neben dem Anästhesiemonitor erfolgen, wodurch die Durchführung der Messungen deutlich erleichtert wurde. Außerdem verkürzte sich dadurch die Zeitspanne zwischen den einzelnen Messungen der unterschiedlichen Methoden.

Abb. 1 zeigt die Platzierung der Elektroden beim während der Allgemeinanästhesie im Klinikum Bogenhausen standardmäßig verwendeten 5-Kanal EKG, bestehend aus den Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger und der Brustwandableitung V5 nach Wilson. In Abb. 2 ist das zusätzlich aufgeklebte 12-Kanal EKG dargestellt, das alle Brustwandableitungen V1-V6 enthält. In Abb. 3 ist dargestellt, wie die EKG Elektroden bei den Studienpatienten angebracht wurden. Aufgrund der oben beschriebenen Problematik mit der Konnektion zwischen den EKG Kabeln wurden das 12-Kanal und das 5-Kanal EKG separat etabliert. Dies ist in Abb. 4 farblich hervorgehoben. Die Elektroden, die zur Ableitung des 12 SL EKG verwendet wurden sind blau markiert, die Elektroden des 5 RL EKGs rot. Zur Ableitung der Brustwandableitung V5 wurde wie dargestellt jeweils für beide Methoden eine Elektrode verwendet.



Abbildung 1: 5-Kanal EKG



Abbildung 2: 12-Kanal EKG



Abbildung 3: Anbringung der EKG-Elektroden in der Studie



Abbildung 4: Darstellung der Elektroden von 12- und 5- Kanal EKG

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Die manuelle Bestimmung des QT-Intervalls

Das QT Intervall ist definiert als die Zeitspanne vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle. Es spiegelt somit die Zeitdauer einer kompletten Herzerregung wider, bestehend aus Depolarisation und Repolarisation der Herzmuskelzellen. Der Beginn des Intervalls lässt sich durch den scharfen Anstieg im QRS-Komplex zu Beginn der Depolarisation meist gut definieren. Das Ziel, das Zeitintervall exakt bis zum Ende der Repolarisation zu bestimmen wird teilweise durch eine im Anschluss an die T-Welle auftretende U-Welle erschwert. Aufgrund dieser historischen Schwierigkeiten in der genauen Bestimmung des Endpunkts der Repolarisation wurde das QT-Intervall vereinbarungsgemäß in Ableitung II gemessen, da sich in dieser Ableitung häufiger eine Einzelwelle darstellt als zwei separate T- und U-Wellen (Garson, 1993; Moss, et al., 1985; Jervell, et al., 1957).

In jüngerer Vergangenheit wurde zusätzlich zu Ableitung II auch noch die Ableitung V 5 vermessen und das längste bestimmte Intervall verwendet. Das Ende der T-Welle ist definiert als der Schnittpunkt ihres absteigenden Schenkels mit der isoelektrischen Grundlinie im EKG, falls keine oder eine deutlich abgrenzbare U-Welle folgt. Bei biphasischen T-Wellen der gleichen Amplitude wird der Abfall des zweiten T-Wellenanteils auf die isoelektrische Linie als Messpunkt verwendet. Folgt auf eine T-Welle vor ihrer Rückkehr auf die isoelektrische Linie eine zweite Welle niedrigerer Amplitude, die nicht eindeutig als T2- oder U-Welle erkannt werden kann, sollten zwei Messpunkte QT1 und QT2 vermessen werden. Das resultierende QT-Intervall sollte generell der Mittelwert von mindestens drei aufeinander folgenden gemessenen elektrischen Herzaktionen sein (Goldenberg, et al., 2006).

3.4.2 Die Bestimmung des frequenzkorrigierten QTc-Intervalls

Das QT-Intervall wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst, wobei die Herzfrequenz einen wesentlichen direkten Einfluss auf die Repolarisationszeit besitzt. Zur einfacheren Vergleichbarkeit wurden Korrekturformeln entwickelt, um ein QT-Intervall mit Hilfe der zugehörigen Herzfrequenz auf eine Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute zu normieren. Im Folgenden werden die Korrekturformeln aufgeführt, die im Rahmen der Studie zur Frequenzkorrektur der gemessenen QT-Intervalle verwendet wurden.

Die am häufigsten verwendete Formel ist die 1920 von Henry Cuthbert Bazett entwickelte Funktion zur Korrektur des QT-Intervalls. Sie lautet:

$$QTc = QT / \sqrt{RR} \quad (\text{Bazett, 1920})$$

Ebenfalls 1920 wurde von Lois Sigurd Fridericia eine ähnliche Korrekturformel entwickelt. Im Unterschied zur Bazett-Formel wird bei der Fridericia-Formel das QT-Intervall anstelle der Quadratwurzel durch die Kubikwurzel des RR-Abstandes geteilt:

$$QTc = QT / \sqrt[3]{RR} \quad (\text{Fridericia, 1920})$$

Morrison Hodges entwickelte 1983 die erste lineare Korrekturformel für das QT-Intervall. Die QTc-Zeit berechnet sich folgendermaßen:

$$QTc = QT + 1,75 * (\text{Herzfrequenz} - 60) \quad (\text{Hodges, et al., 1983})$$

Mit den Daten aus der als *The Framingham Heart Study* bekannt gewordene Studie zur Untersuchung der Risiken von Koronarer Herzkrankheit und Arteriosklerose, die 1948 in der amerikanischen Stadt Framingham, Massachusetts begonnen wurde, wurde von Sagie et al. im Jahr 1992 die mittlerweile als Framingham-Korrekturformel bekannte Methode zur QT-Korrektur veröffentlicht. Sie lautet:

$$QTc = QT + 0,154 * (1 - RR) \quad (\text{Sagie, et al., 1992})$$

Im Rahmen einer Untersuchung zur automatisierten QT-Bestimmung schlugen Beny Charbit et al. 2006 folgende Annäherung zur Fridericia-Formel als Korrekturmöglichkeit vor:

$$QTc = QT + \frac{QT}{20} * \text{Runden}\left(\frac{\text{Herzfrequenz} - 60}{10}\right) \quad (\text{Charbit, et al., 2006})$$

Seit über 20 Jahren werden im Raum Augsburg mit der Kora-Studie die Auswirkungen von Umweltfaktoren, Verhalten und Genen auf die Gesundheit der Bevölkerung untersucht. Mithilfe eines multivariaten linearen Regressionsmodells am untersuchten Studienkollektiv wurde von Pfeuffer et al. aus den erhobenen Daten eine QT-Korrekturformel entwickelt, die neben der Herzfrequenz auch das Geschlecht und das Alter als Kovarianten in die Korrektur miteinbezieht. Die sogenannten QTc-RAS Zeiten berechnen sich nach folgenden Formeln:

Männer:

$$QTc - RAS = QT - [0,152 * (RR - 1000ms)] - \left[\frac{0,318ms}{Jahr} * (\text{Alter} - 60 \text{ Jahre})\right]$$

Frauen:

$$QTc - RAS = QT - [0,154 * (RR - 1000ms)] - \left[\frac{0,207ms}{Jahr} * (\text{Alter} - 60 \text{ Jahre})\right] - 4,58 \text{ ms}$$

(Pfeuffer, et al., 2005)

Bei den Formeln nach Bazett, Fridericia und Framingham ist der RR-Abstand in Sekunden einzusetzen, bei der QT_{as}-Formel in Millisekunden. Der Anästhesiemonitor verwendet standardmäßig die Korrekturformel nach Bazett. In Vorstudien der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Bogenhausen wurde bereits gezeigt, dass QT_c-Zeiten wesentlich von der zur Korrektur verwendeten Formel beeinflusst werden (Pfizenmayer, et al., 2009).

3.4.3 Datenverarbeitung

Alle gemessenen Herzfrequenzen und QT-Werte wurden in eine Excel[®]-Tabelle (Firma Microsoft, Redmond, Washington, USA) übernommen und anhand der oben genannten Korrekturformeln die entsprechenden QT_c-Werte bestimmt.

3.4.4 Die automatisierte QT-Zeit Bestimmung durch den Care Scape Monitor B 850

Der Care Scape Monitor B 850 der Firma General Electric besitzt eine Funktion zur automatisierten Bestimmung des QT-Intervalls. Zur Ermittlung des QT-Intervalls werden dabei die Informationen aus mehreren Herzaktionen und aus allen verwendeten EKG-Ableitungen verwendet. Dazu wird zunächst für jede Ableitung aus den Herzaktionen des betreffenden EKG-Abschnitts ein repräsentativer Herzschlag erstellt. Im Anschluss wird aus diesen generierten Herzaktionen jeder Ableitung eine zusammengefügte Herzaktion abgebildet. Aufgrund dieser Änderungen zur konventionellen manuellen Messung in den Ableitungen II und V5 entsteht das sogenannte *Global QT Measurement*. Dadurch wird das längste QT-Intervall aus allen Ableitungen erfasst. Ebenso wie bei der manuellen Bestimmung der QT-Zeit ist auch bei der automatisierten Bestimmung durch den Anästhesiemonitor aufgrund der bereits beschriebenen vielseitigen Möglichkeiten der T-Wellendarstellung die korrekte Erkennung des Endpunkts der T-Welle schwieriger zu erreichen als den Beginn des QRS-Komplexes zu ermitteln. Der Beginn des QRS-Komplexes zeigt sich durch eine scharfe Auslenkung in der Summe der Vektorbeträge der *First Differences*. Der Endpunkt der T-Welle wird definiert als derjenige Zeitpunkt, an dem das Verhältnis der Fläche unter der Kurve der Vektorbeträge der *First Differences* nach dem Zeitpunkt weniger als 2% der gesamten Fläche unter der T-Welle beträgt (Xue, 2006).

3.4.5 Ablauf der Datenerhebung

Direkt nach Beginn der Operation wurde ein durch den Monitor bewertetes Echtzeit 12-Kanal EKG erhoben und ausgedruckt. Im Anschluss wurde am Modul das 12-Kanal EKG Kabel diskonnektiert und durch das 5-Kanal EKG Kabel ersetzt. Mit dieser Einstellung wurde ein Echtzeitausdruck aller Ableitungen angefertigt und die ermittelten Zeiten des QT- und QT_c-Intervalls aus den im Monitor gespeicherten Trends übernommen. Danach wurde für die intraoperative Überwachung wieder das 12-Kanal EKG Kabel eingesetzt.

Die folgenden Messungen erfolgten analog alle 15 Minuten. Durch Artefakte bei der EKG Aufzeichnung, beispielsweise durch den Einsatz der chirurgischen Diathermie mittels Elektrokauter und Bipolar oder aufgrund von Situationen, die eine Unterbrechung der kontinuierlichen EKG Überwachung nicht ohne Risiko für den Patienten möglich gemacht hätten, wurde eine Veränderung des Messintervalls um wenige Minuten in Kauf genommen werden. Das letzte Messintervall vor der Naht konnte auch weniger als 15 Minuten betragen.

An 100 Patienten wurden so insgesamt 900 Messpaare von 12- und 5-Kanal EKG erhoben.

Für die Patienten Nr. 1-60 wurde die erste gemessene QTc-Zeit direkt nach dem Beginn der Operation (Schnitt) als Ausgangswert für die Entwicklung des QTc-Intervalls während der Operation gespeichert. Ab Patient Nr. 61 wurde die QTc-Zeit direkt vor Beginn der Narkoseeinleitung notiert, um einen Ausgangswert für die Entwicklung der QTc-Zeit im Verlauf der gesamten Narkose zu bekommen. Dies war bei den Patienten Nr. 1-60 aufgrund der je nach Operation unterschiedlichen Dauer zwischen Narkoseeinleitung und Schnitt nicht möglich gewesen.

3.5 Statistik

Alle erhobenen Daten und Messwerte wurden pseudonymisiert in eine Excel-Tabelle (Firma Microsoft) übernommen. Statistische Auswertungen erfolgten mit den Programmen „R“, Version 2.9.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, 2009), Prism, Version 6 (GraphPad Software, La Jolla, Kalifornien, USA, 2012) und SPSS, Version 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, 2013). Die kontinuierlichen Parameter wurden mit Hilfe des D'Agostino – Pearson Test und des Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung überprüft. Zwei Gruppen mit normalverteilten Werten wurden mit Hilfe des zweiseitigen t-Tests verglichen. Für den Vergleich zweier Gruppen mit nicht-normalverteilten Werten wurde für gepaarte Werte der Wilcoxon-Test verwendet, für ungepaarte Werte der Mann-Whitney-Test. Zum Vergleich der beiden EKG-Messmethoden 12-SL und 5-RL wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt und der Korrelationskoeffizient r nach Pearson sowie das Signifikanzniveau p bestimmt. Eine weitere statistische Auswertung erfolgte mittels zweiseitigem, abhängigen t-Test. Außerdem wurden die beiden Methoden graphisch mit Hilfe eines Bland-Altman Plots (Bland, et al., 1986) miteinander verglichen. Für den Vergleich der anhand der verschiedenen Korrekturformeln bestimmten QTc-Zeiten wurde eine Varianz-Analyse (ANOVA, F-Test) für abhängige Stichproben durchgeführt. Zur graphischen Darstellung quantitativer Daten wurden Box-Whisker-Plots erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographie - das Patientenkollektiv

4.1.1 ASA-Klassifikation

Es wurden 100 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 56 Frauen und 44 Männer. Eine Gruppierung in die ASA-Klassifikation der American Society of Anesthesiologists stufte sieben Patienten in Risikogruppe ASA 1 ein, 48 Patienten als ASA 2, 38 Patienten als ASA 3, sechs Patienten als ASA 4 und ein Patient wurde der Gruppe ASA 5 zugeordnet.

4.1.2 Alter, Gewicht und Größe

Tab. 5 zeigt die demographischen Daten der eingeschlossenen Patienten

Tabelle 5: Demographie des Patientenkollektivs: Alter, Gewicht, Größe und BMI

	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Größe in cm	BMI in kg/m ²
Mittelwert	56,6	73,2	170,5	25,3
STAW	14,9	14,1	10,2	4,2
Median	55	72	170	24,6
Max	84	110	197	42,1
Min	23	50	145	18,5
Quartile 1	46	63	163	22,8
Quartile 3	70	83	179	27,0
Fehlt	0	5	7	7
Patienten	100	95	93	93

4.1.3 BMI und Gewichtsklassen

Eine zusätzliche deskriptive Einteilung wurde anhand des Body-Mass-Index (BMI) vorgenommen (Tab. 6). Von den 100 Studienteilnehmern hatten 54 einen BMI zwischen 18 und 25 und 31 Patienten lagen im Bereich zwischen 25 und 30. Bei acht Probanden lag der BMI über 30 und bei sieben Patienten war die Feststellung des BMI präoperativ nicht erfolgt. Anhand des errechneten BMI wurden die Patienten in drei Gewichtsklassen gruppiert (siehe Tab.2). Eine detaillierte Aufteilung nach Geschlecht, ASA-Klassifikation und BMI findet sich in Tab. 7.

Tabelle 6: Gewichtsklassen des Patientenkollektivs

	Normalgewicht	Präadipositas	Adipositas	fehlt
Anzahl	54	31	8	7
% Messwerte	58	33	9	-
% Gesamt	54	31	8	7

Tabelle 7: Geschlecht, ASA-Klassifikation und BMI

		Gesamtkollektiv							
BMI	Summe	<18	18-25	25-30	30-35	35-40	>40	fehlt	
ASA 1	7	0	6	1	0	0	0	0	
ASA 2	48	0	24	20	1	1	0	2	
ASA 3	38	0	21	9	4	0	2	2	
ASA 4	6	0	2	1	0	0	0	3	
ASA 5	1	0	1	0	0	0	0	0	
Summe	100	0	54	31	5	1	2	7	
BMI	Summe	ASA1	ASA2	ASA3	ASA4	ASA5			
<18	0	0	0	0	0	0			
18 - 25	54	6	24	21	2	1			
25-30	31	1	20	9	1	0			
30-35	5	0	1	4	0	0			
35-40	1	0	1	0	0	0			
>40	2	0	0	2	0	0			
fehlt	7	0	2	2	3	0			
Summe	100	7	48	38	6	1			
		Männer							
BMI	Summe	<18	18-25	25-30	30-35	35-40	>40	fehlt	
ASA 1	2	0	1	1	0	0	0	0	
ASA 2	21	0	9	12	0	0	0	0	
ASA 3	18	0	10	6	2	0	0	0	
ASA 4	3	0	0	1	0	0	0	2	
ASA 5	0	0	0	0	0	0	0	0	
Summe	44	0	20	20	2	0	0	2	
BMI	Summe	ASA1	ASA2	ASA3	ASA4	ASA5			
<18	0	0	0	0	0	0			
18 - 25	20	1	9	10	0	0			
25-30	20	1	12	6	1	0			
30-35	2	0	0	2	0	0			
35-40	0	0	0	0	0	0			
>40	0	0	0	0	0	0			
fehlt	2	0	0	0	2	0			
Summe	44	2	21	18	3	0			
		Frauen							
BMI	Summe	<18	18-25	25-30	30-35	35-40	>40	fehlt	
ASA 1	5	0	5	0	0	0	0	0	
ASA 2	27	0	15	8	1	1	0	2	
ASA 3	20	0	11	3	2	0	2	2	
ASA 4	3	0	2	0	0	0	0	1	
ASA 5	1	0	1	0	0	0	0	0	
Summe	56	0	34	11	3	1	2	5	
BMI	Summe	ASA1	ASA2	ASA3	ASA4	ASA5			
<18	0	0	0	0	0	0			
18 - 25	34	5	15	11	2	1			
25-30	11	0	8	3	0	0			
30-35	3	0	1	2	0	0			
35-40	1	0	1	0	0	0			
>40	2	0	0	2	0	0			
fehlt	5	0	2	2	1	0			
Summe	56	5	27	20	3	1			

4.2 Messwerte bei 12- und 5-Kanal EKG

Bei den intraoperativen Messungen des QT-Intervalls an 100 Patienten wurden insgesamt 900 Messpaare mit QT-Zeiten nach 12- und 5-Kanal EKG ermittelt. Diese untergliedern sich in 503 Messpaare bei den 56 weiblichen Patienten und 397 Messpaare bei den 44 männlichen Patienten. Bei jedem Patienten wurden mindestens drei Messungen durchgeführt.

Die in 900 Messungen durchschnittliche mit der 12-Kanal Methode vom Care-Scape Monitor ermittelte Dauer der QTc-Zeit (Bazett-Korrektur) betrug 439,2 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 29,6 Millisekunden. Die 5-Kanal Methode ergab einen Durchschnittswert des QTc-Intervalls von 439,4 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 30,3 Millisekunden. Daraus lässt sich kein signifikanter Unterschied ableiten. (Wilcoxon-Test: $p=0,7461$; t-Test: $p=0,87$)

Abb. 5 zeigt einen Box-Whisker-Plot der aus den beiden Messmethoden erhaltenen Werte des QTc-Intervalls.

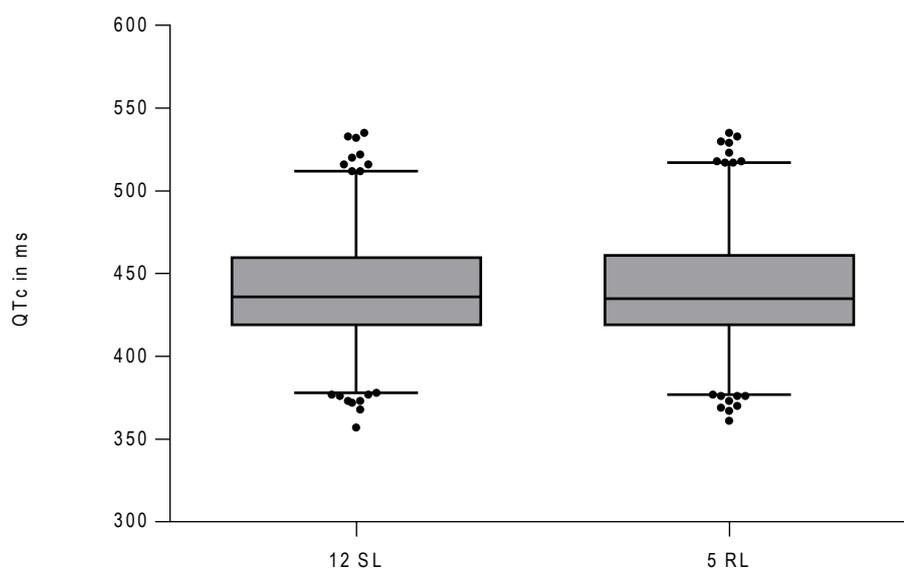


Abbildung 5: Box-Whisker-Plot: QTc-Zeit in 12- und 5-Kanal EKG

Abb. 6 zeigt die Korrelation der mittels der beiden Methoden gemessenen Herzfrequenzen für 900 Messungen. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergibt $r=0,9829$. Diese signifikante Korrelation ($p<0,0001$) zeigt sich in der linearen Regressionsgeraden mit der Formel: $y=f(x)=0,9995x-0,2052$.

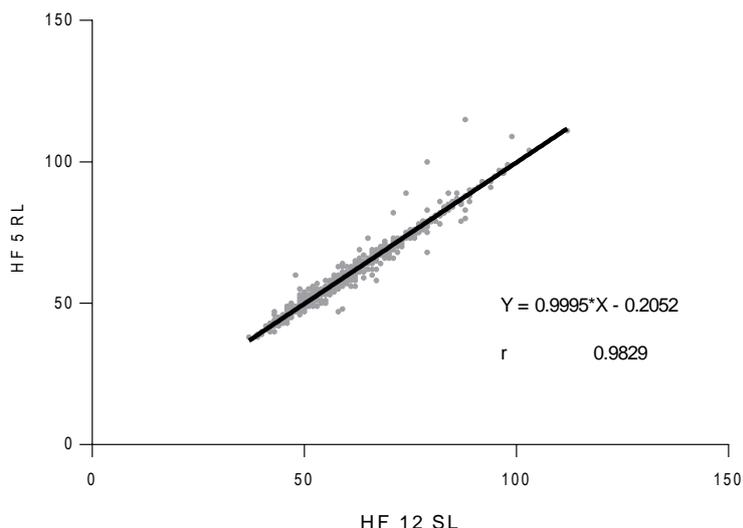


Abbildung 6: Korrelation: Herzfrequenz in 12- und 5-Kanal EKG

Die Korrelation der mit beiden Methoden gemessenen unkorrigierten QT-Intervalle ist in Abb. 7 dargestellt. Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson beträgt 0,9924 und ist ebenfalls signifikant ($p < 0,0001$).

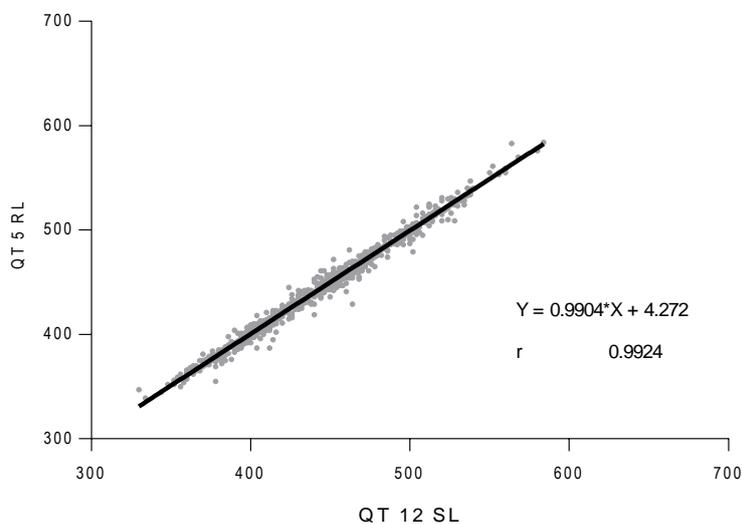


Abbildung 7: Korrelation: QT-Zeit in 12- und 5-Kanal EKG

In Abb. 8 zeigt sich die Korrelation der nach der Bazett-Formel frequenzkorrigierten QTc-Messwerte aus den beiden zu vergleichenden EKG-Methoden. Dazu wurden zu jedem gemessenen QT-Intervall nach der 12 SL Methode und der zugehörigen Herzfrequenz nach der Bazett-Formel ein QTc-Wert errechnet und dieser mit dem analog nach der 5 RL Methode ermittelten QTc-Wert korreliert. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,9814 bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$.

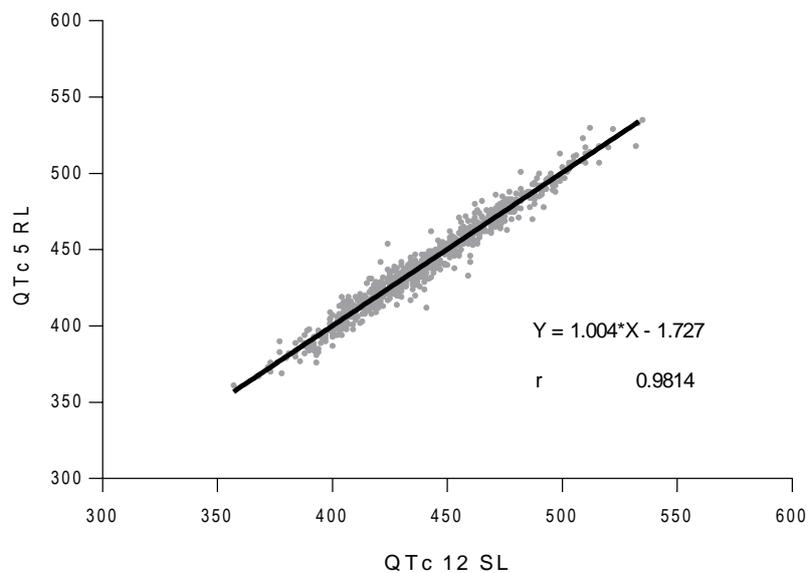


Abbildung 8: Korrelation: QTc-Zeit in 12- und 5-Kanal EKG

Abb. 9 zeigt einen Bland-Altman Plot der 900 Messpaare des unkorrigierten QT-Intervalls aus 12 SL und 5 RL EKG. Es ergibt sich die Regressionsgerade: $y=f(x)=0,002017x-0,9081$

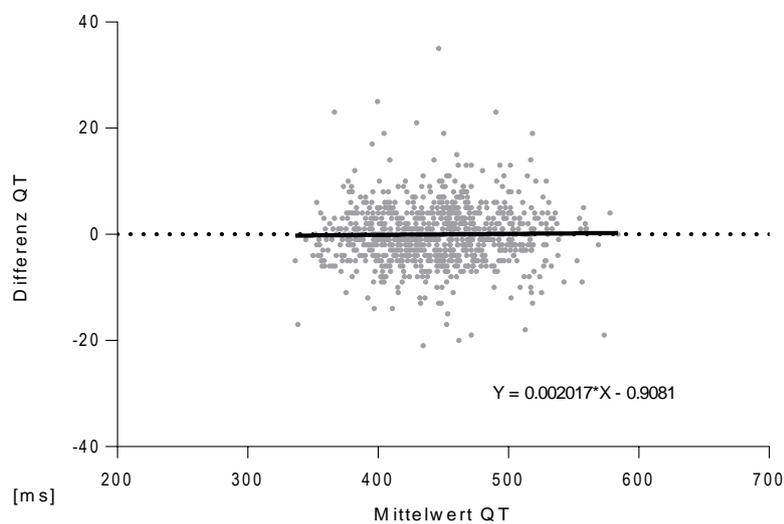


Abbildung 9: Bland-Altman-Plot: Messwerte aus 12- und 5-Kanal EKG

Die Bland-Altman Plots zwischen den mit den Korrekturformeln ermittelten QTc-Zeiten aus 12 SL und 5 RL EKG liefern die in Tab. 8 dargestellten Regressionsgeraden.

Tabelle 8: Geradengleichungen der Regressionsgeraden

Korrekturformel	Regressionsgerade B.A. 12 SL -5 RL
Bazett	$y = -0,0234x + 10,029$
Framingham	$y = -0,0315x + 14,621$
Fridericia	$y = -0,0291x + 13,414$
Hodges	$y = -0,0187x + 8,7173$
Charbit	$y = -0,0142x + 6,8063$

Am Anästhesiemonitor wurde sowohl die primär bestimmte QT-Zeit, als auch die mit der Korrekturformel nach Bazett frequenzkorrigierte QTc-Zeit erfasst. Nach 900 durchgeführten Messungen betrug der durchschnittliche Unterschied der QT-Zeit zwischen dem 12 SL EKG und dem 5 RL EKG -0,01 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 5,55 Millisekunden. Der mittlere absolute Betrag der Differenzen betrug 4,09 Millisekunden, die zugehörige Standardabweichung lag bei 3,75 Millisekunden.

Die vom Anästhesiemonitor nach der Bazett-Formel korrigierten QTc-Intervalle ergaben zwischen der 12 SL und der 5 RL EKG Methode eine durchschnittliche Differenz von -0,23 Millisekunden bei einer Standardabweichung von 5,81 Millisekunden. Der durchschnittliche Betrag der Differenzen zwischen den beiden Messmethoden betrug für das QTc-Intervall 4,36 Millisekunden und hatte eine Standardabweichung von 3,84 Millisekunden.

Tab. 9 zeigt die durchschnittliche Differenz zwischen 12 SL und 5 RL Methode für die Verwendung weiterer in der Literatur beschriebener Korrekturformeln des QT-Intervalls.

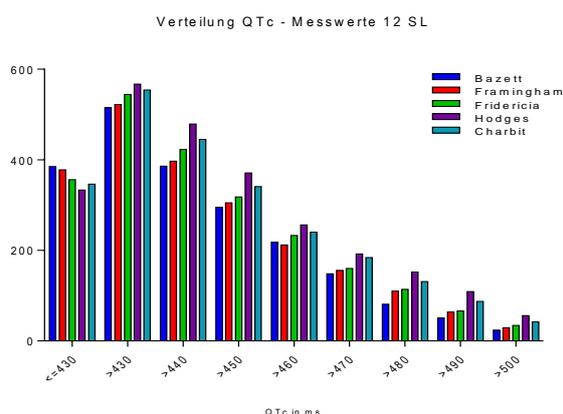
Tabelle 9: Unterschiede zwischen 12SL- und 5RL-Methode

[ms]	Framingham	Fridericia	Hodges	Charbit
Mittelwert	0,77	0,58	0,40	0,52
STAW	6,68	6,45	5,85	8,51
Mittelwert (abs.)	4,96	4,75	4,34	5,56
Std. – Abw. (abs.)	4,54	4,40	3,94	6,46

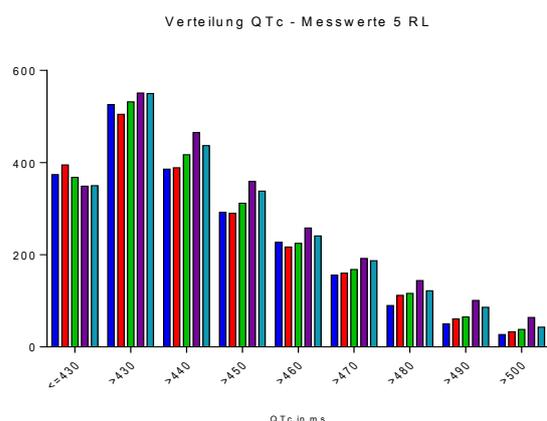
Abb.10 zeigt die Verteilung der QTc-Zeiten nach Anzahl der Messwerte bezogen auf Subgruppen des QTc-Intervalls für die beiden Verfahren 12 SL und 5 RL EKG sowie die Differenzen zwischen den auf die Subgruppen verteilten Messwerten.

In den ersten vier Graphen von Abb. 10 (a-d) wird die Anzahl der Messwerte als Säulendiagramm dargestellt, bei denen die QTc-Zeit für die jeweilige Korrekturformel größer als der unter der Graphik aufgeführte Zeitbetrag war. Am linken Rand der Graphik ist die Anzahl der Messwerte kleiner oder gleich 430 Millisekunden abgebildet. Aufgrund der aufsummierenden Darstellung sind in den nach links größer werdenden Säulen jeweils die Anzahl der Messwerte der nächsthöheren Subgruppenzeit erneut enthalten. Die beiden ersten Subgruppen (>430ms und ≤430 ms) spiegeln zusammengenommen alle erhobenen Messwerte wider. In Graphik c) und d) sind die sich je nach Messmethode ergebenden Unterschiede auf die Subgruppenverteilung angegeben. Der deutlichste Unterschied zwischen den ersten beiden Subgruppen wird in der Framingham-Korrekturgruppe festgestellt und beträgt n=17 Messungen, die aufgrund der Messmethode einer anderen Zeitgruppe zugeordnet werden. Dies entspricht 1,9 % aller Messungen. Die Unterschiede der weiteren Korrekturformeln verhalten sich in ähnlichen Zahlenbereichen, wobei die Bazettkorrekturformel als einzige weniger 12- als 5-Kanal EKG Werte im Bereich über 430 Millisekunden hat und umgekehrt. In den zweiten vier Graphen von Abb. 10 (e-h) werden die Anzahl der Messwerte als Säulendiagramm dargestellt, die dem unten aufgeführten Zeitintervall entsprechen. In dieser Darstellung beträgt die maximale Anzahl, der aufgrund der Messmethode anders gruppierten Werte 20 Messungen (2,2%). Es kommt allerdings zu keinen gravierenden Verteilungsänderungen, da regelmäßig die höheren Abweichungen eines Bereichs durch Abweichungen der beiden angrenzenden Bereiche in die Gegenrichtung ausgeglichen werden. Dies lässt sich dadurch begründen, dass z. T. schon Unterschiede von einer Millisekunde am Übergang zwischen zwei Bereichen eine Umgruppierung zur Folge haben und somit Grenzzonenartefakte in die Graphiken hineinspielen.

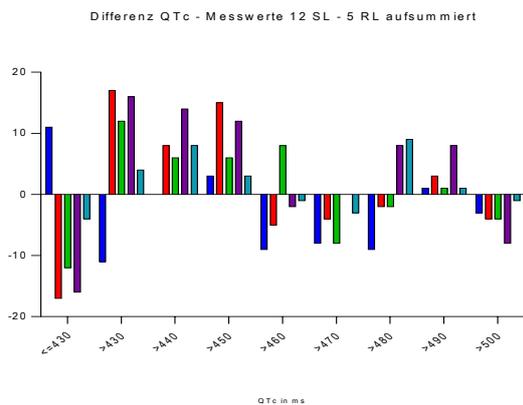
a)



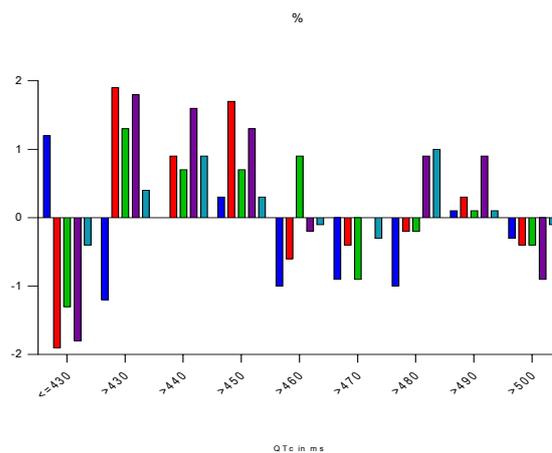
b)



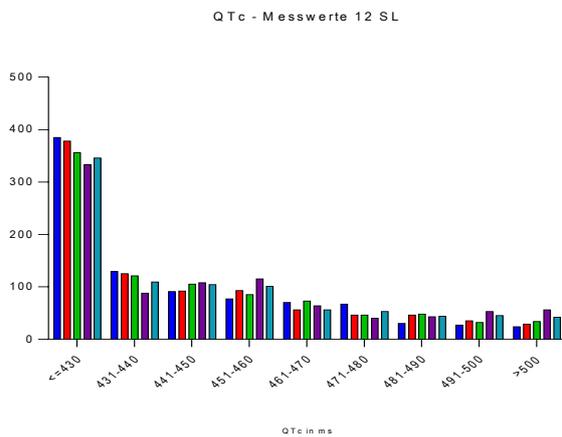
c)



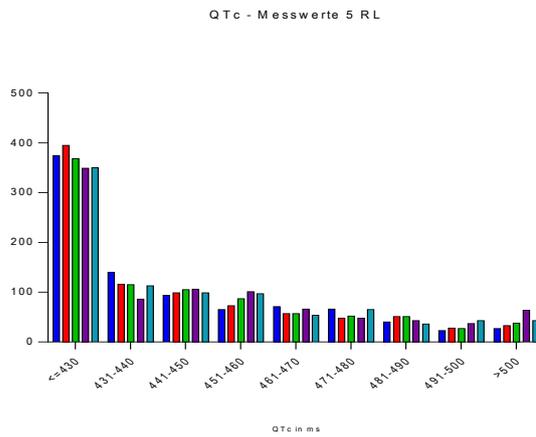
d)



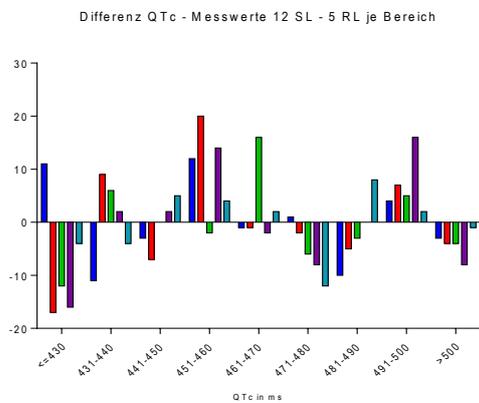
e)



f)



g)



h)

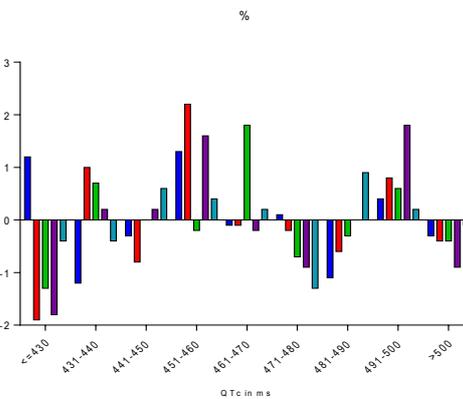


Abbildung 10: Verteilung der QTc-Zeiten nach Korrekturformel in 12- und 5-Kanal EKG

4.3 Unterschiede zwischen den verschiedenen Korrekturformeln

In der Auswertung wurden für die vom Anästhesiemonitor ermittelten Paare aus QT-Intervall und zugehöriger Herzfrequenz anhand der Korrekturformeln nach Bazett, Framingham, Fridericia, Hodges und Charbit die frequenzkorrigierten QTc-Zeiten berechnet. In die QTras-Formel gingen in die Berechnung der Korrektur zusätzlich Alter und Geschlecht mit ein. In der Software des Monitors wird zur Anzeige der QTc-Zeit standardmäßig die Korrekturformel nach Bazett verwendet. Tab. 10 zeigt eine statistische Beschreibung der 900 Messwerte des QT-Intervalls und der verschiedenen Korrekturformeln, die zur Frequenzkorrektur verwendet wurden.

Tabelle 10: Die Verteilung der QTc-Zeiten nach Korrekturformeln

[ms]	QT	Bazett	Framingham	Fridericia	Hodges	Charbit	QTras
Minimum	330	357	361	372	381	374	364
25% Perzentile	410	419	416	418	419	420	416
Median	444	436	436	438	442	439	435
75% Perzentile	474	460	459	461	464	464	456
Maximum	584	535	541	538	561	555	544
Mittelwert	445	439	440	441	445	443	438
Standardabweichung	45	30	30	30	33	31	29

Abb. 11 zeigt den Box-Whisker-Plot der verwendeten Korrekturformeln.

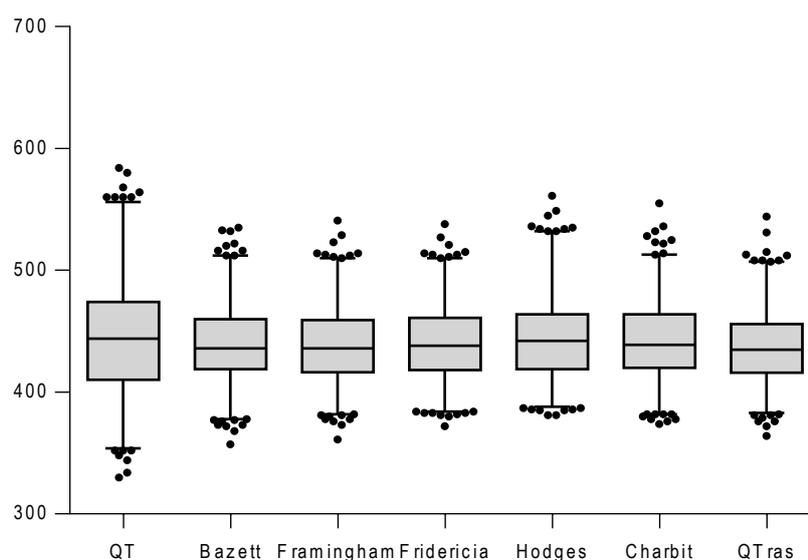


Abbildung 11: Box-Whisker-Plot: QTc-Dauer nach Korrekturformel

Zum Vergleich der Mittelwerte wurde eine Multivarianzanalyse nach ANOVA durchgeführt. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den sechs Korrekturmethode (p<0,0001).

Es wurde für alle Korrekturformeln ein Test auf Normalverteilung durchgeführt. Dieser wurde sowohl im D'Agostino & Pearson omnibus Test auf Normalverteilung als auch im Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von keiner Korrekturgruppe bestanden.

Die p-Werte des daraufhin durchgeführten Wilcoxon matched-pairs signed rank Test zum Vergleich der Korrekturformeln sind in Tab. 11 aufgeführt.

Tabelle 11: p-Werte im Wilcoxon-Test

	Bazett	Framingham	Fridericia	Hodges	Charbit	QTras
Bazett	x	0,0017	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,5103
Framingham	0,0017	x	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Fridericia	<0,0001	<0,0001	x	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Hodges	<0,0001	<0,0001	<0,0001	x	<0,0001	<0,0001
Charbit	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	x	<0,0001
QTras	0,5103	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	x

Die p-Werte der t-Tests zwischen den einzelnen Korrekturformeln sind in Tab. 12 aufgeführt.

Tabelle 12: p-Werte im t-Test zum Korrekturformelvergleich

	Bazett	Framingham	Fridericia	Hodges	Charbit	QTras
Bazett	x	0,2724	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0027
Framingham	0,2724	x	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Fridericia	<0,0001	<0,0001	x	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Hodges	<0,0001	<0,0001	<0,0001	x	<0,0001	<0,0001
Charbit	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	x	<0,0001
QTras	0,0027	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	x

Abb. 12 zeigt einen Bland-Altman Plot des Vergleichs zwischen den Korrekturformeln Bazett und Fridericia. Aus jeweils 900 bestimmten QTc-Zeiten ergibt sich als Regressionsgerade die Funktion: $y=f(x)=-0,005649x+0,4924$. Bezogen auf alle Messungen entspricht dies annähernd der X-Achse. Die Differenzen liegen dabei zwischen +44 ms und -36 ms. Die Mittelwerte der QTc-Zeiten ergeben eine Spanne von 364,5 ms bis 527 ms.

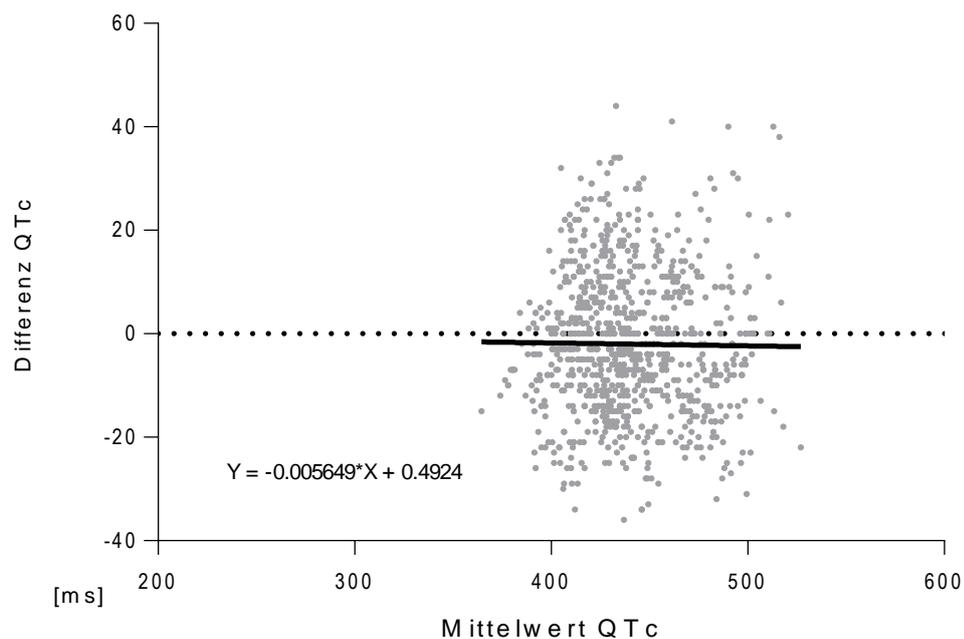


Abbildung 12: Bland-Altman-Plot: Bazett-Fridericia

In Abb. 13 wird die anhand der Korrekturformeln Bazett, Framingham, Fridericia und Hodges berechnete QTc-Zeit in Abhängigkeit der QT-Zeit bei jeweils festgelegter Herzfrequenz aufgetragen. Dadurch lassen sich die Unterschiede der Korrekturformeln zunächst punktuell betrachten und schließlich auch in Bezug auf wechselnde Herzfrequenzen. Definitionsgemäß entsteht bei einer Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute unter Verwendung aller Korrekturformeln der gleiche Graph (c), der bei einem Maßstab von 1:1 zwischen der auf der Abszisse aufgetragenen QT-Zeit und der auf der Ordinate aufgetragenen QTc-Zeit der Winkelhalbierenden entspricht. Im Vergleich zwischen den Graphen für niedrige und hohe Herzfrequenzen ist erkennbar, dass für die theoretische Herzfrequenz von 20 Schlägen pro Minute die der Hodges-Korrekturformel entsprechende Kurve (a) dauerhaft die größten Werte darstellt, gefolgt von Fridericia, Bazett und Framingham. In der für eine angenommene Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute erstellten Abbildung (f) hingegen liefert die der Bazett-Korrektur entsprechende Kurve die größten Werte.

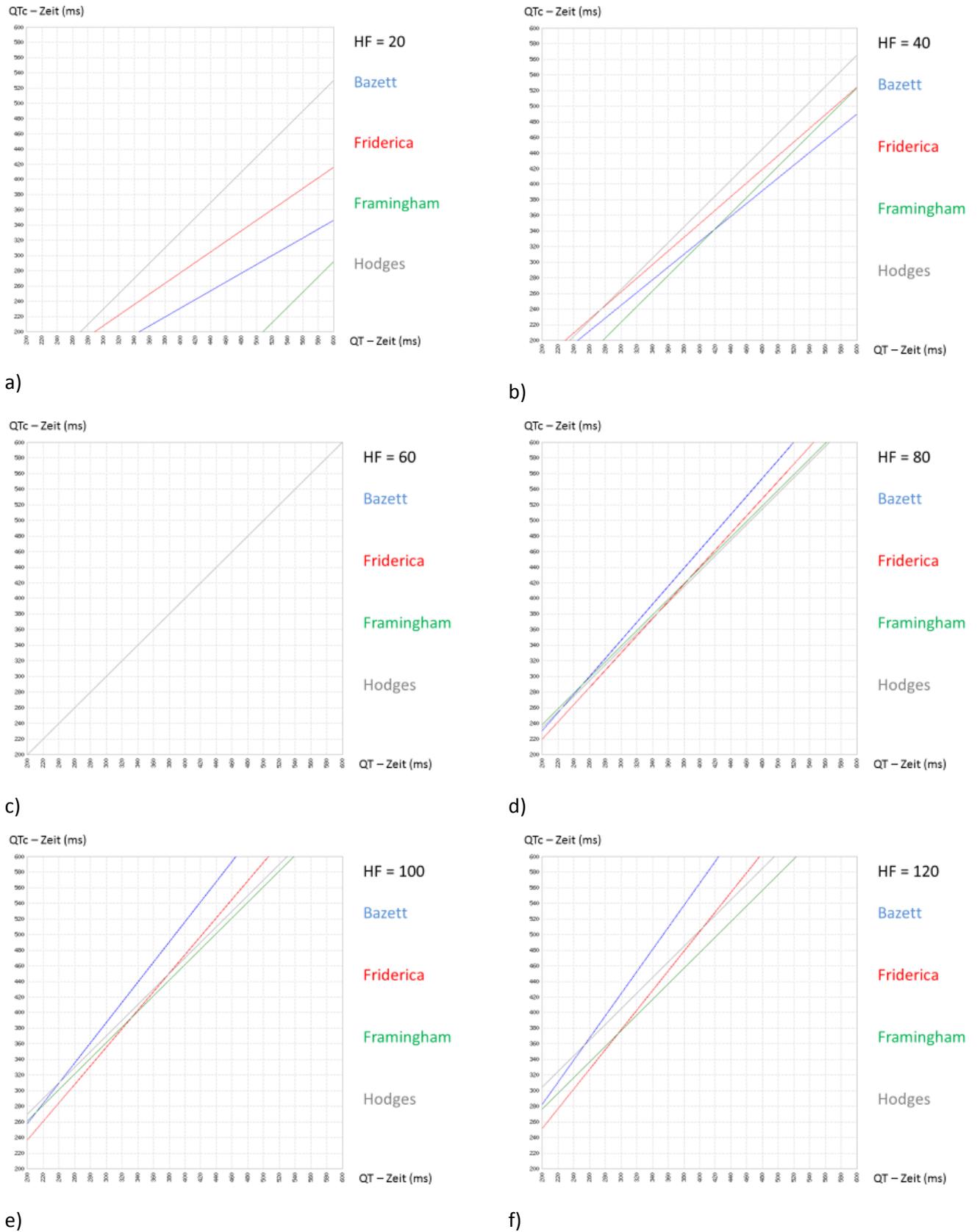


Abbildung 13: QTc-Zeit in Abhängigkeit des QT-Intervalls bei konstanter Herzfrequenz

4.4 Verteilung der korrigierten Messwerte in Abhängigkeit der Herzfrequenz

Abb. 14 zeigt eine graphische Darstellung, in der die QTc-Zeit der jeweiligen Korrekturformel bei einer definierten QT-Zeit von 400 Millisekunden in Abhängigkeit der Herzfrequenz aufgetragen wird. Alle Kurven schneiden sich dabei im Punkt (60/400), da definitionsgemäß bei einer Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute die QTc-Zeit der QT-Zeit entspricht. Betrachtet man die Kurve für die Bazettkorrekturformel (blau), so liegt diese für Frequenzen über 60 Schlägen pro Minute bei höheren QTc-Werten als die Kurven für Framingham, Fridericia und Hodges. Bei Frequenzen unter 60 Schlägen pro Minute liegen die Kurven für Fridericia (rot) und Hodges (grün) oberhalb. Diese Graphik zeigt ein theoretisch, mit Hilfe der mathematischen Formeln für die Korrektur der QT-Zeit erstelltes Ergebnis. Dieses wird mit den aus Messwerten des Studienkollektivs erstellten Graphen verglichen.

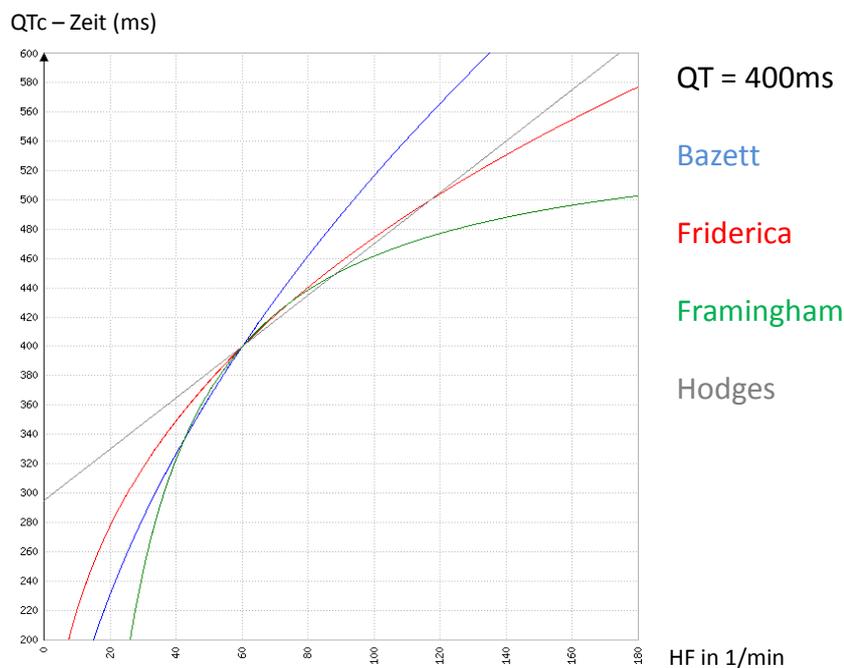


Abbildung 14: Graphik Kurvenfunktion der Korrekturformeln

Abb. 15 zeigt zunächst die Korrelation zwischen den unkorrigierten QT-Intervallen und der Herzfrequenz. Zwischen zunehmender Herzfrequenz und fallender Dauer des QT-Intervalls besteht eine signifikante Korrelation ($r=-0,7515$; $p<0,0001$).

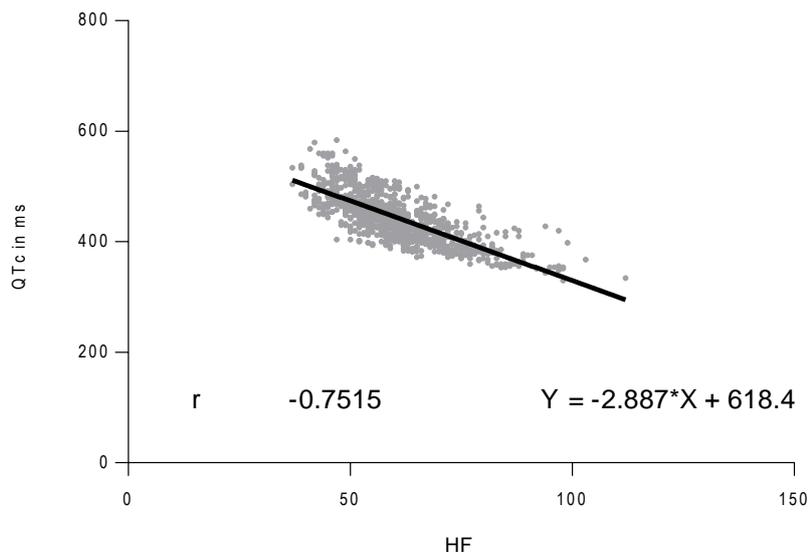


Abbildung 15: Korrelation: Herzfrequenz und QT-Zeit

Analog verhält sich die Signifikanz der Korrelation zwischen dem QT-Intervall und dem zur Herzfrequenz indirekt proportionalen RR-Abstand, dargestellt in Abb. 16 ($p < 0,0001$).

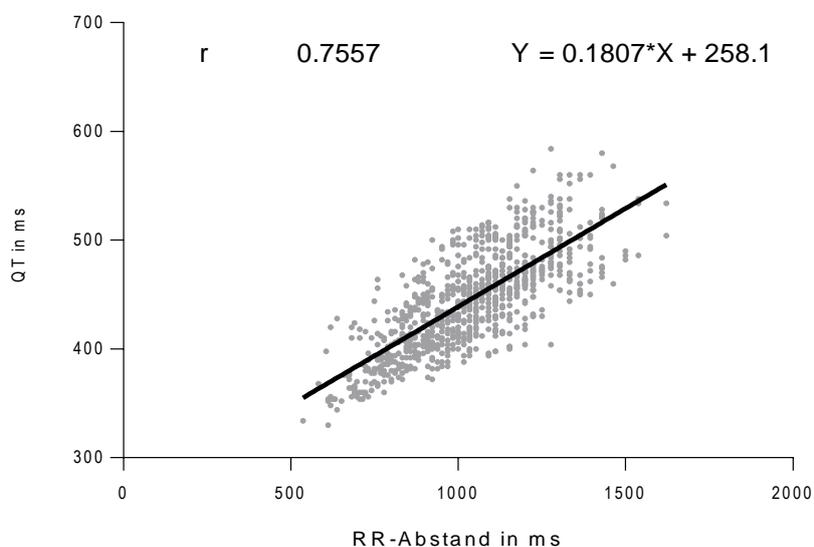


Abbildung 16: Korrelation: RR-Abstand und QT-Zeit

Abb. 17 zeigt die Darstellung der 900 nach der Bazett-Formel ermittelten QTc-Werte in Abhängigkeit von der zugehörigen Herzfrequenz. Die Formel der Regressionsgeraden lautet $y = f(x) = 0,5703x + 404,9$. Die positive Steigung der resultierenden Regressionsgeraden zeigt sich in der Graphik an den größeren QTc-Intervallen bei steigender Herzfrequenz.

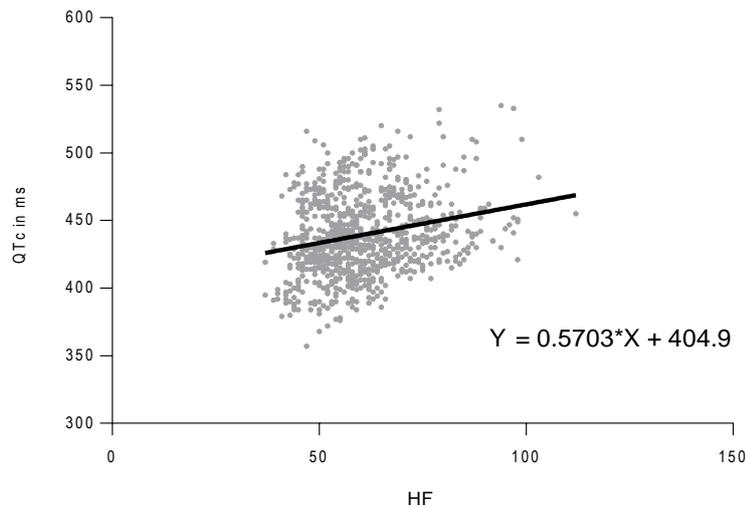


Abbildung 17: Messwerte Bazettkorrektur nach Herzfrequenz

Abb. 18 zeigt die sich ergebenden Regressionsgeraden der Darstellungsform aus Abb. 13 für die Korrekturformeln nach Bazett, Framingham, Fridericia und Hodges. Es wird deutlich, dass die Korrekturformeln Fridericia, Framingham und Hodges in der Darstellung eine Regressionsgerade mit negativer Steigung besitzen. Dies entspricht im Gegensatz zur Bazett-Korrekturformel einer durchschnittlich kürzeren Dauer des QTc-Intervalls bei steigender Herzfrequenz.

Regressionsgeraden eigener Messwerte (QTc – HF)

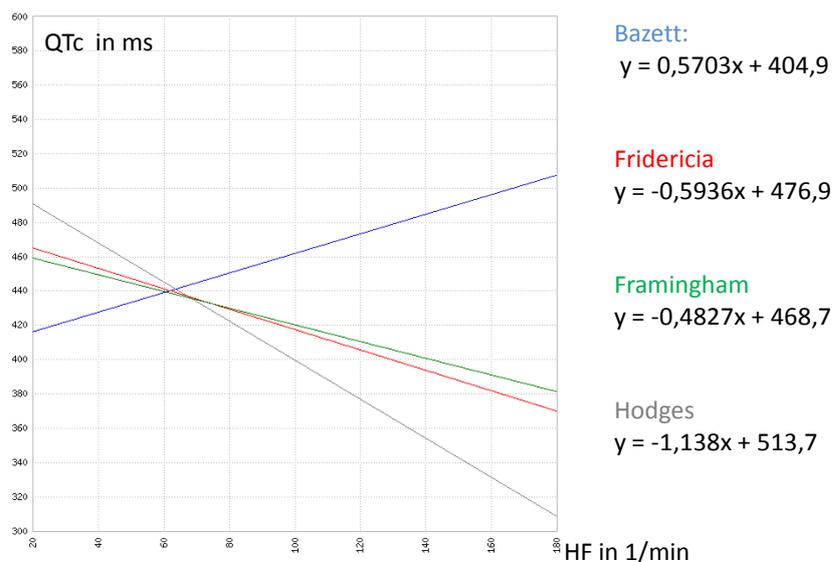


Abbildung 18: Regressionsgeraden der Studienergebnisse

Abb. 19 zeigt einen Bland-Altman Plot zwischen den Korrekturformeln Bazett und Framingham mit der sich ergebenden Regressionsgeraden $y = f(x) = -0,01342x + 5,431$.

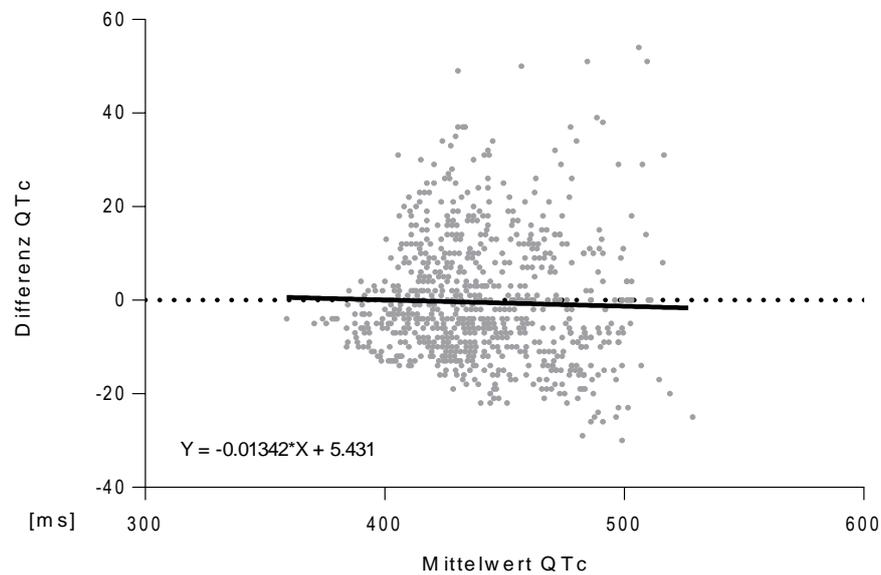


Abbildung 19: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham

Um den Einfluss der Herzfrequenz zu verdeutlichen wurden in den Abb. 20, 21 und 22 die 900 Punkte aus Abb. 19 nach ihrer Herzfrequenz in die drei Gruppen „HF < 50/min“, „HF: 50-70/min“ und „HF > 70/min“ unterteilt und für jede Punktelwolke eine zugehörige Regressionsgerade ermittelt.

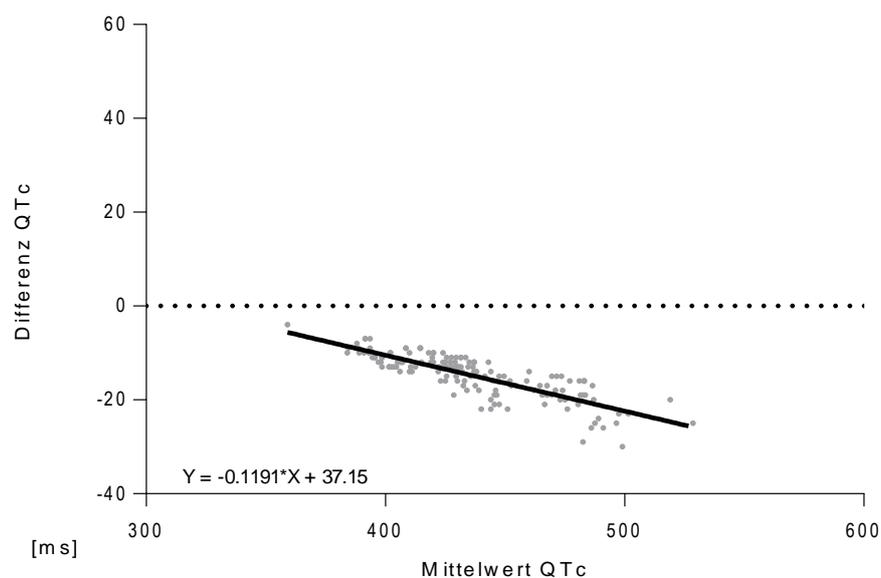


Abbildung 20: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham HF<50

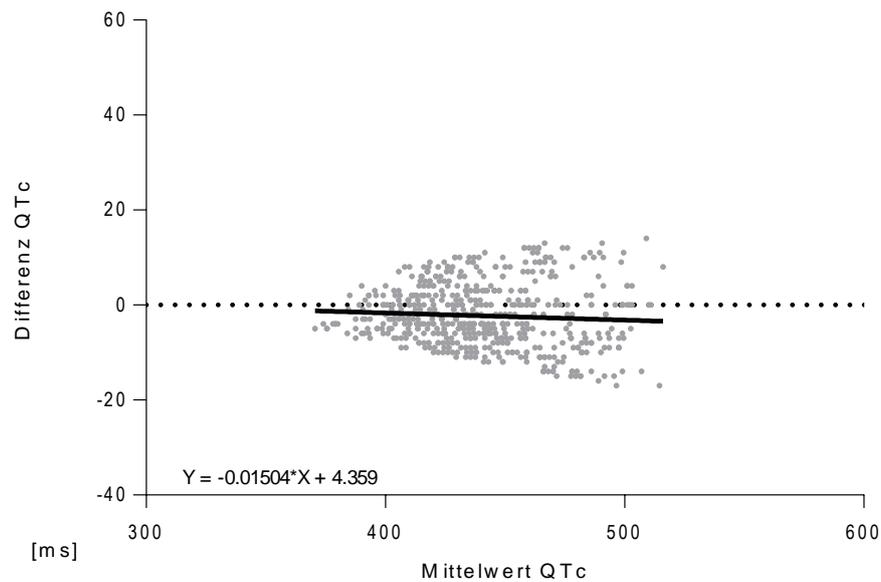


Abbildung 21: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham HF: 50-70

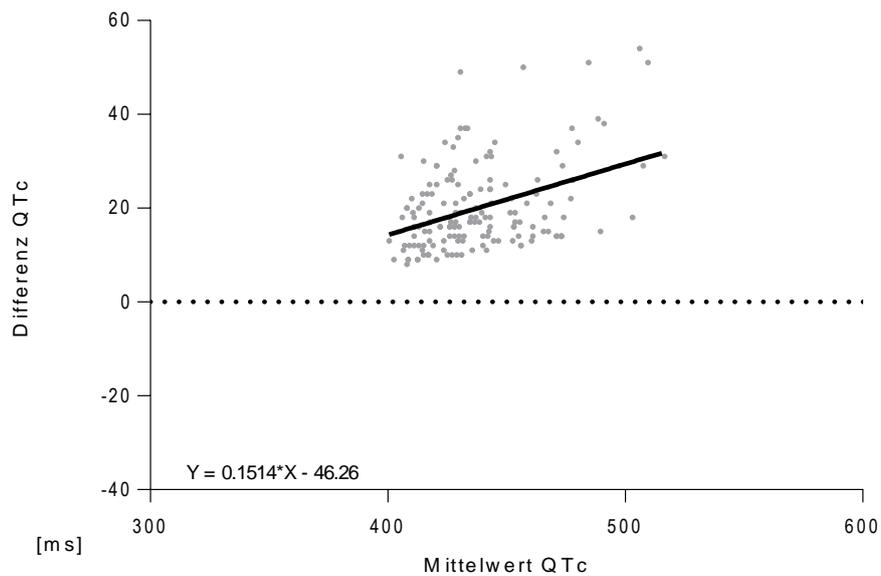


Abbildung 22: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham HF > 70

Aus der Aufteilung nach unterschiedlichen Herzfrequenzbereichen zeigt sich die Entstehung der annähernd horizontal verlaufenden Regressionsgerade in Abb. 19 als Auswirkung der gegensätzlichen Effekte aus Abb. 20 und Abb. 22. Der Einfluss der Herzfrequenz auf die mit verschiedenen Korrekturformeln ermittelten QTc-Werte lässt sich graphisch darstellen.

Abb. 23 zeigt die zugehörigen Regressionsgeraden der nach Herzfrequenz unterteilten Gruppen.

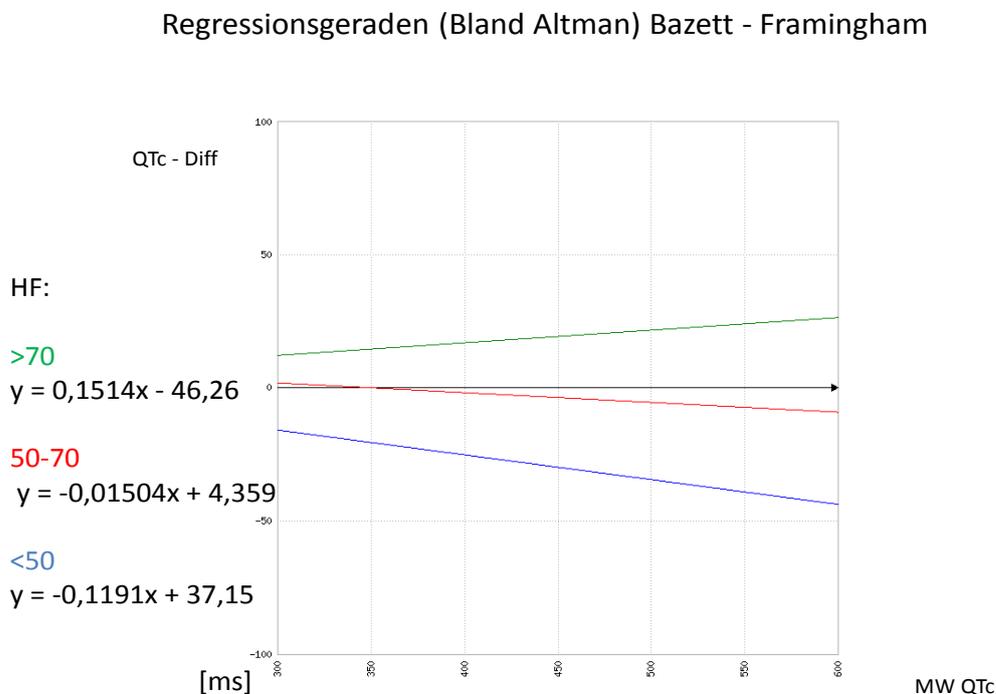


Abbildung 23: Regressionsgeraden: Bland-Altman-Plot: Bazett-Framingham nach HF

Die Regressionsgeraden zu den Bland – Altman Plots der Korrekturformeln nach Bazett und Framingham ändern mit zunehmender Herzfrequenz ihre Steigung von negativ zu positiv. Für den Herzfrequenzbereich unter 50 Schläge pro Minute und den Herzfrequenzbereich über 70 Schläge pro Minute sind die Unterschiede zwischen den Korrekturformeln nach Bazett und Framingham signifikant (t-Test: HF<50: $p < 0,0001$; HF>70: $p < 0,0001$). Für den Herzfrequenzbereich zwischen 50 und 70 Schlägen pro Minute lässt sich kein signifikanter Unterschied zeigen (t-Test: $p = 0,197$). Aufgrund der per definitionem identischen QTc-Zeiten aller Korrekturformeln für eine Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute und des bereits theoretisch gezeigten Verhaltens der Korrekturformeln in Abhängigkeit von der Herzfrequenz ergibt sich ein Bereich der Herzfrequenz um 60 Schläge pro Minute, in der die QTc-Werte unabhängig von der zugrundeliegenden Korrekturformel keinen signifikanten Unterschied zeigen.

4.5 Unterschiede zwischen Männern und Frauen

Betrachtet man die weiblichen Patienten, so ergab sich mit der 12 SL EKG Messung eine durchschnittliche QTc-Zeit von 448,7 ms (STAW: 30,1 ms), in der 5 RL EKG Messung 448,6 ms (STAW: 30,7 ms). Bei den Männern betrug das durchschnittliche QTc-Intervall des 12-Kanal EKG 427,2 ms (STAW: 24,0 ms), der mit dem 5-Kanal EKG ermittelte Durchschnittswert 427,8 ms (STAW: 25,4 ms). Der Unterschied zwischen den beiden Messverfahren war somit nicht signifikant. (In der Gruppe der weiblichen Patienten ergab der t-Test $p=0,96$, bei den männlichen Patienten $p=0,72$) Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Dauer des QTc- Intervalls bei weiblichen und männlichen Patienten gezeigt werden. (t-Test, 12 Kanal: $p<0,0001$; 5 Kanal: $p<0,0001$)

Abb. 24 zeigt einen nach Geschlecht differenzierenden Box-Whisker-Plot der gemessenen unkorrigierten QT-Intervalle und der nach der Bazett-Formel berechneten QTc-Zeiten.

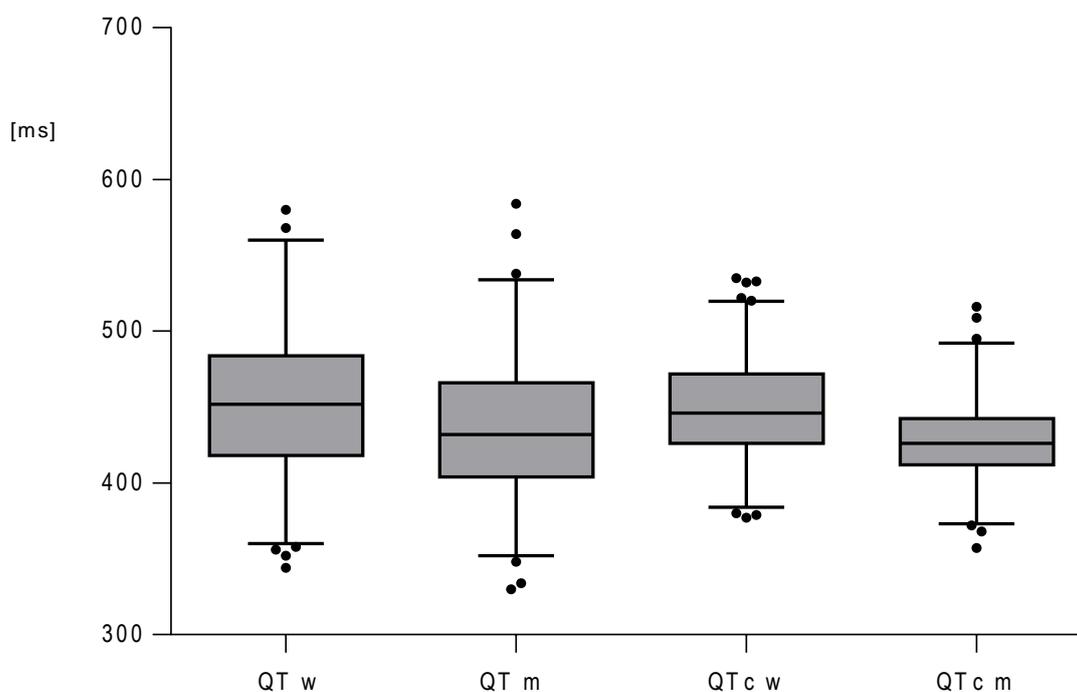


Abbildung 24: Box-Whisker-Plot: QT-Zeit und QTc-Zeit nach Geschlecht

Die Verteilung der Herzfrequenz der bei beiden Geschlechtern gemessenen Werte ist in Tab. 13 dargestellt. Der Mann-Whitney-Test ergibt für den Vergleich der Herzfrequenzen zwischen Männern und Frauen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,223$).

Für den Vergleich zwischen den QT-Intervallen und den QTc-Intervallen (Bazett) ergibt der Mann-Whitney-Test beim Vergleich zwischen den Geschlechtern jeweils ein hochsignifikantes Ergebnis (jeweils $p<0,0001$).

Tabelle 13: Die Verteilung der Herzfrequenz

	HF Frauen	HF Männer	ALLE
Minimum	37	37	37
25% Perzentile	53	50	51
Median	59	57	58
75% Perzentile	67	67	67
Maximum	99	112	112
Mittelwert	60,7	59,6	60,2
Standardabweichung	11,0	12,6	11,7

Die Ergebnisse der t-Tests zwischen Frauen und Männern sind in Tab. 14 aufgelistet.

Tabelle 14: p-Werte im t-Test zum Geschlechtervergleich

Merkmal	p-Wert im t-Test
Herzfrequenz	0,1676
QT-Intervall	<0,0001
QTc-Intervall (Bazett)	<0,0001

4.6 Weitere Einflussfaktoren auf das QT-Intervall

4.6.1 Alter

Zur Überprüfung eines etwaigen Zusammenhangs zwischen Alter und der Dauer des QT-Intervalls wurde für jeden Probanden die mittlere Dauer der QT-Zeit und der QTc-Zeit (Bazett) bestimmt und mit dem Alter korreliert. Abb. 25 zeigt die Korrelation der gemessenen QT-Zeit mit dem Alter der Patienten. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergibt $r=0,3243$ bei einem Signifikanzniveau von $p=0,0010$. Es lässt sich somit auf einen signifikanten Zusammenhang schließen.

Unterteilt man die Patienten nach Geschlecht, ergibt sich für die Gruppe der Frauen bei einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von $r=0,2648$ und einem $p=0,0486$ ein signifikanter Zusammenhang. In der Gruppe der Männer beträgt der Korrelationskoeffizient nach Pearson $r=0,2757$, allerdings beträgt der p-wert $0,0700$ und es lässt sich nicht von einem signifikanten Ergebnis sprechen.

Ebenso ergibt sich für die Korrelationsanalyse zwischen dem Alter der Probanden und der nach der Bazett-Formel errechneten QTc-Zeit bei einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von $r=0,1869$ und einem $p=0,0626$ kein signifikanter Zusammenhang.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass aufgrund der Korrelationsanalyse eine signifikante Verlängerung der Repolarisationsdauer mit steigendem Alter in der Studienpopulation teilweise nachgewiesen werden konnte

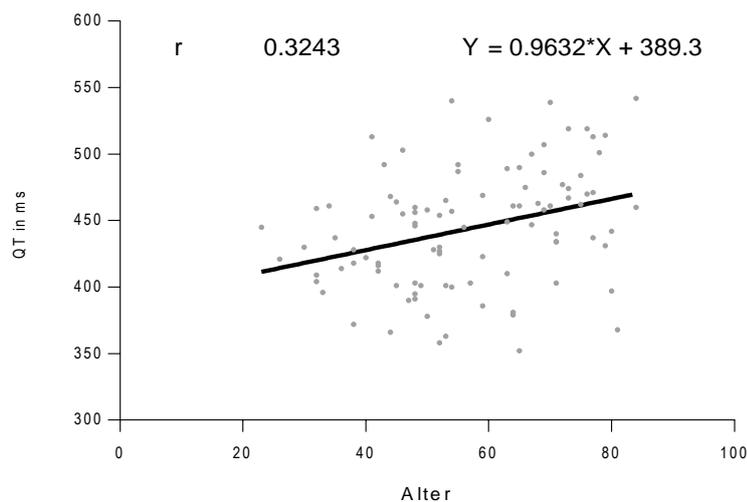


Abbildung 25: Korrelation: Alter-QT-Zeit

Die Messwerte wurden außerdem je nach Alter der Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, welche nochmals nach Geschlechtern unterschieden wurden. Tab. 15 zeigt die durchschnittliche Dauer des QTc-Intervalls der nach Geschlecht und Alter verteilten Gruppen.

Tabelle 15: Durchschnittliche QTc-Werte nach Geschlecht und Alter

Alter < 60	QTc-MW in ms	Alter > 60	QTc-MW in ms
Gesamt	435	Gesamt	447
Männer	425	Männer	439
Frauen	444	Frauen	452

Der Vergleich der durchschnittlichen Dauer des QTc-Intervalls in beiden Gruppen ergab zwischen den nicht nach Geschlecht getrennten Patienten mit einem Alter unter 60 Jahren und den Patienten mit einem Alter über 60 Jahren einen signifikanten Unterschied (t-Test: $p=0,026$).

Ebenso einen signifikanten Unterschied liefert der Vergleich zwischen den nach Alter unterteilten Gruppen der männlichen Patienten mit einem p-Wert von $p=0,044$ im t-Test.

Im Gegensatz dazu konnte in den Gruppen der Frauen kein signifikanter Unterschied zwischen den nach Alter gebildeten Gruppen festgestellt werden (t-Test: $p=0,256$).

Ein Vergleich zwischen den Geschlechtern ergab für das Alter unter 60 Jahren einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen (t-Test: $p=0,006$). Für die Patienten über 60 Jahren konnte zwischen Frauen und Männer kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (t-Test: $p=0,125$).

4.6.2 BMI

Abb. 26 zeigt einen Box-Whisker-Plot der Verteilung des BMI in der Studienpopulation. Der Mann-Whitney Test für den Vergleich des BMI von Männern und Frauen liefert mit $p=0,0612$ kein signifikantes Ergebnis für einen vom Geschlecht abhängigen Unterschied des BMI. (t-Test: $p=0,4523$)

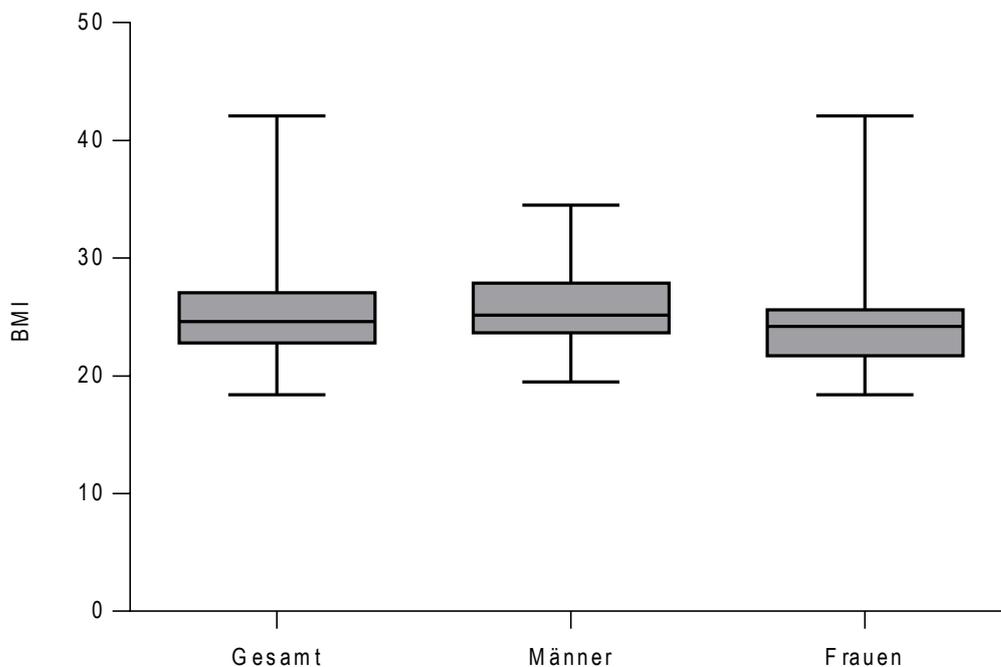


Abbildung 26: Box-Whisker-Plot: BMI nach Geschlecht

In Abb. 27 ist eine Korrelationsanalyse zwischen dem BMI und der gemessenen QT-Zeit dargestellt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt $r=-0,05719$ bei einem p-Wert von 0,5861. Es konnte in der Studienpopulation kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der Dauer des QT-Intervalls nachgewiesen werden. Die Korrelation des BMI mit der QTc-Zeit liefert ein analoges Ergebnis, ebenso die Analysen zwischen nach Geschlecht getrennten Gruppen und den QT- bzw. QTc-Intervallen. Abb. 28 zeigt die Korrelation zwischen Alter und BMI.

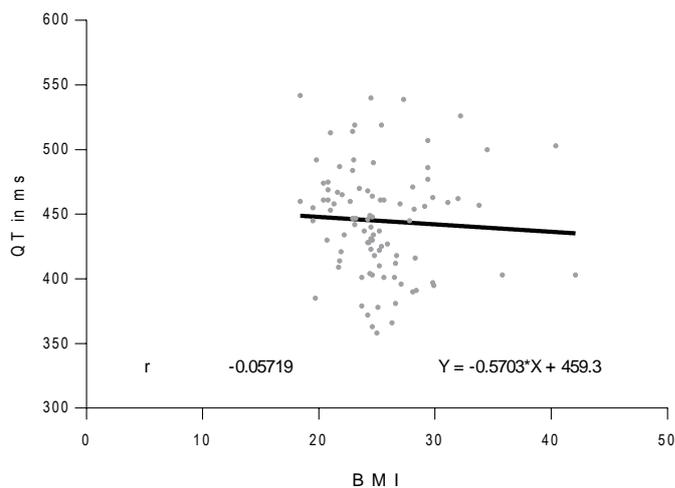


Abbildung 27: Korrelation: BMI-QT-Zeit

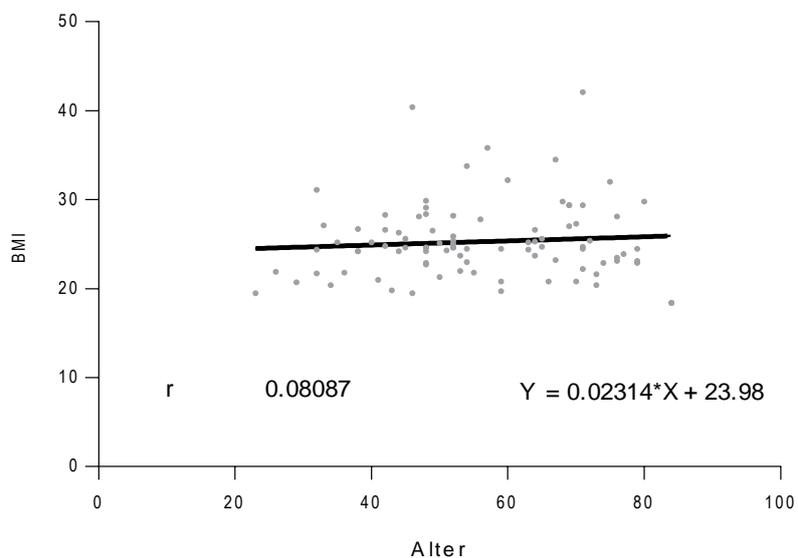


Abbildung 28: Korrelation: Alter-BMI

Es ergibt sich aus den Studiendaten keine signifikante Korrelation zwischen BMI und Alter.

Tab. 16 zeigt die durchschnittlichen QTc-Zeiten der nach BMI aufgeteilten Studienpatienten.

Tabelle 16: Durchschnittliche QTc-Werte nach BMI

QTc-MW in ms	BMI < 25	BMI > 25	BMI > 30
Gesamt	444	433	443
Männer	431	428	442
Frauen	451	440	443

Der Vergleich der QTc-Intervalle zwischen den nach BMI gruppierten Probanden ergibt sowohl für die vollständigen Gruppen als auch für die zusätzlich nach Geschlecht aufgedichteten Subgruppen keine signifikanten Unterschiede.

4.7 Die Entwicklung der QTc-Zeit während der Operation

Abb. 33 zeigt den durchschnittlichen Verlauf der QTc-Zeit während der Operation als normierte Kurve mit Darstellung des Median mit Interquartilsabstand. Der Median nimmt im Verlauf der Operation auf Werte $> 1,0$. Der Interquartilsabstand liegt bei Werten zwischen 0,92 und 1,18.

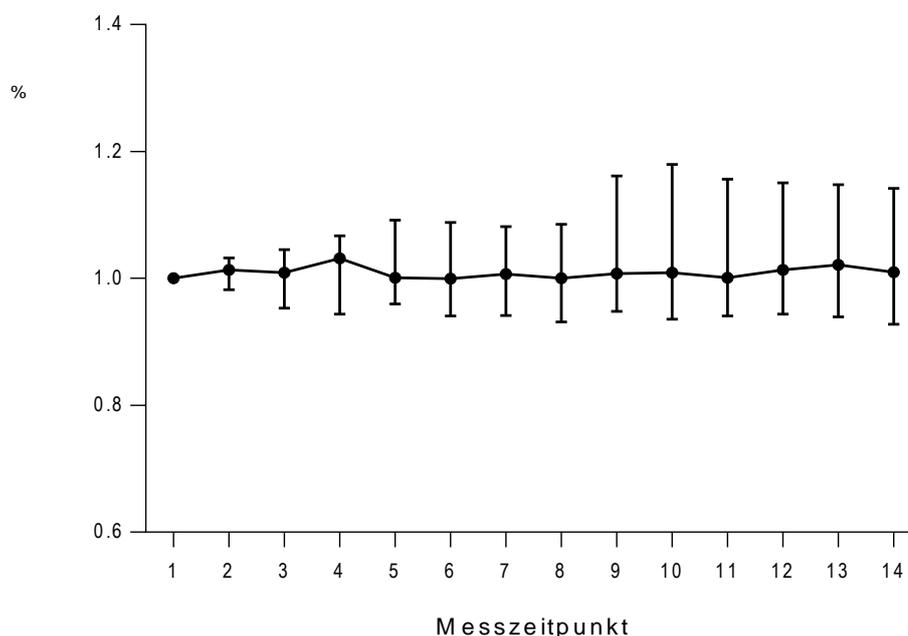


Abbildung 29: Der Verlauf der QTc-Zeit während der Operation

4.8 Vormedikation

Die von den Patienten eingenommene Dauermedikation wurde erfasst und darunter diejenigen Pharmaka identifiziert, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können. Im Vergleich mit der ständig aktualisierten Auflistung der Medikamente mit QT-Verlängerungspotential auf der Homepage www.qtdrug.org wurden folgende Medikamente identifiziert:

Flecainid, Dronedaron, Citalopram, Escitalopram, Amitryptilin, Mirtazapin und Ciprofloxacin. Die Patienten, die einen der oben genannten Wirkstoffe dauerhaft zu sich genommen hatten, wurden bezogen auf ihr QT-Intervall zusätzlich mit den Patienten ohne regelmäßige Medikamenteneinnahme verglichen. Die Messungen bei den beiden Patienten unter Dronedarontherapie ergaben eine durchschnittliche QTc-Zeit von 462 Millisekunden. Die durchschnittlichen QTc-Zeiten der

Medikamentengruppen mit QT-verlängerndem Potential lagen zwischen 385 und 443 Millisekunden, die durchschnittliche Dauer des QTc-Intervalls der Patienten ohne Dauermedikation bei 439 Millisekunden. Die Pharmaka ohne bekannte Auswirkungen auf die Dauer des QT-Intervalls wurden tabellarisch nach Wirkstoffgruppen geordnet. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit QT-Zeit verlängernder Medikation lassen sich die Studiendaten keiner validen Analyse unterziehen.

4.9 Anästhesiologische Medikamente

Von den 100 Patienten des Studienkollektivs wurde bei 11 Patienten eine balancierte Anästhesie durchgeführt und bei 89 Patienten die Narkose in Form einer TIVA mit Propofol aufrechterhalten. Dabei wurde die Kombination aus Propofol und Sufentanil über Perfusoren mit Target Controlled Infusion (TCI) Software gewählt. Verwendete Narkosegase waren Sevofluran (n=6) und Isofluran (n=5).

Die durchschnittliche Dauer des QTc-Intervalls bei Patienten die während der Operation eine Propofol-TCI zur Aufrechterhaltung der Narkose erhielten betrug 438 ms. Bei Patienten mit balancierter Anästhesie lag die mittlere QTc-Zeit bei 459 ms (Sevofluran: 462 ms; Isofluran: 456 ms).

Im Vergleich zwischen den durchschnittlichen QTc-Zeiten in Abhängigkeit der Narkoseführung ergibt sich daraus im t-Test mit $p=0,018$ ein signifikanter Unterschied zwischen Propofol-TCI und balancierter Anästhesie mit Narkosegasen. Aus der Verwendung der verschiedenen Narkosegase konnten im Vergleich zwischen Sevofluran und Isofluran keine signifikant unterschiedlichen Auswirkungen auf die Dauer des QTc-Intervalls abgeleitet werden. (t-Test: $p=0,702$)

4.10 Einflüsse der durchgeführten Operation auf das QT-Intervall

Tab. 17 zeigt die durchgeführten Operationen und die jeweilige Anzahl.

Tabelle 17: Art der durchgeführten Operation

Kraniotomie	77
Dekompression an Wirbelsäule/Discus	10
Transnasale Hypophyseneingriffe	3
Biopsieentnahme unter 3D-Navigation	4
Ventrikuloperitonealer Shunt	2
Fraktur	1
Sonstige (VAC, Endoskopie, Plastische OP)	3

Die durchschnittliche Dauer des QTc-Intervalls bei Kraniotomien betrug 436 ms, bei operativen Eingriffen an der Wirbelsäule 457 ms. Dies stellt einen signifikanten Unterschied dar. (t-Test: $p=0,001$)

Die durchschnittliche Dauer der QTc-Zeit bei transnasalen Eingriffen an der Hypophyse lag mit 483 ms verglichen mit dem Durchschnittswert der restlichen Operationen ebenso signifikant höher (t-Test: $p<0,01$) wie die mittlere QTc-Dauer bei zerebralen Biopsieentnahmen mit 468 ms (t-Test: $p=0,040$).

Aufgrund der geringen Fallzahl der weiteren durchgeführten Operationen wurde auf zusätzliche Analysen verzichtet.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der Etablierung einer kontinuierlichen perioperativen Überwachung der QT-Zeit angefertigt. Dabei wurde das QT-Intervall während der Operation kontinuierlich durch den Care Scape-Monitor B850 unter Verwendung eines von der Firma GE Healthcare entwickelten und mehrfach evaluierten Algorithmus ermittelt (Xue, 2006; Anton, et al., 2009):

Die weltweit ersten Fallberichte zur automatisierten Überwachung des QT-Intervalls während einer Allgemeinanästhesie bei Patienten mit LQTS wurden unter Verwendung dieses Monitors im Jahr 2010 von Anton, Pfizenmayer und Friederich in der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Bogenhausen publiziert (Anton, et al., 2010; Pfizenmayer, et al., 2010).

Die Bestimmung des QT-Intervalls ist dabei sowohl mittels 12- als auch 5- Kanal EKG möglich und das primäre Studienziel war neben einer klinischen Etablierung der automatisierten QT-Überwachung im laufenden OP-Betrieb deshalb die Untersuchung etwaiger Unterschiede zwischen den beiden Methoden.

Der Vergleich zwischen Messungen an verschiedenen Individuen bei unterschiedlicher Herzfrequenz stellt sich schwierig dar und in der Folge ebenso die Definition von pathologischen QT-Zeiten ohne Kenntnis der zugehörigen Herzfrequenz. Zur Schaffung eines einheitlichen Standards wurden deshalb verschiedene Korrekturformeln entwickelt, um die ermittelten Werte auf eine Frequenz von 60 Schlägen pro Minute normieren zu können und dadurch vergleichbar und interpretierbar zu machen. Die gängigen in der Literatur beschriebenen Formeln zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls wurden verglichen, um die für den perioperativen Einsatz am besten geeignete Formel zur Darstellung der Repolarisationszeit zu ermitteln. Ebenfalls wurden die weiteren Einflussgrößen Geschlecht, Alter, BMI und Medikation der Patienten sowie die durchgeführten Operationen erfasst.

Mit Hilfe der erhobenen Daten, deren Interpretation sowie einer ausführlichen Literaturrecherche konnten schließlich Schlussfolgerungen für die adäquate anästhesiologische Betreuung von Patienten mit LQTS gezogen werden.

5.1 Vergleich und Interpretation der Ergebnisse aus 12- und 5- Kanal EKG

Der Care Scape-Monitor B850 bildet die zur adäquaten Narkoseführung notwendigen Informationen verschiedener angeschlossener Geräte auf einem Bildschirm ab. Neben der Anzeige des Standardmonitorings (EKG, NIBP und SpO₂) und erweitertem Monitoring (invasive Blutdruckmessung, Entropie, Relaxation, etc.) bieten sich durch die automatisierte Bestimmung des QT-Intervalls zusätzliche anästhesiologische und kardiologische Überwachungsmöglichkeiten.

Mit Hilfe eines Computer-Algorithmus wird dabei zunächst aus den verschiedenen EKG-Ableitungen das QT-Intervall und analog die Herzfrequenz bestimmt. Aus den gemessenen Werten berechnet der Monitor mit der standardmäßig verwendeten Korrekturformel nach Bazett die QTc-Zeit.

Während der Datenerhebung wurden bei allen Messungen aus 12SL- und 5RL-EKG die Werte für QT-Zeit, QTc-Zeit und Herzfrequenz dokumentiert, um einen Vergleich zwischen den in der Arbeit untersuchten Korrekturformeln zu ermöglichen.

Vergleicht man die 12SL- und die 5RL-Methode theoretisch, so stellt der Informationsverlust an verwendbaren Daten bei der 5RL-Methode den einzigen Unterschied dar. Die 12SL-Variante bietet dem Monitor die Möglichkeit, anhand des 12-Kanal EKGs zwölf Ableitungen zur Ermittlung des QT-Intervalls zu verwenden. Die 5RL-Methode bietet mit dem verwendeten 5-Kanal EKG sieben Ableitungen als Informationsgrundlage. Neben den jeweils drei Extremitätenableitungen nach Einthoven (Einthoven, 1903) und Goldberger (Goldberger, 1942) wurde in der Studie die Brustwandableitung V5 nach Wilson (Wilson, et al., 1944) erfasst. Die Anbringung der Elektroden entspricht somit der aus anästhesiologischer Sicht empfohlenen perioperativen EKG-Überwachung mit einer Kombination aus Extremitäten- und Brustwandableitung. Dieses Vorgehen mit den am Klinikum Bogenhausen standardmäßig am Monitor dargestellten Ableitungen II und V5 erfasst 80% der im EKG erkennbaren ischämischen Veränderungen (London, et al., 1988).

Durch ein 12-Kanal EKG werden zusätzlich die Brustwandableitungen V1-V4 und V6 abgeleitet. Somit stehen dem Monitor im Vergleich zum 5RL-EKG fünf zusätzliche Ableitungen zur Verfügung, die in den Algorithmus miteinbezogen werden. Wie in 3.4.4 dargelegt, wird durch die Generierung eines repräsentativen Herzschlags aus den zur Verfügung stehenden Daten das Ziel verfolgt, durch Global QT Measurement das längste QT-Intervall aller verwendeten Ableitungen zu erfassen.

Im Umkehrschluss lässt sich daraus folgern, dass es theoretisch betrachtet nur zu einem Unterschied zwischen den beiden Messmethoden 12SL und 5RL kommt, falls in den Brustwandableitungen V1-V4 bzw. V6 ein längeres QT-Intervall auftritt als in den sieben durch die 5RL-Variante erfassten Ableitungen. Demnach wäre es denkbar, eine verlängerte QT-Zeit in der 5RL-Messung fälschlicherweise nicht zu erfassen, wenn der in Kauf genommene Informationsverlust in Kombination mit einer ausgeprägten QT-Dispersion und längstem QT-Intervall in den im Vergleich zu 12SL fehlenden Brustwandableitungen auftreten würde. Die Angabe einer Wahrscheinlichkeit für dieses hypothetische Szenario unterliegt allerdings der Spekulation. In Analogie zur Ischämieüberwachung während der Operation werden auch beim 5RL-Algorithmus Informationen aus Extremitäten- und Brustwandableitungen verwendet.

Zur perioperativen Überwachung von Hochrisikopatienten mit LQTS ist zur Bestimmung des QT-Intervalls nach Möglichkeit die 12SL-Methode zu bevorzugen, um nicht fahrlässig einfach zu gewinnende Informationen außer Acht zu lassen, zumal gerade in diesem Patientenkollektiv über gesteigerte QT-Dispersion berichtet wurde (Lewalter, 1999).

5.1.1 Unterschiede bei der Bestimmung des QT-Intervalls

Der erste Vergleich gilt folglich dem Unterschied zwischen den mit beiden Methoden primär gemessenen Werten des QT-Intervalls. Dieser betrug bei 900 Messungen durchschnittlich $-0,01 \pm 5,55$ ms (12SL – 5RL) bzw. in durchschnittlichen absoluten Differenzwerten $4,09 \pm 3,75$ ms. In der Studienplanung war ein Unterschied von 20 ms zwischen 12SL- und 5RL- Methode als klinisch relevant definiert worden. Der erste Eindruck, dass beide Methoden als klinisch gleichwertig anzusehen sind, wird durch eine Korrelationsanalyse (Vgl. Abb. 7) veranschaulicht. Es ergibt sich ein hochsignifikanter Korrelationskoeffizient r nach Pearson von 0,9924 ($p < 0,0001$).

Eine anschauliche Darstellung dieses Sachverhalts findet sich dem in Abb. 9 dargestellten Bland-Altman Plot der QT- Werte aus 12SL- und 5RL-EKG. Die Differenzen aus den zwei Messmethoden gruppieren sich mehrheitlich in einem Bereich von ± 10 ms um die Nulllinie. Die sich ergebende Regressionsgerade $y = 0,002017x - 0,9081$ entspricht annähernd der x-Achse des Koordinatensystems und spiegelt die durchschnittlichen geringen Unterschiede beider Messmethoden wider. Aufgrund des o. g. mathematischen Sachverhalts zeigen auch die in Tab. 8 aufgelisteten Regressionsgeraden der untersuchten Korrekturformeln vergleichbare, der x-Achse nahe kommende Funktionsgleichungen.

Außerdem muss zur Messmethode angemerkt werden, dass sich aufgrund der zeitlichen Differenz von ungefähr 20 Sekunden zwischen den Messzeitpunkten der beiden Methoden eine physiologische Veränderung der QT-Dauer ergeben kann.

Zusammengefasst lässt sich aussagen, dass die Unterschiede zwischen 12SL- und 5RL-Variante bei der Bestimmung des QT-Intervalls in etwa dem entsprechen, was zu erwarten wäre, wenn beide Messungen zwei Mal mit der identischen Variante durchgeführt würden. Sie sind folglich als gleichwertig zu betrachten.

5.1.2 Unterschiede bei der Bestimmung der Herzfrequenz

Die Bestimmung der Herzfrequenz ist auch ohne hochtechnisierte Monitore technisch einfach durchzuführen. Es war somit zu erwarten, dass trotz der zeitlich versetzten Messzeitpunkte und einer daraus resultierenden möglichen physiologischen Veränderung der Herzfrequenz die erhobenen Messwerte Herzfrequenzen aus 12SL- und 5RL-EKG korrelieren (Vgl. Abb. 6). Das Ergebnis der durchgeführten Korrelationsanalyse ist hochsignifikant. (Pearson: $r = 0,9829$, $p < 0,0001$)

5.1.3 Unterschiede bei der Ermittlung der QTc-Zeit

Zur Bestimmung der QTc-Zeit werden die o.g. Messwerte für das QT-Intervall und die Herzfrequenz benötigt, aus welcher sich der RR-Abstand aufgrund des indirekt proportionalen Zusammenhangs ableiten lässt ($RR = 60/HF$). Die ermittelte signifikante Korrelation der QTc-Zeiten aus 12SL- und 5RL-Methode folgt somit der theoretischen mathematischen Berechnung. Es ergeben sich dabei allerdings zwei mögliche mathematische Konstrukte. Einerseits ergibt sich aus einem Quotienten, der jeweils in den Werten für Zähler und Nenner eine signifikante Korrelation aufweisen, häufig ebenfalls eine Korrelation. Andererseits ist bei einem Quotient eine Korrelation auch möglich ohne dass Zählern und Nennern diese bereits aufweisen, zumal sich der indirekte Zusammenhang zwischen QT-Zeit und Herzfrequenz in der Berechnung bereinigend auswirken kann. Sollte es beispielsweise zwischen den beiden Messungen zu einer physiologischen Veränderung der Herzfrequenz im Zusammenhang mit während der Operation durchgeführten Maßnahmen gekommen sein, würde dies sich zunächst als nicht messtechnisch bedingter Unterschied zwischen den beiden Messmethoden der Herzfrequenz darstellen. Im Kontext würde sich jedoch das QT-Intervall zeitlich verzögert ebenfalls verändern, sodass im Extremfall trotz deutlicher Unterschiede sowohl in HF als auch QT-Zeit die resultierende QTc-Zeit nur geringe Unterschiede aufweisen würde. Dieses Szenario ist allerdings rein theoretisch und die Angabe einer Häufigkeit wäre spekulativ. Die für Auswertung herangezogenen Messwerte im Steadystate der Allgemeinanästhesie korrelieren wie durch o.g. Korrelationsanalysen bestätigt signifikant (Vgl. Abb. 8; $r=0,98$; $p<0,0001$).

Die in Tab. 9 aufgeführten Differenzen zwischen den beiden EKG Methoden in Abhängigkeit der Korrekturformel verhalten sich mathematisch analog und zeigen vergleichbare Resultate. Es ergibt sich in einem Bereich von zwei Standardabweichungen um den Mittelwert bei keiner Korrekturformel ein Bereich, der den als klinischen Unterschied definierten Wert von 20 ms erreicht. Daraus lässt sich folgern, dass in der durchgeführten Studie mehr als 95% der QTc-Messpaare eine klinisch zu vernachlässigende Differenz aufweisen.

Die durchschnittlich gemessenen QTc-Zeiten aus 900 Einzelwerten betragen $439,2 \pm 29,6$ ms (12SL) bzw. $439,4 \pm 30,3$ ms (5RL). Daraus lässt sich nicht nur kein signifikanter Unterschied ableiten (Wilcoxon-Test: $p=0,7462$), sondern legt die mit 900 Messungen hohe Anzahl an Vergleichspaaren und ein mit 0,87 ebenfalls auffallend hoher p-Wert im t-Test einen klinisch zu vernachlässigenden Unterschied der beiden Methoden nahe.

Ein weiteres Indiz wird im Box-Whisker-Plot in Abb. 1 ersichtlich, wo sich augenscheinlich keine eklatante Abweichung zwischen den graphisch dargestellten Messwerten erkennen lässt.

5.1.4 Auswirkungen der Methoden auf die Zuordnung der Messwerte in definierte Grenzen

Gruppiert man die erhobenen Messwerte in Zeitintervalle (Vgl. Abb. 10), wie es im Rahmen des LQTS-Diagnosescores für die Ermittlung des Verlängerungsgrades des QT-Intervalls nötig ist, so ergeben sich je nach verwendeter Korrekturformel geringfügig verschiedene Unterschiede zwischen den Messungen aus 12SL- und 5RL-EKG. Bezogen auf einen festgelegten Grenzwert von 430 ms wurden mit der aus der Framingham Studie entwickelten Korrekturformel die höchste Anzahl an Messwerten (n=17) aufgrund der Unterschiede zwischen den Messmethoden dem anderen Bereich zugeordnet. Das bedeutet, dass für den Grenzwert 430 ms maximal 1,9% (Framingham-Korrektur) aller durchgeführten Messungen durch Unterschiede zwischen 12SL- und 5RL-Methode anders eingestuft wurden, wobei der Prozentsatz bei allen weiteren Korrekturformeln darunter lag. Zusätzlich muss angemerkt werden, dass ein Messpaar bei einem definierten Grenzwert auch bei geringem Unterschied im Bereich von 1 ms um den Grenzwert teilweise unterschiedlich gruppiert werden kann. Dieser Effekt kann bei der Interpretation jedoch weitestgehend vernachlässigt werden, da bei einem durchschnittlichen Unterschied von $-0,23 \pm 5,81$ ms zwischen den beiden Methoden die Trennung eines Messpaares trotz beinahe identischer QTc-Zeit statistisch in beide Richtungen annähernd gleich häufig auftritt. Bei detaillierter Unterteilung der Messwerte in Gruppen mit einem Intervallbereich von jeweils 10 ms ergeben sich vergleichbare Beobachtungen. Der maximale Unterschied in der Zuordnung beträgt mit n=20 anders eingestuften Werten 2,2% aller erhobenen Messpaare. Zudem ist in Abb. 10.6 der sinusartige Verlauf der dargestellten Differenzen auffällig. Bei erhöhter Anzahl der einem Intervallbereich zugeordneten Werte erniedrigt sich kompensatorisch regelmäßig die Anzahl in den angrenzenden Bereichen. Zieht man zur Bewertung des Vergleichs ausschließlich die vom Care Scape B850 Monitor verwendete Korrekturformel nach Bazett heran, so ergeben sich mit maximalen Abweichungen von 1,2% der Messwerte ebenso Unterschiede, die aufgrund von QT-Variabilität und zeitlicher Verzögerung zwischen den Messungen als physiologisch zu bewerten sind.

5.1.5 Schlussfolgerungen zur Wahl der EKG-Methode

Zusammengefasst lässt sich aus den in der Studie erhobenen Daten folgern, dass im perioperativen Gebrauch kein klinisch relevanter Unterschied zwischen der Care Scape gestützten QT/QTc-Bestimmung mittels 12- und 5-Kanal EKG festgestellt werden konnte. Die Verwendung der 5RL-Methode bietet somit bei Unmöglichkeit der Anbringung eines 12-Kanal EKG, zum Beispiel im Rahmen eines Thoraxeingriffs, eine mögliche Variante zur kontinuierlichen Bestimmung des QT-Intervalls. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob eine standardmäßige Verwendung des 5-Kanal EKG zur QTc-Messung ausreicht, um die im Gegensatz zu einem 12-Kanal EKG präoperativen anästhesiologischen Vorbereitungen zu vereinfachen.

Bezug nehmend auf die Fragestellung wurde die zuvor validierte automatisierte QT-Bestimmung mittels 12SL-Algorithmus (Anton, et al., 2009) erstmals kontinuierlich an einem Kollektiv von 100 Patienten unter Allgemeinanästhesie komplikationslos eingesetzt und darf folglich als klinisch etabliert angesehen werden. Darüber hinaus stellt die untersuchte 5RL-Methode eine mit wenigen Ausnahmen klinisch gleichwertige Variante zur perioperativen Überwachung des QT-Intervalls dar.

5.2 Unterschiede der verschiedenen Korrekturformeln

Das QT-Intervall repräsentiert die elektrische Systolendauer als quantitative Größe. Dadurch lassen sich Depolarisation und Repolarisation des Herzens in Form einer messbaren Zeit darstellen. Zahlreiche individuelle Voraussetzungen wirken sich auf die Dauer einer elektrischen Herzaktion aus. Physiologische Einflüsse wie Alter, Geschlecht und Tagesrhythmik sowie pathologische Faktoren, u. a. das bereits in 1.1 ausführlich beschriebene LQTS, ergänzen sich zu einem subjektiven Ergebnis für jedes Individuum.

5.2.1 Erläuterung der Notwendigkeit von Formeln zur Frequenzkorrektur

Die wichtigste Einflussgröße, die jeden Mensch dauerhaft betrifft und mit den am deutlichsten erkennbaren und größten Veränderungen des QT-Intervalls einhergeht, stellt jedoch die individuelle Herzfrequenz dar. Es besteht dabei ein logischerweise indirekter Zusammenhang zwischen QT-Zeit und Herzfrequenz. Im Rahmen einer Tachykardie wird aufgrund der verkürzten Dauer jeder einzelnen Herzaktion automatisch auch das QT-Intervall vermindert, bei einer Bradykardie verhält es sich dementsprechend umgekehrt. Zur Erläuterung eine simple Überlegung. Geht man vereinfacht davon aus, dass das QT-Intervall grob die Hälfte der Zeit einer vollständigen Herzaktion beansprucht, also dem Abstand zwischen dem Beginn zweier p-Wellen (bei manueller Messung wird zur Vereinfachung der RR-Abstand bestimmt), so ergibt sich bei einer Ruhepulsfrequenz von 60 Schlägen pro Minute eine QT-Zeit von 500 ms. Bei einer Veränderung der Pulsfrequenz auf 120 Schläge pro Minute würde in unserem vereinfachten Beispiel – unter Vernachlässigung der unterschiedlichen zeitlichen Veränderungen von Systole und Diastole – die QT-Dauer folglich nur noch 250 ms betragen. Aufgrund des breiten Spektrums der Herzfrequenz beispielsweise bei Sportlern mit Ruhewerten von unter 60 Schlägen pro Minute und maximalen Belastungswerten im Bereich von 200 Schlägen pro Minute, ergeben sich zwangsläufig relevante Auswirkungen auf die Dauer des QT-Intervalls. Diese treten, wenn auch quantitativ in geringerem Maße, in der Normalbevölkerung bereits bei einer HF-Variabilität zwischen 70 und 100 Schlägen pro Minute auf.

Die erhobenen Messwerte bestätigen diese Ausführung. Aufgrund der in o.g. Beispiel vernachlässigten unterschiedlichen zeitlichen Veränderung von Systolen- und Diastolendauer ergibt sich aus den erhobenen Messwerten aufgrund der physiologischen Anpassung keine vollständige indirekte Proportionalität ($r=-1$), jedoch nichts destotrotz ein qualitativer Zusammenhang. Eine

Korrelationsanalyse zwischen gemessenem QT-Intervall und ermittelter zugehöriger Herzfrequenz ergibt bei einem negativen Korrelationskoeffizient $r=-0,75$ nach Pearson eine signifikante Korrelation (Vgl. Abb. 15; $p<0,0001$).

In Analogie lässt sich im Zusammenhang mit der bereits erwähnten indirekten Proportionalität $HF \sim 1/RR$ auch eine signifikante Korrelation zwischen QT-Intervall und RR-Abstand nachweisen (Vgl. Abb. 16).

Eine Definition von pathologischen QT-Zeiten stellt sich somit ebenso schwierig dar, wie der Vergleich zwischen Messungen an verschiedenen Individuen bei unterschiedlicher Herzfrequenz. Zur Schaffung eines einheitlichen Standards wurden deshalb u. a. die in 3.4.2 aufgeführten Korrekturformeln entwickelt, um die ermittelten QT-Werte auf eine Frequenz von 60 Schlägen pro Minute normieren zu können, und dadurch vergleichbar und interpretierbar zu machen.

Die bekannteste und am häufigsten verwendete Formel zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls ist die im Jahre 1920 von H. Bazett entwickelte Korrekturformel (Bazett, 1920), welche allerdings in den vergangenen Jahren zunehmender Kritik ausgesetzt ist, da sie bei hohen Herzfrequenzen zu einer Überkorrektur und bei niedrigen Herzfrequenzen zu einer Unterkorrektur des QT-Intervalls führt (Ashman, 1942). Während sich die in der Folge entwickelten und in der Studie untersuchten Korrekturformeln ausschließlich auf eine verbesserte Korrektur der QT-Zeit in Abhängigkeit der Herzfrequenz beschränkten, formulierten A. Pfeufer und Mitarbeiter 2004 anhand von Ergebnissen aus der Kora Studie eine Korrekturformel, die Alter und Geschlecht als zusätzliche Variablen erhält. Die QT-Zeit wird dabei auf einen 60-jährigen Mann mit einer Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute normiert (Pfeufer, et al., 2005).

5.2.2 Multivarianzanalyse zum Vergleich der untersuchten Korrekturformeln

Tab. 10 und Abb. 11 zeigen die statistische und graphische Verteilung der korrigierten QTc-Zeiten aus 900 gemessenen QT-Intervallen und zugehörigen Herzfrequenzen für jede Korrekturformel. Obwohl die Mittelwerte der Korrekturformeln sich nur um maximal 6 ms unterscheiden wurde durch eine Multivarianzanalyse (ANOVA) ein signifikanter Unterschied zwischen den Korrekturformeln festgestellt. Dies ist durch die hohe Anzahl an durchgeführten Messungen zu begründen, aufgrund derer bereits geringe durchschnittliche Unterschiede aufgezeigt werden. Außerdem ist anzufügen, dass sich die Mittelwerte zum Vergleich aller gemessenen Werte nicht ohne Einschränkung eignen, da sich Über- und Unterkorrektur für verschiedene Herzfrequenzbereiche im Gesamtbild gegenseitig aufheben können.

Aufgrund dessen wurde mit Hilfe des *Wilcoxon matched-pairs signed rank* Test ein Vergleich zwischen jeweils zwei Korrekturformeln durchgeführt, der sich auf einander entsprechende QTc-Paare bezieht.

Die größtenteils signifikanten Unterschiede aller Vergleiche – trotz graphisch auf den ersten Blick nicht erkennbarer Differenzen in Abb. 11 – sind ebenfalls durch die bei Betrachtung aller Messwerte in Form von Mittelwerten sich gegenseitig aufhebenden Unterschiede durch Unter- und Überkorrektur verursacht. Anschaulich dargestellt ist dieser Sachverhalt in Abb. 12 mit einem Bland-Altman Plot zum Vergleich der beiden ältesten Korrekturformeln nach Bazett und Fridericia. Trotz deutlich erkennbarer Differenzen mit Werten von +44 ms bis -36 ms ergibt sich eine Geradengleichung für die Regressionsgerade von $y = -0,005649x + 0,4924$. Dies entspricht näherungsweise der Geradengleichung $y = 0$ der x-Achse, und würde bei alleiniger Betrachtung der Geraden mit einem in etwa konstanten Ordinatenwert um 0, welcher den Grad der Differenz wiedergibt, fälschlicherweise einen geringen Unterschied der beiden Methoden suggerieren.

5.2.3 Mathematisch-theoretische Erklärung der Vergleichsproblematik der Formeln

Zur Erklärung des theoretischen Hintergrunds dieses Phänomens dient Abb. 13. Vergleicht man die im o. g. Bland-Altman Plot (Abb. 12) verwendeten Korrekturformeln nach Bazett und Fridericia in Abb. 13.1 und Abb. 13.2, so wird deutlich, dass sich die Kurve der Fridericiakorrektur dauerhaft oberhalb der Kurve für Bazettkorrektur befindet. Dieser Unterschied entspricht im Bland-Altman Plot den Punkten, die sich unterhalb der Abszisse befinden. Für eine Herzfrequenz von 60 Schlägen ergibt sich für beide Formeln als Graph die Winkelhalbierende (Abb. 13.3), da sowohl die Quadrat- als auch die Kubikwurzel des sich ergebenden RR-Abstands von 1 wiederum 1 ergibt und die QTc-Zeit für beide Formeln der QT-Zeit entspricht. In den Graphen 13.4, 13.5 und 13.6 nimmt im Gegensatz dazu die der Bazettformel entsprechende Kurve die größeren Werte ein, was im o. g. Bland-Altman Plot die Werte oberhalb der Abszisse repräsentiert. Durch die gemeinsame graphische Darstellung aller Messwerte kompensieren sich diese für unterschiedliche Bereiche festgestellten Unterschiede und führen zur o. g. Regressionsgeraden, die keine Indizien für die in Abhängigkeit der Herzfrequenz vorliegenden Unterschiede liefert.

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit für die Ausprägung der korrekturformelabhängigen Effekte findet sich in Abb. 14. Der Schnittpunkt S (60/400) aller Graphen ist dabei ursächlich durch den o. g. und in Abb. 13.3 dargestellten Sachverhalt begründbar. Ebenso weisen die Kurven für die Bazett- und Fridericia-Korrektur entsprechendes Verhalten in Abhängigkeit von der Herzfrequenz auf.

5.2.4 Die Kritik an der Korrekturformel von Bazett

Die den Abb. 13 und 14 zugrundeliegenden mathematischen Überlegungen bestätigen die Nachteile der Korrekturformel nach Bazett aufgrund von Über- bzw. Unterkorrektur bei tachy- bzw. bradykarden Herzfrequenzen in der Theorie. In den in Abb. 17 und 18 dargestellten Graphen aus den erhobenen Studiendaten ist dies graphisch ersichtlich.

Die Regressionsgerade für die in Abhängigkeit der Herzfrequenz aufgetragenen QTc-Werte besitzt ausschließlich für die Korrekturformel nach Bazett eine positive Steigung. Durchschnittlich steigen die nach Bazett korrigierten QTc-Zeiten folglich in Einklang mit der Herzfrequenz an, wohingegen bei den anderen untersuchten Korrekturformeln nach Fridericia, Framingham und Hodges eine gegenteilige Veränderung zu beobachten ist. Mit steigender Herzfrequenz ergeben sich somit bei Verwendung der Bazett-Formel durch deren mathematischen Hintergrund vergleichsweise mehr Messwerte in einem als pathologisch definierten Bereich.

Zusammengefasst wurde somit die in der Literatur aufgrund der Überkorrektur bei hohen Herzfrequenzen bzw. der Unterkorrektur bei niedrigen Herzfrequenzen formulierte Kritik an der Korrekturformel nach Bazett zunächst theoretisch und mathematisch nachvollzogen und anschließend anhand der Studiendaten experimentell bestätigt.

5.2.5 Demaskierung der herzfrequenzabhängigen Unterschiede der Korrekturformeln

Der wesentliche Einfluss der Herzfrequenz auf die Unterschiede der QTc-Zeit in Abhängigkeit von der verwendeten Korrekturformel kommt in den Abb. 19-23 zur Darstellung. Die in der Studie vom Monitor standardmäßig eingesetzte Formel nach Bazett wurde dabei stellvertretend mit der von A. Sagie aus Daten von 5018 Probanden der Framingham-Herz-Studie mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells entwickelten Korrekturformel verglichen. Die graphische Auswertung aller erhobenen Messwerte mittels des in Abb. 19 dargestellten Bland-Altman Plots liefert in Analogie zu Abb. 12 eine Regressionsgerade, welche mit einer Geradengleichung von $y = -0,01342x + 5,431$ in ihrem Verlauf einer Annäherung an die x-Achse entspricht und folglich auf eine durchschnittlich geringe Differenz um Null zwischen den beiden Methoden hindeutet.

Durch eine Aufteilung der Punktwolke in drei durch die zugehörige Herzfrequenz definierten Bereiche ergeben sich Abb. 20 (HF<50), Abb.21 (HF: 50-70) und Abb. 22 (HF>70).

Für Herzfrequenzen unter 50 Schlägen pro Minute ergibt sich dabei in Abb. 20 die Regressionsgerade $y = -0,1191 + 37,15$ mit graphisch erkennbarer negativer Steigung. Der Vergleich der beiden eingesetzten Korrekturformeln für die bei einer HF<50 erhobenen Messwerte ergibt einen hochsignifikanten Unterschied im t-Test ($p < 0,0001$).

Die Ursache dieser Erkenntnis begründet sich durch eine Kombination zweier Faktoren. Wie bereits vielfach in der Literatur beschrieben, mehrfach in dieser Arbeit dargelegt und durch die erhobenen Messwerte der zugrundeliegenden Studie bestätigt, kommt es bei Verwendung der Korrekturformel nach Bazett zu einer Unterkorrektur bei niedrigen Herzfrequenzen. In der Folge ergeben sich für diese Frequenzbereiche QTc-Zeiten, die im Vergleich zu anderen Korrekturformeln erniedrigte Werte aufweisen. Durch diesen Sachverhalt lässt sich allerdings lediglich begründen, dass sich alle

abgebildeten Punkte unterhalb der Abszisse befinden ohne jedoch Rückschlüsse auf das Steigungsverhalten der Regressionsgeraden ziehen zu können. Die fallende Regressionsgerade begründet sich durch Eigenheiten der jeweiligen Formeln. Bei Verwendung der Korrekturformel nach Bazett wird der aus der Quadratwurzel des RR-Abstands ermittelte Korrekturfaktor direkt mit dem gemessenen QT-Intervall verrechnet. Im Gegensatz dazu ergibt sich bei der Korrekturformel nach Framingham ein von der Herzfrequenz abhängiger Korrekturfaktor, der nach Multiplikation mit dem aus der Framingham Studie generierten Anpassungsfaktor 0,154 zum gemessenen QT-Intervall addiert wird. Die zu addierenden Korrekturwerte nach Framingham sind folglich vom gemessenen unkorrigierten QT-Intervall unabhängig und nehmen bei steigenden Ausgangswerten des QT-Intervalls prozentual ab. Dadurch wirkt sich die bekannte Unterkorrektur der Bazett-Formel mit steigenden QT-Werten verhältnismäßig deutlicher aus und es resultiert die dargestellte Regressionsgerade mit negativer Steigung.

Abb. 21 zeigt eine Bland-Altman Graphik der zu Herzfrequenzen zwischen 50 und 70 Schlägen pro Minute zugehörigen Messwerte. Diese stellen mit $n = 582$ (65%) die Mehrheit aller erhobenen Werte dar. Die Regressionsgerade ist vergleichbar mit der aus Abb. 19 und im t-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Korrekturformeln nach Bazett und Framingham ($p=0,197$). Bedenkt man die mathematische Idee der Frequenzkorrektur auf einen Standardwert, welche durch den Schnittpunkt aller Formeln für eine Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute bereits graphisch veranschaulicht wurde, so folgt diese Erkenntnis den Grundsätzen der Mathematik. Mit zunehmender Annäherung an den definierten Standardwert von $HF=60$ gehen die Differenzen der Korrekturformeln kontinuierlich gegen Null. Bei theoretischer Untersuchung des mathematischen Hintergrunds ergibt sich folglich ein HF-Bereich um 60, der keine signifikanten Unterschiede zwischen den verwendeten Korrekturformeln aufweist.

In Abb. 22 finden sich entsprechend die erhobenen Messwerte bei Herzfrequenzen über 70 Schlägen pro Minute. Die Interpretation der Ursachen begründet sich analog zu Abb. 20 in einer Kombination aus bereits nachgewiesener Überkorrektur der Bazett-Formel für hohe Herzfrequenzen und prozentualen Korrekturunterschieden bezogen auf den bestimmten Ausgangswert des QT-Intervalls. Dies führt zu der in der Graphik erkennbaren Anordnung der Punkte oberhalb der Abszisse sowie einer Regressionsgerade mit positiver Steigung. Im t-Test konnte außerdem für den Herzfrequenzbereich oberhalb von 70 Schlägen pro Minute ein signifikanter Unterschied zwischen den Korrekturformeln nach Bazett und Framingham gezeigt werden ($P<0,0001$).

Führt man die in den Abb. 20-22 dargestellten Teilbereiche wieder zusammen, so ergibt sich aus den Einzelgraphiken und den in Abb. 23 dargestellten Regressionsgeraden wieder der ursprüngliche Bland-Altman Plot aus Abb. 19. Die herausgearbeiteten Unterschiede zwischen den Korrekturformeln

verschwinden und speziell die signifikanten Abweichungen der Regressionsgeraden für die Frequenzbereiche <50 und >70 kompensieren sich gegenseitig.

An wesentlichen Erkenntnissen aus der durchgeführten Unterteilung ergeben sich somit die erneute Veranschaulichung bereits publizierter kritischer Aspekte zur Korrekturformel nach Bazett, die Identifizierung der unkorrigierten QT-Zeit als korrekturformelabhängige Einflussgröße auf die QTc-Zeit neben der bereits bekannten Einflussgröße Herzfrequenz und aufgrund der Studienergebnisse die klinische Bestätigung eines Bereichs der Herzfrequenz um 60, indem die korrekturformelspezifischen Unterschiede weniger ausgeprägt zur Geltung kommen.

5.2.6 Schlussfolgerung für die Verwendung aus anästhesiologischer Sicht

Für die Verwendung der Korrekturformeln in der Anästhesie ist primär festzuhalten, dass der Anwender die Eigenheiten der von ihm bevorzugt verwendeten Formel kennen sollte. Aufgrund der im Rahmen einer Allgemeinanästhesie vorherrschenden Herzfrequenzbereiche (in unserer Studie 65% der Messwerte zwischen 50 und 70 Schlägen pro Minute) kommt den Unterschieden zwischen den verschiedenen Korrekturformel häufig eine untergeordnete Bedeutung zu. Außerhalb dieser Frequenzbereiche gilt es die ermittelten Werte kritisch zu hinterfragen. Generell ist bei einer Verlängerung des QTc-Intervalls auf weitere charakteristische EKG-Veränderungen zu achten und im Zweifel prophylaktisch gemäß den unter 5.6 aufgeführten Empfehlungen zu verfahren.

5.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Literatur wurden mehrfach Unterschiede in der Dauer des QT-Intervalls zwischen Mann und Frau beschrieben (Käab, et al., 2004; Smetana, et al., 2013; Macfarlane, et al., 1994). Dies führte schließlich zu geschlechtsabhängigen Grenzwerten bei der Betrachtung einer pathologischen Verlängerung der QT-Zeit (Goldenberg, et al., 2006).

Die Auswertung der an 56 Frauen und 44 Männern erhobenen Studiendaten zeigt ein entsprechendes Bild (Vgl. Abb. 24). Die durchschnittlich gemessene Dauer des QTc-Intervalls (Bazett-Korrektur) betrug bei Frauen mit der 12SL-Methode $448,7 \pm 30,1$ ms (5RL: $448,6 \pm 30,7$ ms). In der Gruppe der Männer ergab sich mit der 12SL-Methode ein Durchschnittswert der QTc-Zeit von $427,2 \pm 24,0$ ms (5RL: $427,8 \pm 25,4$ ms).

Bei Betrachtung der Messmethoden konnte erneut kein Unterschied zwischen 12SL- und 5RL-Methode gefunden werden. Es ergaben sich vielmehr im t-Test zum Vergleich der EKG-Varianten in der Gruppe der Frauen mit einem auffallend hohen p-Wert von 0,96 (Männer: $p=0,72$) Indizien, die ebenfalls gegen vorhandene klinisch relevante Unterschiede sprechen.

Der Vergleich zwischen den nach Geschlechtern getrennten Gruppen zeigte im t-Test sowohl für die Daten aus 12-Kanal EKG als auch für die Messwerte aus 5-Kanal EKG hochsignifikante Unterschiede mit p-Werten von jeweils $p < 0,0001$. Aus den erhobenen Studiendaten kann somit nochmals ein bereits in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichter Sachverhalt untermauert werden. Diese Ergebnisse sind in Abb. 24 in Form eines Box-Whisker-Plots graphisch dargestellt.

Einen Ansatz zur Begründung der geschlechtsspezifischen Unterschiede stellt ein Vergleich der Dauer des QT-Intervalls bei Frauen und Männern in Abhängigkeit des Alters dar. Eine Untersuchung der EKG-Aufzeichnungen von 800 Neugeborenen am vierten Lebenstag zeigte bezogen auf das QT-Intervall und die frequenzkorrigierte QTc-Zeit keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Perinatalperiode (Stramba-Badiale, et al., 1995). Diese Beobachtung bleibt während der Kindheit bis zum Beginn der Pubertät bestehen (Surawicz, et al., 2002). Von Beginn der Geschlechtsreife bis zu einem Alter von ungefähr 50 Jahren wurden in mehreren Studien signifikante Unterschiede in der Dauer des QT-Intervalls gemessen, bevor sich im Alter die Unterschiede in der Dauer des QT-Intervalls wieder annähern (Rautaharju, et al., 1992). Bereits H. Bazett berichtete 1920 in seiner Veröffentlichung zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls, dass dieses bei Frauen eine längere Dauer als bei Männern aufweise (Bazett, 1920). Dies Erkenntnis unterstützen ebenso die empirische Beobachtung, dass Frauen ein höheres Risiko aufweisen, eine TdP zu entwickeln (Makkar, 1993).

In der vorliegenden Studie betrug die Inzidenz pathologischer QTc-Zeiten >500 ms in der Gruppe der Frauen 4,4%, in der Gruppe der Männer 0,5% der Messungen, wobei unter allen Patienten bei fünf Frauen (8,9%) und einem Mann (2,3%) Werte >500 ms gemessen wurden. Betrachtet man die weiteren Grenzwerte 470 und 450 Millisekunden wird diese Beobachtung noch deutlicher. Während 35,7% der Frauen Messwerte >470 ms zeigten, betrug der Anteil bei Männern >470 ms nur 9,1% (27,0% aller Messungen bei Frauen gegenüber 3,0% bei Männern). Des Weiteren lagen in der Gruppe der Männer 83,4% der Messungen <450 ms, in der Gruppe der Frauen 54,5%. 42,8% der Frauen und 18,2% der Männer hatten während der Operation eine durchschnittliche QTc-Zeit >450 ms. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Werten >450 ms war dabei in beiden Gruppen vergleichbar (Frauen: 61 Jahre; Männer: 66 Jahre) und ist somit als Störfaktor auszuschließen. Es konnte allerdings beobachtet werden, dass im Vergleich der gesamten Studienpopulation, das Durchschnittsalter zwischen Frauen mit QTc >450 ms und <450 ms mit 61 gegenüber 57 Jahren nur geringe Unterschiede zeigt, jedoch bei den Männern die Gruppe >450 ms mit 66 Jahren gegenüber 55 Jahren in der Gruppe <450 ms eine deutlichere Differenz aufweist. Die Auswertung der Studiendaten deckt sich in diesen Punkten mit dem vorherrschende Stand der Wissenschaft bezüglich der Geschlechtsunterschiede in der Dauer des QTc-Intervalls und ihre Entwicklung im Verlauf des Lebens (Rautaharju, et al., 1992; Kääb, et al., 2004).

Durch die Aufteilung der Patienten in alters- und geschlechtsspezifische Subgruppen und deren Vergleich konnten aus den Studienergebnissen gleichermaßen o. g. bereits publizierte Erkenntnisse abgeleitet werden. Unsere Messwerte folgen ebenfalls der Argumentation, dass sich zwischen der Pubertät und etwa dem 60. Lebensjahr das QTc-Intervall kontinuierlich verlängert, wobei die Dauer bei Frauen signifikant länger ist als bei Männern. Ab einem Alter von ca. 60 Jahren lassen sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede in der Dauer des QT-Intervalls mehr nachweisen. Zu den Unterschieden im Kindes- und Jugendlichenalter können aus den Studiendaten keine Schlüsse gezogen werden, da in der Studienplanung die Volljährigkeit des Probanden Teilnahmevoraussetzung war und somit der jüngste Studienpatient zum Operationszeitpunkt bereits 22 Jahre alt war. Trotzdem ergibt sich aus den o. g. wissenschaftlichen Veröffentlichungen und den vorliegenden Studienergebnissen die Frage, welche Ursachen für die Abhängigkeit der geschlechtsspezifischen Unterschiede vom Lebensalter in Frage kommen.

Das Muster der altersbedingten Veränderungen und der Nachweis von Rezeptoren für Sexualhormone im menschlichen Herzen implizieren eine Abhängigkeit der QT-Dauer vom Wechsel der zirkulierenden Sexualhormone in verschiedenen Lebensphasen (Stumpf, et al., 1977). In diesem Zusammenhang wurden verschieden Ansätze bezüglich weiblicher und männlicher Sexualhormone überprüft. I. Rodriguez fand in diesem Kontext eine Abhängigkeit der Ibutilide-bedingten Erhöhung des QTc-Intervalls vom Zeitpunkt des Menstruationszyklus der Frau heraus (Rodriguez, et al., 2001). Weitere Studien bezüglich des Einflusses von Östrogen und Progesteron lieferten jedoch widersprüchliche oder keine signifikanten Ergebnisse, vielmehr zeigten sich Indizien für einen deutlicheren Einfluss der Androgene (Nowinski, et al., 2002). P. Rautaharju hatte die Abhängigkeit der geschlechtsabhängigen Unterschiede vom Lebensalter bereits 1992 durch eine Verkürzung der QT-Zeit bei männlichen Individuen mit Einsetzen der Pubertät begründet (Rautaharju, et al., 1992). Der Einfluss des Testosterons konnte sowohl durch Tierstudien als auch durch klinische Beobachtungen nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass orchietomierte Kaninchen unter Behandlung mit Dihydrotestosteron nicht nur eine signifikant kürzere Dauer des QT-Intervalls aufweisen, sondern auch auf Quinidingabe mit einer geringeren Verlängerung des QT-Intervalls reagierten als die Kontrollgruppe (Liu, et al., 2003).

Bei einem Geschlechtervergleich im Tierversuch konnten bei jungen Kaninchen keine Unterschiede in der Dauer des QT-Intervalls festgestellt werden. Außerdem waren die bei ausgewachsene Kaninchen gemessenen Unterschiede nach Gonadektomie reversibel (Valverde, et al., 2003).

T. Pham konnte durch einen weiteren Vergleich zwischen ovariectomierten und orchietomierten Kaninchen sowie jeweils einer weiblichen und männlichen Kontrollgruppe einen schützenden Effekt von Testosteron auf durch I_{Kr} -Blockade ausgelöste, medikamenteninduzierte QT-Verlängerung

ermitteln. Dies liefert eine Erklärung für die Fälleverteilung und das klinische Auftreten kardialer Ereignisse im Rahmen des LQTS. Weitere Risikofaktoren des weiblichen Geschlechts ergeben sich aus mehreren geschlechtsspezifischen Variablen, welche teilweise noch nicht endgültig geklärt sind (Pham, et al., 2001).

H. Bidoggia ergänzt die Testosteron-Theorie durch klinische Beobachtung. So weisen orchiectomierte Männer verglichen mit nicht-orchiectomierten Männern ein verlängertes QT-Intervall auf, wohingegen bei virilisierten Frauen ein im Vergleich zu Frauen mit normwertigen Hormonspiegeln und orchiectomierten Männern verkürztes QT-Intervall gemessen wurde (Bidoggia, et al., 2000).

B. Charbit konnte schließlich durch Testosterongabe an elf orchiectomierte Probanden zeigen, dass Testosteron die QT-Zeit im menschlichen Herzen verkürzt und damit eine wesentliche Hypothese für die Unterschiede zwischen den Repolarisationszeiten von Männern und Frauen bestätigen (Charbit, et al., 2009).

Durch Auswertung der Daten aus der „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ und der „Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“ wurde anhand eines insgesamt 3669 Männer und 1885 postmenopausale Frauen umfassenden Kollektivs der quantitative Einfluss von Testosteron auf die Dauer des QT-Intervalls nachgewiesen (Zhang, et al., 2011).

Die Analyse der erhobenen Studiendaten zu geschlechtsabhängigen Unterschieden des QT-Intervalls stehen im Einklang mit den Beobachtungen in den dargelegten Publikationen. Über die Rolle des Testosterons als kausale Ursache kann aufgrund fehlender Bestimmung von Hormonspiegeln keine definitive Aussage getroffen werden. Die Tatsache, dass die gemessenen Unterschiede ab einem Alter von ca. 60 Jahren nicht mehr signifikant sind in Kombination mit dem im Alter sinkenden Testosteronspiegel bei Männern legt allerdings diesen Sachverhalt nahe und ist eine mögliche Erklärung.

Bei der Untersuchung der Verteilung der Herzfrequenzen konnte zwischen Frauen und Männern kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

5.4 Weitere Einflussfaktoren auf das QT-Intervall

5.4.1 Alter

Neben den bereits geschilderten Unterschieden in der geschlechtsabhängigen Entwicklung der QT-Zeit während verschiedener Lebensphasen stellen die geschlechtsunabhängigen Effekte des Alters auf das QT-Intervall eine weitere Einflussgröße dar. Bezüglich des Einfluss des Alters auf die Dauer des QT-Intervalls wurden unterschiedliche Ergebnisse publiziert.

A. Mangoni untersuchte die Auswirkungen des Alters auf die Dauer des QT-Intervalls, indem er 191 Probanden nach Alter in drei Gruppen <30 , $30-65$ und >65 Jahre einteilte und die erhobenen Daten einer multivariaten Regressionsanalyse unterzog. Dabei konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden, die das Alter als unabhängige Einflussgröße auf das QT-Intervall ergaben. Des Weiteren wurde bei weiblichen Patienten eine Verlängerung der QT-Intervall-Dauer im Vergleich zu männlichen Patienten festgestellt, welche jedoch nur in den ersten beiden Gruppen auftrat und ab einem Alter von 65 Jahren nicht mehr nachweisbar war. Auf die QT-Dispersion hatte das Geschlecht keinen Einfluss (Mangoni, et al., 2003). M. Reardon publizierte ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Alter und QT-Intervall an einem Kollektiv kardial gesunder Probanden, wobei das Alter keinen Einfluss auf die QT-Dispersion zeigte (Reardon, et al., 1996).

Diese Veröffentlichungen stehen damit im Gegensatz zu der von M. Merri bereits 1989 durchgeführten Untersuchung verschiedener Variablen und deren Zusammenhang mit EKG-Befunden, als sich zwar signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigen ließen, die Dauer des QT-Intervalls jedoch als vom Alter unabhängig eingestuft wurde (Merri, et al., 1989).

Die gewonnenen Studiendaten zeigen im Gesamtkollektiv in einer Regressionsanalyse eine signifikante Korrelation zwischen Alter und QT-Intervall der Probanden und folgen somit den erstgenannten wissenschaftlichen Publikationen (Vgl. Abb. 25; $r=0,32$, $p=0,001$). Zusätzlich wurde eine Unterteilung nach Alter und zusätzlich nach Geschlecht vorgenommen. Dabei wurde im Vergleich zwischen den altersabhängigen Gruppen (<60 Jahre; ≥ 60 Jahre) im Gesamtkollektiv (t-Test: $p=0,026$) und in der Gruppe der Männer (t-Test: $p=0,044$) ein signifikanter Anstieg des QTc-Intervalls für die Gruppe der über 60-jährigen nachgewiesen. In der Gruppe der Frauen stieg die mittlere Dauer des QTc-Intervalls von 444 ms in der Gruppe der unter 60-jährigen auf 452 ms in der Vergleichsgruppe an, allerdings ist dieser Unterschied nicht als signifikant zu bezeichnen (Tab. 15; t-Test: $p=0,256$).

Aus der statistischen Analyse der hier beschriebenen Studiendaten lässt sich ein Zusammenhang von QT-Intervall und Lebensalter ableiten. In Kombination mit den o.g. geschlechtsabhängigen Unterschieden lässt sich aus den Studienergebnissen schließen, dass Frauen in der Lebensphase zwischen Pubertät und einer nicht näher untersuchten Periode um die Menopause ein signifikant längeres QTc-Intervall aufweisen, wobei es geschlechtsunabhängig zu einer altersabhängigen QTc-Verlängerung kommt. Obwohl Männer ab Einsetzen der Pubertät ein verkürztes QT-Intervall zeigen, sind ab einem Alter von 60 Jahren, keine geschlechtsabhängigen signifikanten Unterschiede mehr vorhanden, da sich durch eine stärkere Verlängerung des QT-Intervalls bei Männern aufgrund niedrigerer Testosteronspiegel im Alter die durchschnittliche QTc-Dauer bei beiden Geschlechtern angleicht.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, dass das QTc-Intervall eine direkte Abhängigkeit vom Patientenalter sowie zyklisch verlaufende geschlechtsspezifische Besonderheiten und Unterschiede aufweist, stehen somit im Einklang mit unseren Studienergebnissen.

5.4.2 Gewicht

In den vergangenen Jahrzehnten kam es sowohl in Industrienationen als auch in Schwellen- und Entwicklungsländern zu einem stetigen Anstieg der Übergewichts- und Adipositasprävalenz. Zur Einstufung des Schweregrads der Adipositas wird standardmäßig der Body-Mass-Index (BMI) verwendet, der sich aus dem Quotient von Körpergewicht in Kilogramm und quadrierter Körpergröße in Metern ergibt. Gemäß der WHO-Definition spricht man bei Werten des BMI >25 von Präadipositas, ab einem BMI von >30 sind die Kriterien der Adipositas erfüllt. In Deutschland sind aktuell 53,3% der Frauen und 67,1% der Männer übergewichtig, davon sind 29,1% der Frauen und 43,8% der Männer per Definition als präadipös und 23,9% der Frauen und 23,3% der Männer als adipös zu bezeichnen sind (Mensink, et al., 2013). Die Prävalenz der Adipositas in der Bevölkerung korreliert mit dem Lebensalter, wobei zunehmend auch jüngere Menschen betroffen sind (Mensink, et al., 2013). Aus Ergebnissen der Framingham-Herz-Studie gilt eine erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen für den Personenkreis ab einem BMI > 30 als gesichert, während die Gruppe der präadipösen Menschen noch ein mit den Normalgewichtigen vergleichbares Risiko aufweist (Kannel, et al., 2002). Des Weiteren wurde über eine erhöhte Inzidenz zahlreicher weiterer Krankheitsentitäten unter adipösen Menschen berichtet, darunter eine gesteigerte Rate der Krebserkrankungen (Calle, et al., 2003).

Bei Untersuchungen zur Auswirkung der Adipositas auf das EKG wurden zahlreiche Veränderungen festgestellt, deren Ursache im Zusammenhang mit häufig gleichzeitigen oder in der Folge vorhandenen Faktoren des Metabolischen Syndroms (Abdominelle Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus) steht. Durch den vermehrten Sauerstoffbedarf und das konsekutiv gesteigerte Herzzeitvolumen lassen sich im EKG häufig eine erhöhte Herzfrequenz und ein positiver Sokolow-Lyon-Index nachweisen. Außerdem konnte eine Verlängerung der Dauer des PR-Intervalls, des QRS-Komplexes und des QT-Intervalls bei Patienten mit erhöhtem BMI festgestellt werden (Frank, et al., 1986).

Neben zahlreichen pathologischen Veränderungen als Folge der Erkrankung wurde auch mehrfach über eine Abhängigkeit des QT-Intervalls vom BMI berichtet. C. Strack stellte bei insgesamt 287 Studienteilnehmern eine signifikant höhere QTc-Zeit in der Gruppe der Übergewichtigen als in der Kontrollgruppe fest. Bei erfolgreicher Reduktion des Körpergewichts erfolgte gleichsam eine signifikante Verkürzung des QTc-Intervalls (Strack, et al., 2013).

Bei der Evaluation des Erfolgs der Adipositaschirurgie durch Einbringung eines Magenbandes wurde von A. Papaioannou neben der Gewichtsveränderung auch die Dauer des QTc-Intervalls erfasst, wobei sich ebenfalls eine signifikante Verkürzung des QTc-Intervalls mit der Gewichtsreduktion einstellte (Papaioannou, et al., 2003).

Diese Publikationen bestätigen den bereits 1995 von A. el-Gamal proklamierten Zusammenhang zwischen Übergewicht und verlängertem QTc-Intervall, weshalb Adipositas neben Medikamenteninteraktionen als eine der häufigsten Ursachen des erworbenen LQTS anzusehen ist (el-Gamal, et al., 1995).

Zusammengefasst wurden in der wissenschaftlichen Literatur Zusammenhänge zwischen Alter und QTc-Intervall (Mangoni, et al., 2003), BMI und QT-Intervall (el-Gamal, et al., 1995) sowie Alter und BMI (Mensink, et al., 2013) publiziert. Die vorliegenden Studiendaten zeigen eine signifikante Korrelation zwischen Alter und QTc-Zeit, jedoch ergibt sich in der Korrelationsanalyse zwischen BMI und QTc-Zeit kein signifikanter Zusammenhang. Die Regressionsgerade stellt im Gegenteil annähernd eine Parallele zur Abszisse dar (Abb. 27; $p=0,59$). Zur Überprüfung der in der Literatur genannten Zusammenhänge zwischen BMI und QTc-Intervall wurden die Patienten in zwei Gruppen nach BMI eingeteilt (<25 und ≥ 25) und zusätzlich geschlechterabhängigen Subgruppen gebildet. Dabei ergaben sich in den durchgeführten Vergleichen keine signifikanten Unterschiede (Vgl. Abb.26). Zum gleichen Ergebnis kam die Gegenüberstellung von normalgewichtigen und adipösen Patienten. Dazu muss jedoch angemerkt werden, dass sich in der Studienpopulation lediglich acht Probanden befanden, die mit einem $BMI > 30$ definitionsgemäß die Kriterien der Adipositas erfüllten und die Aussagekraft deshalb durch die kleine Fallzahl limitiert ist.

Ein weiteres auffallendes Ergebnis der Studiendatenanalyse stellt die gering ausfallende Korrelation ($r=0,08$) zwischen Alter und BMI dar. Im Gegensatz zur Normalbevölkerung ist in der Studienpopulation folglich nicht nur die Prävalenz der Adipositas mit 8,6% verringert, sondern außerdem die Höhe des BMI unabhängig vom Lebensalter der Probanden. Die Beobachtung dieser Unterschiede im Vergleich zur Normalbevölkerung kann die o.g. Ergebnisse beeinflussen und einen Grund für die zur aktuellen wissenschaftlichen Ansicht gegensätzlichen Resultate darstellen.

Einen anderen Ansatz bietet folgende aus den Studienergebnissen entstandene theoretische Überlegung: Die o. g. Korrelation zwischen BMI und QTc-Zeit könnte auch durch die anderen Zusammenhänge zwischen Alter und QTc sowie Alter und BMI verursacht sein. In dieser Hypothese würde das Alter einen Confounder auf die Beziehung zwischen BMI und QTc darstellen, da in der Normalbevölkerung ein Bezug zwischen Alter und BMI steht, der in einem eigentlich durch das Alter verursachten, fälschlicherweise angenommenen Zusammenhang zwischen BMI und QTc resultiert.

Entfällt dieser Confoundereffekt des Alters wie in der Studienpopulation, so würde analog zu den Studienergebnissen auch kein Zusammenhang zwischen BMI und QTc ermittelt werden können.

Durch die expliziten Vergleichsstudien an Probanden vor und nach Gewichtsabnahme (Strack, et al., 2013; Papaioannou, et al., 2003; Carella, et al., 1996) wird dieser Ansatz jedoch teilweise entkräftet und die These eines Zusammenhangs zwischen BMI und QTc gestärkt. Die differierenden Studienergebnisse können zudem durch die Abweichung der Studienpopulation von der Normalbevölkerung bezogen auf Gewichtsverteilung und Altersstruktur hinreichend erklärt werden.

5.4.3 Medikamente

Die Dauermedikation der Patienten wurde retrospektiv erhoben und folgende Medikamente identifiziert, die im Kontext einer QT-verlängernden Wechselwirkung diskutiert werden: Flecainid, Dronedaron, Citalopram, Escitalopram, Amitryptilin, Mirtazapin und Ciprofloxacin. Neben den beiden kardialen Antiarrhythmika Flecainid (Hunter, et al., 2008) und Dronedaron (Fenichel, et al., 2004) und dem Antibiotikum Ciprofloxacin (Cubeddu, 2009) stellen die Psychopharmaka mit vier Vertretern ebenfalls eine Wirkstoffgruppe dar, über deren unerwünschte Verlängerung des QT-Intervalls bereits mehrfach in der Literatur berichtet wurde (Wolbrette, 2004; Roden, et al., 2005). Es wurde auch durch die Auslösung einer TdP durch Psychopharmaka berichtet, wobei von der Gruppe der Neuroleptika in diesem Zusammenhang das größte Risiko ausgeht. Das Auftreten einer TdP war außerdem in der Regel an eine Kombination mit zusätzlichen Risikofaktoren, falscher Dosierung oder Medikamenteninteraktionen geknüpft (Wenzel-Seifert, et al., 2011).

Bei einer Analyse der durchschnittlichen QTc-Intervalle der betroffenen Patienten zeigte sich eine mit 462 ms auffallend hohe mittlere QTc-Dauer bei den Patienten unter Dronedarontherapie, während sämtliche weitere Patientengruppen unter o. g. Medikation eine dem Gesamtkollektiv vergleichbare mittlere QTc-Zeit aufwiesen. Ein Vergleich zwischen den Patienten unter Dronedarontherapie und den Probanden ohne dauerhafte Medikamenteneinnahme deutete zwar mit deutlich differierenden QTc-Mittelwerten von 439 ms gegenüber 462 ms auf einen Unterschied hin, im t-Test konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=0,231$). Um eventuelle Auswirkungen einer Dauermedikation mit QT-verlängernden Medikamenten festzustellen sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl notwendig, da die Analyse durch die geringe Fallzahl betroffener Patienten in der Studienpopulation limitierend beeinflusst war.

Für zahlreiche Medikamente im anästhesiologischen Management wurde ebenfalls über eine Verlängerung des QT-Intervalls bis zur Auslösung von TdP berichtet (Dolenska, 2009). Speziell bei Hochrisikopatienten gilt es deshalb, diese Substanzen zu vermeiden und ein auf dieses Krankheitsbild

abgestimmtes strukturiertes perioperatives Management über die gesamte Versorgungsdauer aufrecht zu erhalten (Booker, et al., 2003; Kies, et al., 2005).

5.4.4 Art des operativen Eingriffs

Die Einflüsse der durchgeführten chirurgischen Eingriffe auf das QT-Intervall wurden retrospektiv untersucht (Vgl. Tab 17). Dabei war das QTc-Intervall bei Patienten mit Eingriffen an der Wirbelsäule signifikant länger als bei Patienten, die sich einer Kraniotomie unterziehen mussten (t-Test: $p=0,001$). Bei den beschriebenen Ergebnissen muss jedoch angemerkt werden, dass bei den zehn Eingriffen an der Wirbelsäule bei drei Patienten eine Propofol- und sieben Patienten eine Gasnarkose durchgeführt wurde, was sich als mögliche Einflussgröße auswirken könnte.

Bei Eingriffen an der Hypophyse und zerebralen Biopsieentnahmen wurden ebenfalls signifikant verlängerte mittlere QTc-Intervalle im Vergleich zu den anderen Operationen ermittelt. Allerdings lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl und dadurch bedingter Anfälligkeit für Störfaktoren wie zum Beispiel die Art des Narkoseverfahrens für die Untersuchungen über die Auswirkungen zur Art des operativen Eingriffs auf das QTc-Intervall keine valide Aussage treffen.

5.5 Durchschnittswerte des QTc-Intervall

Abb. 33 zeigt den durchschnittlichen Verlauf der QTc-Zeit während der Operation als normierte Kurve mit Darstellung des Median mit Interquartilsabstand. Trotz der Zunahme des Median auf Werte >1 lässt sich aufgrund der Verteilung der Durchschnittswerte um 1 im Verlauf der Operation aus der Studienpopulation nicht der Schluss ziehen, dass sich das QTc-Intervall mit der OP-Dauer kontinuierlich signifikant verlängert.

Die durchschnittliche Dauer der mittleren QTc-Werte der 100 Patienten lag bei 439 ± 30 ms (Spannweite: 357-535 ms, QTc-Korrektur nach Bazett). Wie bereits erwähnt, wurden bei insgesamt sechs Patienten aus kardiologischer Sicht pathologisch verlängerte QTc- Werte >500 ms gemessen. In den aufgezeichneten EKG-Streifen kam es trotz der verlängerten Repolarisationszeit nicht zu malignen Rhythmusstörungen vom TdP-Typ bzw. in diesem Zusammenhang initial auftretenden short-long-short Sequenzen oder T-Wellen Alternans. Es konnte eine ventrikuläre Extrasystole identifiziert werden, die formal die Kriterien eines R-auf-T-Phänomen erfüllte, jedoch nur einmalig auftrat und dadurch auch unter die im Rahmen einer Allgemeinanästhesie regelmäßig häufig auftretenden Komplikationen eingeordnet werden könnte. Bei den betroffenen Patienten mit QTc-Werten >500 ms (Bazett-Korrektur) wurde auch unter Verwendung der Korrekturformeln Fridericia, Framingham und QT_{RAS} eine pathologische Verlängerung >500 ms festgestellt.

Vergleicht man die erhobenen Studiendaten des perioperativen Kollektivs mit den Daten einer Normalpopulation aus der KORA-Studie (Pfeufer, et al., 2005), so fällt auf, dass bei einer vergleichbaren

Spannweite der Werte von 346-542 ms die durchschnittliche Dauer des QTc-Intervalls mit 417 ± 17 ms um einen Wert von 21 ms geringer ist als in unserer Studienpopulation (Spannweite: 364-544 ms, QT_{CRAS} -Korrektur). In einer großangelegten Studie zur Ermittlung von EKG-Referenzwerten wurde unter 79743 Patienten ein mittleres QTc-Intervall von 412 ± 26 ms (1-99% Spanne: 356-479 ms, Bazett-Korrektur) und somit ein mit der KORA-Studie vergleichbares Resultat festgestellt (Mason, et al., 2007).

Die Unterschiede zwischen den an einer Normalpopulation erhobenen Studienergebnissen aus der Kora- und der Mason-Studie und den in unserer Studie perioperativ erhobenen Werten spiegeln sich in der Studie zur postoperativen Verlängerung der QTc-Zeit von Nagele (Nagele, et al., 2012). Zu einem präoperativen Messzeitpunkt betrug das durchschnittliche QTc-Intervall 418 ± 27 ms (Fridericia-Formel). Dies entspricht den o.g. Ergebnissen aus der Kora- und Mason-Studie. Die durchschnittliche Dauer des QTc-Intervalls bei der unmittelbar postoperativ durchgeführten Messung betrug 441 ms und entspricht damit der durchschnittlichen Dauer der in unserer Studie perioperativ erhobenen Messwerte (Mittelwert: 441 ± 30 ; Spannweite: 372-538 ms, QTc-Korrektur nach Fridericia). Es liegen somit erstmals perioperativ an einem Patientenkollektiv ermittelte Werte für die Dauer des QT-Intervalls während einer Allgemeinanästhesie vor. Die o.g. Unterschiede im Vergleich zu den bereits bekannten Studienergebnissen legen den Schluss nahe, dass es für Patienten in Allgemeinanästhesie eigene Normwerte für die Dauer des QT-Intervalls bedarf.

Der Grenzwert des QTc-Intervalls zwischen den 1% mit den höchsten Werten und den restlichen 99% der Bevölkerung liegt bei 480 ms für Frauen und 470 ms für Männer (Taggart, et al., 2007). Insofern fällt auf, dass in der perioperativen Studienpopulation im Vergleich zur Normalbevölkerung neben einer klinisch relevanten Verlängerung der durchschnittlichen QTc-Zeit auch die Inzidenz pathologisch verlängerter QTc-Intervalle für o.g. Grenzwerte erhöht ist. 26,8% der Frauen und 9,1% der Männer wiesen in mindestens einer Messung eine QTc-Zeit >480 ms bzw. >470 ms auf.

Zusammengefasst lässt sich aus den Studienergebnissen erstmals die Aussage ableiten, dass Patienten unter Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Normalbevölkerung eine höhere durchschnittliche Dauer des QTc-Intervalls aufweisen und die Inzidenz nach kardiologischen Kriterien pathologisch verlängerter Werte des QTc-Intervalls in diesem Kollektiv ebenfalls erhöht ist. In diesem Zusammenhang kam es in unserer Studie jedoch trotz z.T. pathologisch verlängerter QTc-Zeiten nicht häufiger zu relevanten EKG-Veränderungen als ohne aufgetretene Verlängerung. Eigene Grenzwerte für pathologische QTc-Zeiten im perioperativen Umfeld lassen sich aus unseren Studiendaten jetzt erstmals generieren.

In diesem Zusammenhang konnte bei der Auswirkung des verwendeten Verfahrens zur Aufrechterhaltung der Narkose eine Auffälligkeit beobachtet werden. Die durchschnittliche Dauer des QTc-Intervalls bei Patienten ($n=89$), die während der Operation eine Propofol-TCI zur

Aufrechterhaltung der Narkose erhielten, betrug 438 ms. Bei Patienten mit balancierter Anästhesie (n=11) lag die mittlere QTc-Zeit bei 459 ms und damit signifikant höher (t-Test: p=0,018).

Dies darf als Bestätigung der wissenschaftlichen Empfehlung gesehen werden, bei Risikopatienten mit suspekten Repolarisationsveränderungen sowie fraglichem oder diagnostiziertem LQTS die Narkoseaufrechterhaltung bevorzugt in Form einer TIVA mit Propofol durchzuführen. Unsere Studienergebnisse legen ferner nahe, dass deren klinische Bedeutung auch Einflüsse auf die intensivmedizinische Behandlung haben könnte. Vor allem das zur Sedierung verwendete Propofol könnte aufgrund seines wenn auch im Vergleich zu volatilen Anästhetika geringer ausgeprägten QT-verlängernden Potentials in diesem Zusammenhang relevant sein.

5.6 Unterschiede des QT-Intervalls in Ruhe EKG und Intraoperativem EKG

Aus der Analyse aktueller Literatur zur Dauer des QT/QTc-Intervalls in der Bevölkerung (5.5) ergeben sich Indizien, die für eine Veränderung des QTc-Intervalls während einer Allgemeinanästhesie sprechen. Die Auswertung der in unserer Studie erhobenen Daten untermauert die These, dass sich die Dauer des QTc-Intervalls im Rahmen einer Narkose verlängert. Durch die zugrundeliegende Pathophysiologie des LQTS (1.1) und dem QT-verlängernden Potential mehrerer zur Durchführung einer Allgemeinanästhesie verwendeter Medikamente ist die wahrscheinlichste kausale Erklärung dieser Beobachtung, dass bei narkotisierten Patienten aufgrund der verabreichten Arzneimittel eine medikamenteninduzierte Verlängerung des QTc-Intervalls auftritt.

Bereits aufgrund der besonderen Situation, in der sich die Patienten perioperativ befinden, ist es naheliegend, dass die standardmäßig zur Interpretation eines Ruhe EKG verwendeten kardiologischen Kriterien für dieses Zeitfenster nicht ohne Einschränkungen gültig sind. Die veränderte durchschnittliche Dauer des QTc-Intervalls bei Patienten unter Allgemeinanästhesie ist dabei ebenfalls eine wichtige Größe und die Entscheidung, ob ein ermitteltes QTc-Intervall als pathologisch einzustufen ist, würde bei Zugrundelegung herkömmlicher, für das Ruhe EKG entwickelter Kriterien einen hohen Prozentsatz positiver Korrelate ergeben (In unserer Studie 42,9%). Daraus ergibt sich wiederum die Frage, ob und welche Konsequenz aus dieser formal verlängerte QTc-Zeit perioperativ bei beinahe der Hälfte der Patienten zu ziehen wäre.

Die primäre Maßnahme wäre sicherlich, die Dauer des QTc-Intervalls zu beobachten, um auf weitere Veränderungen reagieren zu können. Um dies schnellstmöglich ohne zusätzliche Ausdrücke und Berechnungen gewährleisten zu können, ist die in unserer Studie klinisch etablierte Methode der kontinuierlichen automatisierten Messung des QTc-Intervalls die bestmögliche Variante. Da sie außerdem ohne Mehraufwand verwendet werden kann, sollte sie deshalb auch bei einem größtmöglichen Patientenkollektiv zum Einsatz kommen, auf jeden Fall aber bei Patienten, welche

bereits präoperativ kardiale Risikofaktoren oder sonstige Kriterien erfüllen, die primär oder sekundär mit einem LQTS assoziiert werden können.

Vergleicht man das im Rahmen der KORA-Studie an einer mit unserem Patientenkollektiv vergleichbaren Population im süddeutschen Raum ermittelte durchschnittliche QTc-Intervall von 417 ± 17 ms (Pfeufer, et al., 2005) mit dem in unserer Studie intraoperativ ermittelten mittleren QTc-Intervall von 439 ± 29 ms (QT_{CRAS}-Korrektur), so erfüllt bereits die Differenz der Mittelwerte die Kriterien, die in unserem Studiendesign als klinisch relevanter Unterschied definiert worden sind (> 20 ms). Ergänzt man diesen Sachverhalt durch die postoperativen Messungen des QTc-Intervalls von Nagele mit einem unseren Studienergebnissen äquivalenten durchschnittlichen QTc-Intervall von 441 ms (Nagele, et al., 2012), so lässt anhand unserer Studienergebnisse die These stützen, dass es im Rahmen einer Allgemeinanästhesie zu einer vermutlich durch Medikamente induzierten Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG kommt.

Zusätzlich zu einem kontinuierlichen Monitoring des QT-Intervalls müssen folglich auf das perioperative Intervall abgestimmte Kriterien zur Interpretation der erhobenen EKG Befunde definiert werden, die sich zwangsläufig zumindest in Teilen von den gängigen Normen zur Befundung eines präoperativ erhobenen Ruhe EKG unterscheiden. Bezogen auf das QT-Intervall betrifft das im Wesentlichen die Festlegung intraoperativ gültiger Grenzwerte für die Dauer des QT/QTc-Intervalls, welche durch o.g. Unterschiede zu einem Ruhe EKG bereits in der Literatur angedeutet worden sind und im Folgenden anhand unserer Studiendaten erstmals definiert werden.

5.7 Definition perioperativer Grenzwerte des QTc-Intervalls

Aus den eben beschriebenen Ausführungen geht hervor, dass die kardiologischen Kriterien zur Interpretation des Ruhe EKG bezogen auf einem Grenzwert des QTc-Intervalls von 440 ms nicht auf ein intraoperative Messungen anwendbar sind.

Legt man den in unserer Studie mit der am häufigsten verwendeten Korrekturformel nach Bazett ermittelten Durchschnittswert des QTc-Intervalls von 439 ms bei einer Standardabweichung von 30 ms als Basis für ein intraoperatives Patientenkollektiv zugrunde, so ergibt sich bei traditioneller Addition von zwei Standardabweichungen zum Mittelwert ein Grenzwert von 499 ms als per definitionem noch normaler Wert. Folglich definieren wir für intraoperative EKG-Messungen einen QTc-Wert ≥ 500 ms als außerhalb der Norm. In unserem Studienkollektiv entspricht dies 2,7% der Messwerte, was in etwa dem theoretisch auf mathematischer Basis berechneten Wert von 2,4% oberhalb einer Grenze von zwei Standardabweichungen entspricht.

In diesem Zusammenhang gilt allerdings explizit, dass das Risiko der Entstehung einer malignen Rhythmusstörung stets individuell zu beurteilen ist. Das QTc-Intervall gibt lediglich einen Anhaltspunkt

und muss zur Beurteilung des Gesamtrisikos mit zahlreichen bereits in dieser Arbeit beschriebenen Kontextfaktoren kombiniert werden. So ist beispielsweise eine Tachykardie vom TdP-Typ bereits bei QTc-Zeiten von deutlich < 500 ms möglich, wohingegen intraoperativ auch deutlich > 500 ms liegende QTc-Zeiten komplikationslos verlaufen können, wie im Rahmen unserer Studie mehrfach aufgetreten.

Eine hochpathologische Verlängerung des QTc-Intervalls auf Werte ist insbesondere bei Patienten mit LQTS (Anton, et al., 2010), aber auch bei Patienten ohne bekannte Vorerkrankungen möglich. Eine zusätzliche Unterteilung und Bewertung dieser Werte von deutlich über 500 ms sowie etwaige daraus resultierende Konsequenzen bleiben aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie zukünftigen Untersuchungen vorbehalten.

Als generelle Vorgehensweise ist das Beachten charakteristischer Veränderungen im EKG wie Short-Long-Short Sequenzen im RR-Abstand, T-Wellen-Alternans und R-auf-T-Phänomen zu empfehlen, insbesondere bei pathologisch verlängerter QTc-Zeit ≥ 500 ms im intraoperativen EKG.

5.8 Anästhesiologisches Management bei Patienten mit Long-QT-Syndrom

Aus diesen ausführlichen Erläuterungen zu Physiologie, Entstehung und Risiken des LQTS wird deutlich, dass Patienten mit LQTS eine spezielle Herausforderung an das gesamte perioperative Behandlungsteam darstellt (Rasche, et al., 2006; Booker, et al., 2003; Kies, et al., 2005). Hierbei stellen Kinder, gebärfähige Frauen, kardiale Risikopatienten mit KHK und niedriger Ejektionsfraktion, Patienten mit cLQTS und Patienten mit der Einnahme von CYP450 inhibierenden Medikamenten möglicherweise ein besonderes Risikoprofil dar.

Aufgrund der molekularbiologischen Erkenntnisse zu Ursachen und Auswirkungen des LQTS ergeben sich aus anästhesiologischer Sicht wichtige Aspekte für den perioperativen Verlauf. Durch die genetische Heterogenität und die variable Penetranz der Erkrankung muss davon ausgegangen werden, dass ein deutlich höherer Prozentsatz der Bevölkerung und somit der Patienten von bislang klinisch asymptomatischen Mutationen in für Ionenkanalproteine kodierenden Genen betroffen ist, als bislang angenommen. Ungefähr 30% der Patienten mit genetischem Korrelat eines LQTS bleiben aufgrund einer stillen Mutation bei normalem Phänotyp und unauffälligem QT-Intervall bis zu einem Erstereignis undiagnostiziert (Vincent, et al., 2002). Dies stellt eine Schwierigkeit bei der Zuordnung zu angeborenem oder erworbenem LQTS dar. Den auslösenden Faktor stellen jedoch mit großem Abstand QT-verlängernde Medikamente dar (Viskin, 1999), welche auch in der perioperativen Behandlung verwendet werden. Trotz der relativen Seltenheit der Erkrankung sind ihre Auswirkungen im Rahmen einer Narkose häufig schwer zu beherrschen (Dolenska, 2009), wenn sie plötzlich ohne vorherige Warnung auftreten. Das erhöhte Triggerpotential für derartige maligne Herzrhythmusstörungen bei bislang asymptomatischen Patienten begründet sich durch die

Kombination aus gesteigertem Sympathikotonus wegen der Aufregung des Patienten vor einem Eingriff, notwendiger Applikation anästhetischer Medikamente durch den Anästhesiologen und zahlreicher auditorischer Stimuli während der Operation (Rasche, et al., 2006). Durch die Schwierigkeit des präoperativen Risikoerkennens fehlt zusätzlich eine adäquate prophylaktische Medikation des nicht vordiagnostizierten LQTS. Aufgrund der geringen Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp und insgesamt hohen Inzidenz des LQTS, wird eine nicht zu verachtende Anzahl der Betroffenen auch in Zukunft präoperativ bei fehlendem kardialen Erstereignis nicht identifiziert werden können. Umso wichtiger im Prämedikationsgespräch ist die Erhebung der Familienanamnese, u. a. mit der Frage nach plötzlichen, unklaren Todesfällen in jungem Alter bei Verwandten.

Tab. 8 zeigt eine Auswahl der bisher in der Literatur zu intraoperativen TdP veröffentlichten Fallberichte.

Tabelle 18: Fallberichte intraoperative Torsade de Pointes

Titel	Autor	Journal	Jahr
Postanesthetic torsade de pointes in a patient with unrecognized long QT syndrome (Lee, et al., 2011)	Lee	Korean Journal of Anesthesiology	2011
Torsades de pointes during laparoscopic adrenalectomy of a pheochromocytoma (van der Heide, et al., 2011)	vd Heide	Journal of Medical Case Reports	2011
Torsade de pointes during sevoflurane anesthesia and fluconazole infusion in a patient with long QT syndrome (Tacken, et al., 2011)	Tacken	Acta Anaesthesiologica Belgica	2011
Torsade de pointes associated with severe bradycardia after induction of general anesthesia (Hamaguchi, et al., 2011)	Hamaguchi	Masui	2011
Long QT syndrome provoked by induction of general Anesthesia (Kim, et al., 2010)	JY Kim	Korean Journal of Anesthesiology	2010
Torsade de pointes in a patient with acute prolonged QT syndrome and poorly controlled diabetes during sevoflurane anaesthesia (Thiruvankatarajan, et al., 2010)	Thiruvankatarajan	Anaesth Intensive Care	2010
Torsades de pointes triggered by severe diastolic hypotension with low hematocrit in the neohepatic stage of liver transplantation (Chin, et al., 2010)	Chin	Transplant Proc.	2010
Intraoperative cardiac arrest in acquired long QT syndrome (Dolenska, 2009)	Dolenska	British Journal of Anaesthesia	2009
QT interval prolongation and ventricular fibrillation in childhood end-stage renal disease (Kim, et al., 2008)	GB Kim	Int Journal of Cardiol	2008

Dolasetron-induced torsades de pointes (Turner, et al., 2007)	Turner	Journal of Clinical Anesthesia	2007
Torsade de pointes during sevoflurane anesthesia in a child with congenital LQTS (Saussine, et al., 2006)	Saussine	Pediatric Anesthesia	2006
Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with cLQTS (Katz, et al., 2003)	Katz	Canadian Journal of Anesthesia	2003
Effects of sevoflurane on QT interval in a patient with congenital long QT syndrome. (Gallagher, et al., 1998)	Gallagher	Anesthesiology	1998
Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. (Abe, et al., 1998)	Abe	Anesthesia and analgesia	1998

5.8.1 Präoperative Evaluation

Eine adäquate Versorgung der Patienten beginnt bereits mit der präoperativen Evaluation. Insbesondere die Familienanamnese mit der Frage nach plötzlichen, unklaren Todesfällen bei Verwandten in jungem Alter kann Hinweise auf das Vorliegen einer kardialen Erkrankung liefern. Bei bereits gestellter Diagnose eines angeborenen LQTS (cLQTS) oder erworbenen LQTS (aLQTS) stellt, neben einer diagnostischen Abklärung der QT/QTc-Zeit im EKG zur Ermittlung eines Ausgangswerts des QT-Intervalls, eine ausführliche Anamnese der klinischen Symptomatik einen wichtigen Bestandteil dar. Die Evaluierung vorhandener Trigger im Rahmen stattgehabter Ereignisse und das Auftreten von Symptomen bei Belastung oder in Ruhephasen geben einen ersten Anhaltspunkt zur Einordnung in eine Untergruppe des LQTS (siehe Tab. 3). Eine exakte Genotypisierung wäre vorteilhaft, wird aber in der Mehrheit der Fälle nicht vorliegen. Das Verschieben einer Operation bis zum Erhalt der molekulargenetischen Ergebnisse erscheint jedoch teilweise schwer umsetzbar. Bei der Betrachtung der Dauermedikation des Patienten sollte darauf geachtet werden, dass auf Medikamente mit QT-verlängerndem Potential (aktuelle Listen auf www.torsades.org und www.qtdrugs.org) verzichtet wird oder diese – sofern medizinisch vertretbar – in einem der Substanz entsprechenden Zeitintervall vor der Operation abgesetzt werden (Kies, et al., 2005). Im Gegensatz dazu ist eine Fortführung der Therapie mit einem β -Blocker auch am Operationstag indiziert. In der Laborkontrolle ist ein besonderer Wert auf Elektrolytspiegel (Kalium, Magnesium, Calcium) im Normbereich zu legen (Booker, et al., 2003). Bei Patienten, die bereits einen Implantierbaren Kardioverter Defibrillator (ICD) besitzen, ist dieser auf seine Funktion zu überprüfen. Aus Sicherheitsgründen ist die Schockfunktion eines ICD für das kürzeste mögliche perioperative Intervall auszusetzen. Abschließend ist eine anxiolytische Prämedikation unabdingbar. Hierfür kann Midazolam oder Clonidin verwendet werden, wobei auf die

o.g. Besonderheiten bei Patienten unter QT-verlängernder Polypharmakotherapie geachtet werden muss, um die durch Midazolam veränderte Metabolisierung sowie Medikamenteninteraktionen zu berücksichtigen (Kies, et al., 2005; Rasche, et al., 2006; Booker, et al., 2003).

5.8.2 Auswahl von Medikamenten und Narkoseverfahren

Im Rahmen einer Allgemeinanästhesie werden häufig Medikamente verwendet, die eine Interaktion mit der kardialen Repolarisation aufweisen (Kies, et al., 2005; Kannankeril, et al., 2010; Rasche, et al., 2006; Booker, et al., 2003; Friederich, et al., 2001). Bei der Entscheidung für oder gegen eine Substanz ist deshalb bei einem Patienten mit LQTS besondere Achtsamkeit geboten. Die Auswirkung verschiedener Pharmazeutika auf gesunde Patienten ist zwar nicht ohne Einschränkungen übertragbar, aus den in der Literatur beschriebenen Eigenschaften lassen sich jedoch bestimmte Empfehlungen ableiten.

5.8.2.1 Narkotika

Zur Narkoseeinleitung ist Propofol das Mittel der Wahl. Einerseits besitzt es bei gesunden Patienten geringe oder keine Auswirkungen auf die Dauer des QT-Intervalls, andererseits normalisierte sich eine mit Sevofluran assoziierte Verlängerung des QT-Intervalls nach Umstellung auf Propofol (Kleinsasser, et al., 2001). Eine Alternative stellt die Gruppe der Barbiturate dar, da diese geringe direkte Auswirkungen auf das QT-Intervall zeigen. Es ist allerdings die weitere Medikation des Patienten zu beachten, da Barbiturate aufgrund ihrer Metabolisierung über CYP 450-Enzyme der Leber die Plasmaspiegel anderer, eventuell die QT-Zeit betreffende Medikamente erhöhen und dadurch indirekt Einfluss auf die Repolarisation des Herzens nehmen können. Pentobarbital verlängert zwar das QT-Intervall geringfügig, wirkt jedoch durch seine vorwiegend in epi- und endokardialen Zellen wirksam werdenden, aktionspotentialverlängernden Effekte arrhythmieprotektiv (Shimizu, et al., 1999). Die Benzodiazepine Midazolam und Lorazepam werden sowohl bevorzugt als Anxiolytika zur Prämedikation eingesetzt als auch zur Narkoseinduktion verwendet, da sie keine relevanten Auswirkungen auf die Repolarisationszeit des Herzens besitzen (Michaloudis, et al., 1995). In Analogie zu den Barbituraten ist aufgrund der Verstoffwechslung über CYP 450 Enzyme die Begleitmedikation des Patienten zu überprüfen. Vermieden werden sollte hingegen der Einsatz von Ketamin, um eine unnötige Stimulation des sympathischen Nervensystems zu vermeiden.

5.8.2.2 Volatile Anästhetika

Zu den weltweit am häufigsten zur Narkoseaufrechterhaltung eingesetzten volatilen Anästhetika existieren, bezogen auf ihre Interaktion mit dem QT-Intervall, zahlreiche, zum Teil auch widersprüchliche Publikationen. Mit Sicherheit festgestellt werden konnte eine konzentrationsabhängige, reversible Hemmung menschlicher Kaliumkanäle (Kv3 und Kv1.1) bei klinisch verwendeten Gaskonzentrationen (Friederich, et al., 2001). Die mehrheitlich veröffentlichte

Beobachtung in diesem Kontext ist, dass sämtliche Inhalationsnarkotika aus der Gruppe halogenierten Ether sowie das klinisch in Europa wenig verwendete Halothan zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (Schmeling, et al., 1991; Yildirim, et al., 2004). Ungeachtet dessen sollte auf Halothan im Rahmen eines LQTS verzichtet werden, um seine Katecholaminsensibilisierung des Myokards mit erhöhtem Risiko für Tachyarrhythmien zu vermeiden. Trotz der o.g. Auswirkungen wurden in der Literatur Fallberichte zu komplikationslos durchgeführten Gasnarkosen mit diversen volatilen Anästhetika bei Patienten mit LQTS unter Betablockertherapie publiziert (Katz, et al., 2003). Andererseits wurde allerdings im Rahmen verschiedener Gasnarkosen auch über Tachyarrhythmien, Torsade de Pointes (TdP) und maligne ventrikuläre Arrhythmien (Halothan > Sevofluran > Isofluran) bis hin zu Kammerflimmern berichtet (Dolenska, 2009; Katz, et al., 2003; Saussine, et al., 2006).

Über das zur Narkoseaufrechterhaltung ebenfalls geeignete Propofol wurden bislang keine Publikationen zu malignen Rhythmusstörungen verfasst. Des Weiteren entfällt bei Propofol im Gegensatz zu volatilen Anästhetika eine relevante Verlängerung des QT-Intervalls (Whyte, et al., 2005). Auch wenn bislang kein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Auslösung von TdP oder anderer maligner Rhythmusstörungen aufgrund des QT-verlängernden Potentials von volatilen Anästhetika gezeigt werden konnte, scheinen die Auswirkungen klassenspezifisch zu sein. Bei zusätzlich auftretenden Elektrolytstörungen, Hypothermie, einem cLQTS oder aLQTS könnte dies einen zusätzlichen Risikofaktor von klinischer Relevanz darstellen (Kleinsasser, et al., 2000).

Zusammengefasst ist aufgrund der derzeitigen Datenlage zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung bei Patienten mit LQTS nach Möglichkeit Propofol zu bevorzugen.

5.8.2.3 Muskelrelaxantien

Bei der Wahl eines optimalen Muskelrelaxans für Patienten mit LQTS gilt es die möglichen unerwünschten Nebenwirkungen des Relaxans zu beachten, da einige dieser Nebenwirkungen (Bradykardie, Sympathikusaktivierung und Hyperkaliämie) als Triggerfaktoren maligner Arrhythmien bei LQTS in Frage kommen können. Zusätzlich in Erwägung zu ziehende Aspekte bei der Wahl des Relaxans sind eine kurze Wirkdauer, geringe Auswirkungen auf andere muskarinerge Rezeptoren und eine möglichst geringe Histaminfreisetzung. Die QTc-Zeit bleibt bei Verwendung von Pancuronium, Atracurium und Vecuronium unverändert (Saarnivaara, et al., 1988), wohingegen bei Suxamethonium (Succinylcholin) eine Verlängerung eintritt (Michaloudis, et al., 1996). Aufgrund der zusätzlich auftretenden vegetativen Nebenwirkungen ist Suxamethonium nicht zu empfehlen. Gleiches gilt für Pancuronium, das neben seiner indirekt sympathomimetischen Komponente durch Vagolyse auch durch seine lange Halbwertszeit nachteilig sein könnte. Die meiste klinische Erfahrung bei Patienten mit LQTS existiert für das Stereoidderivat Vecuronium (Norcuron®), welches aufgrund seiner fehlenden Effekte auf das autonome Nervensystem bisher am häufigsten verwendet wurde. Bislang

liegen keine Fallberichte über die Auslösung einer malignen Arrhythmie durch Vecuronium vor (Rasche, et al., 2006). Allerdings wird Vecuronium aktuell im klinischen Alltag vergleichsweise selten eingesetzt. Mit Rocuronium steht ein weiteres, regelhaft verwendetes Steroidderivat zur Verfügung, das bislang nicht als kausale Ursache einer TdP in der Literatur erwähnt wurde und welches in einer klinischen Studie keinen signifikanten Effekt auf das QT-Intervall gezeigt hat (de Kam, et al., 2010). Im Rahmen einer Rapid Sequence Induktion (RSI) kann deshalb aus unserer Sicht eine bevorzugte Verwendung von Rocuronium gegenüber Succinylcholin erwogen werden. Die Gruppe der Benzylisochinolone scheint aufgrund ihrer nahezu fehlenden Interaktion mit dem QT-Intervall und ebenfalls geringen Auswirkungen auf den Sympathikotonus eine sichere Alternative darzustellen. Allerdings zeichnet sie sich durch eine im Vergleich zu den Steroidderivaten erhöhte Histaminausschüttung aus und es fehlen gegenüber Vecuronium verwertbare, klinische Erfahrungswerte. Vor allem Cisatracurium wäre aufgrund seiner vergleichsweise seltenen Histaminliberation, hämodynamisch günstigen Eigenschaften, der im Vergleich zu Vecuronium kürzeren Halbwertszeit und seiner von Leber- und Nierenfunktion unabhängigen Metabolisierung durch Hoffmann-Elimination eine mögliche Variante. Die fehlenden metabolischen Interaktionen mit anderen Medikamenten könnten bei Kombinationstherapie mit QT-verlängernden Substanzen bzw. bei Intensivpatienten unter Polychemotherapie, welche operiert werden müssen, einen Vorteil darstellen. Bis zu einer klinischen Evaluierung von Studienergebnissen zu Cisatracurium und Rocuronium bleibt somit Vecuronium das Relaxans mit der meisten klinischen Erfahrung bei Patienten mit LQTS (Kies, et al., 2005; Rasche, et al., 2006). Allerdings sind bislang keine Publikationen erschienen, die gegen einen alternativen Einsatz von Cisatracurium oder Rocuronium bei Patienten mit LQTS sprechen, wobei weitere Erfahrung in der klinischen Praxis wünschenswert wäre.

5.8.2.4 Antagonisierung von Muskelrelaxantien

Die Antagonisierung von Muskelrelaxantien durch Acetylcholinesterasehemmer ist bei Patienten mit LQTS kritisch zu sehen, da sowohl deren alleinige Gabe durch konsekutive Bradykardie, als auch die kombinierte Gabe mit Anticholinergika zu einer signifikanten Verlängerung der QTc-Zeit führen (Saarnivaara, et al., 1998). Pleym publizierte in einem Fallbericht eine Episode von Kammerflimmern nach Gabe von Glycopyronium und Neostigmin zur Extubation nach einer komplikationslos verlaufenden Appendektomie bei einer Patientin mit bis dato nichtdiagnostiziertem LQTS (Pleym, et al., 1999). Eine Antagonisierung von Muskelrelaxantien mit Acetylcholinesterasehemmern sollte deshalb im Rahmen der Allgemeinanästhesie eines Patienten mit LQTS nach Möglichkeit unterbleiben und anderenfalls nur mit äußerster Vorsicht unter Vermeidung höhergradiger Veränderungen der Herzfrequenz durchgeführt werden. In Analogie zu Fallberichten maligner Arrhythmien bei volatilen Anästhetika und Muskelrelaxantien standen die Patienten überwiegend nicht unter der Therapie mit Betablockern, was einerseits deren wesentliche Bedeutung im Rahmen der protektiven Dauertherapie

eines LQTS stützt (Kaltman, et al., 2003) und andererseits die Gabe eines kurzwirksamen Betablockers vor Antagonisierung eines Muskelrelaxans in Erwägung ziehen lässt.

Im Gegensatz dazu weist das Medikament Sugammadex aufgrund seines Wirkmechanismus nahezu keine anticholinergen Nebenwirkungen auf und führt auch nicht zu einer signifikanten Verlängerung der QT-Zeit (de Kam, et al., 2012). Nach Indikationsstellung zur Antagonisierung von Muskelrelaxantien vom Aminosteroid-Typ stellt Sugammadex somit das Mittel der Wahl dar, wobei die höchste Wirksamkeit nur für die Antagonisierung von Rocuronium erzielt wird.

5.8.2.5 Analgetika

Zur Auswirkung von Opioiden auf das QT-Intervall wurden bislang in der wissenschaftlichen Literatur kaum Daten veröffentlicht. Unter hohen Dosen von Sufentanil konnten zwar Auswirkungen auf das QT-Intervall beobachtet werden (Blair, et al., 1987), allerdings litten die betroffenen Patienten unter kardialen Erkrankungen, welche im Rahmen von Narkosen generell zu Repolarisationsstörungen prädisponieren (Ay, et al., 2003). Eine Ausnahme stellt das Opioid Methadon dar, welches hier der Vollständigkeit wegen erwähnt wird, da es überwiegend als Substitutionsmittel eingesetzt und im klinischen Operationsalltag nicht zur peripheren Analgesie eingesetzt wird. In der Vergangenheit wurde Methadon mehrfach mit einer QT-Verlängerung (Kornick, et al., 2003), malignen Arrhythmien vom Torsade de Pointes Typ (Krantz, 2002) und plötzlichem Herztod in Verbindung gebracht (Badulak, 2013). Dies ist bei Patienten zu beachten, die in Folge eines Drogenabusus eine Dauertherapie mit Methadon erhalten. Die perioperativ standardmäßig verwendeten Opioide sind bei Patienten mit LQTS einsetzbar.

5.8.2.6 Antiemetika

Eine Sonderstellung unter den additiv verwendeten Medikamenten nehmen die Antiemetika, allen voran Droperidol, ein. In Folge einer „Black-Box-Warnung“ für Droperidol durch die Food and Drug Administration FDA im Dezember 2001 aufgrund einer möglichen Triggerung von TdP wurde Droperidol in mehreren Ländern, u.a. in Deutschland, vom Hersteller Janssen-Cilag vom Markt genommen. Anschließend wurde die Lizenz von der Firma Arzneimittel Pro Strakan erworben und nach einem erneuten Zulassungsverfahren ist Droperidol in einigen europäischen Ländern seit 2007, in Deutschland seit 2008, wieder im Handel. Bei Patienten mit LQTS ist Droperidol gemäß Herstellerangabe kontraindiziert, da es eine hohe Affinität zu HERG-Kanälen besitzt, diese blockiert und zu einer Verlängerung der Repolarisationszeit führt (Schwoerer, et al., 2007). Abhängig vom Subtyp des LQTS verursacht Droperidol in vitro differierende Effekte. Ein subtypspezifisches perioperatives Management bei Patienten mit LQTS könnte deshalb die Sicherheit vermutlich verbessern (Schwoerer, et al., 2010). Eine vergleichbare Qualität zur PONV-Prophylaxe bietet der 5HT₃-Rezeptorantagonist Ondansetron (Fortney, et al., 1998), welcher allerdings aufgrund einer auftretenden QT-Verlängerung

in Folge einer HERG-Blockade ebenfalls in die Gruppe der Medikamente mit möglichem TdP-Risiko aufgenommen wurde (Charbit, et al., 2008). Bei Patienten mit LQTS, die aufgrund eines positiven Apfel-Scores (Apfel, et al., 1998) eine antiemetische Behandlung erhalten, sollte bevorzugt das Kortikosteroid Dexamethason verabreicht werden, da diese Substanzen weder eine QT-Verlängerung noch ein erhöhtes arrhythmogenes Potential aufweist.

5.8.2.7 Regionalanästhesie

Auch bei der Verwendung regionaler Anästhesieverfahren ist bei Patienten mit LQTS erhöhte Aufmerksamkeit geboten. Ungefähr 25% aller verwendeten Arzneimittel liegen in Form eines Racemats, also einer 1:1 Mischung der Enantiomerenpaare des Wirkstoffs vor. In Abhängigkeit des Chiralitätszentrums und der daraus resultierenden Drehrichtung für linear polarisiertes Licht können sich aufgrund der Stereoselektivität sowohl in Pharmakodynamik und –kinetik als auch im pharmakologischen Effekt selbst wesentliche Unterschiede ergeben (Valenzuela, et al., 2012). In der Gruppe der Lokalanästhetika zeigen die Amino-Amide direkte Interaktion mit kardialen HERG-Kanälen, wobei die Affinität des häufig verwendeten Wirkstoffs Bupivacain am höchsten ist. Die Potenz zur Veränderung kardialer Ionenströme ist bei Bupivacain außerdem je nach Enantiomerform unterschiedlich stark ausgeprägt. Analog bindet auch Ropivacain an den geöffneten oder inaktivierten HERG-Kanal und stabilisiert diesen im inaktivierten Zustand, woraus sich Veränderungen des kardialen Ionenstroms ergeben können (González, et al., 2002). Bei gesunden Patienten haben die therapeutisch erreichten Plasmaspiegel der Lokalanästhetika trotz ihrer Affinität zu HERG und HERG/MirP1-Kanälen (Friederich, et al., 2004) jedoch keine Auswirkungen auf das QT-Intervall (Borgeat, et al., 2004). Diese Affinität für kardiale Ionenkanäle und die Potenz zu ihrem Block hängt dabei vom verwendeten Lokalanästhetikum, dem erreichten Plasmaspiegel und auch von der Subgruppe des LQTS ab. Die Sensibilität für eine Inhibierung ist bei Bupivacain und Ropivacain höher als bei Mepivacain und Lidocain (Siebrands, et al., 2005). Dabei wurde nachgewiesen, dass sich pharmakologische Effekte bei wie im LQT1 mutierten KCNQ1/KCNE1-Kanälen potenzieren können. Somit könnten verschiedene Unterformen des LQTS ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer ventrikulären Arrhythmie bei der Durchführung einer Regionalanästhesie aufweisen (Siebrands, et al., 2006). Ob sich in der Folge bei Patienten mit LQTS bereits bei niedrigeren Plasmaspiegel klinisch relevante Veränderungen ergeben, ist bisher unbekannt. Ein erhöhtes torsadogenes Potential kann in dieser Patientengruppe aber nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wurde auch bereits ein Fallbericht über den komplikationslosen Einsatz von L-Bupivacain bei Patienten mit bekanntem cLQTS publiziert, beispielsweise im Rahmen einer Sectio (Behl, et al., 2005).

Ein Konsens besteht in der Meinung, dass auf Adrenalinzusatz zum Lokalanästhetikum verzichtet werden sollte, um die Gefahr eines proarrhythmogenen Effekts sowie eine paradoxe Verlängerung des

QT-Intervalls bei cLQTS auszuschließen (Ackerman, et al., 2002). Ein zunächst sekundär erscheinender Aspekt stellt in der Regionalanästhesie bei Patienten mit LQTS eine wesentliche Voraussetzung dar. Wie bei allen Patienten mit LQTS kommt einer ausreichenden Prämedikation zur Anxiolyse und einer ruhigen Umgebung zur Vermeidung von Aufregung eine erhebliche Bedeutung zu, um etwaige nichtmedikamentöse Triggerfaktoren zu minimieren.

5.8.3 Perioperative Überwachung und Monitoring

Intraoperativ hat bei Patienten mit LQTS eine kontinuierliche, bevorzugt automatisierte Überwachung des QT/QTc-Intervalls oberste Priorität. Dazu sollte standardmäßig ein 12-Kanal EKG verwendet werden, um Informationen aus mehreren Ableitungen verwenden zu können. Die Indikation zur Anlage eines Zentralvenösen Katheters (ZVK) ist in Erwägung zu ziehen. Darüber hinaus muss im Verlauf der Operation an regelmäßige zentralvenöse Blutgaskontrollen zur Überprüfung der Elektrolytspiegel gedacht werden. Diese sollten idealerweise im hochnormalen Bereich liegen, da durch erniedrigte Plasmaspiegel von Kalium, Calcium und Magnesium eine verspätete Repolarisation in Herzmuskelzellen begünstigt werden kann. Die Gabe von Magnesium ist bereits bei normalem Magnesiumspiegel zu empfehlen, da es eine hohe therapeutische Breite aufweist und das Membranpotential stabilisiert (Booker, et al., 2003). Ferner ist die Körpertemperatur des Patienten zu überwachen, da eine Unterkühlung das QT-Intervall verlängert sowie im Anschluss an die Operation zu postoperativem Zittern (shivering) führt und dadurch eine Sympathikusaktivierung bewirkt. Auch bei Erfüllung dieser Vorgaben in Kombination mit einer ruhigen, entspannenden Umgebung ist ein Defibrillator in der gesamten perioperativen Betreuung des Patienten immer griffbereit mitzuführen, um im Notfall bei kreislaufwirksamer TdP gemäß der Richtlinien der American Heart Association (AHA) für Ventrikuläre Tachyarrhythmien mit 120-200 Joule zu defibrillieren (Zipes, et al., 2006). Bei Kindern sind 4 Joule/kgKG zu wählen (Biarent, et al., 2010).

5.8.4 Die Durchführung der Anästhesie

Nach Etablierung des o.g. Monitorings erfolgt die Einleitung der Narkose mit Propofol oder Thiopental, wobei vor allem während dieser Phase auf absolute Ruhe zu achten ist. Die Analgesie wird durch ein Opioid, z.B. Fentanyl erreicht. Zur Relaxierung sind Vecuronium oder Cisatracurium einsetzbar. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgt mit Propofol.

Eine starke Sympathikusstimulation sollte generell vermieden werden. Dazu eignen sich kurzwirksame Betablocker, z. B. Esmolol, welche additiv zu einer adäquaten Analgesie an markanten Zeitpunkten der Narkose (Laryngoskopie, Intubation, Extubation) verabreicht werden können. Um in diesem Kontext hämodynamische Schwankungen zu vermeiden, müssen eine Normovolämie erzielt und Flüssigkeitsverluste zeitnah ausgeglichen werden.

Bei der Beatmung sind hohe intrapulmonale Drücke und Rekrutierungsmanöver zu vermeiden, da diese einem Vasalva-Manöver entsprechen und durch eine Verringerung des venösen Rückstroms zu Bradykardie mit Verlängerung des QT-Intervalls und Rhythmusstörungen führen können (Mitsutake, et al., 1981).

Die Extubation sollte nach Möglichkeit in ausreichend tiefer Narkose und Normothermie durchgeführt werden. Alternativ ist eine Nachbeatmung mit Wiedererwärmung im Aufwachraum oder auf einer Intensivstation in Erwägung zu ziehen. Eine kontinuierliche Bestimmung des QT-Intervalls durch EKG-Überwachung bei weiterhin ruhiger Umgebung im Aufwachraum und anschließende Verlegung auf eine Wachstation mit identischen Voraussetzungen ist zu empfehlen. Eine adäquate überlappende Schmerztherapie muss gewährleistet sein. Gegebenenfalls ist auf das Wiedereinschalten des ICD zu achten.

5.8.5 Management bei Torsade de Pointes

Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen können in der gesamten perioperativen Zeit PVT und TdP auftreten. In den meisten Fällen sind diese Episoden kurz und selbstlimitierend, es besteht die Möglichkeit, dass es bei anhaltenden TdP zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung und dem Übergang zu Kammerflimmern kommt. Das Mittel der ersten Wahl bei Auftreten von TdP stellt Magnesiumsulfat dar, auch wenn die Serummagnesiumspiegel im Normbereich liegen. Zunächst ist die Gabe eines initialen Bolus von 30 mg/kgKG i.v. angezeigt, gefolgt von einer Infusion von 2-4 mg/min. Bei weiterem Vorkommen der TdP-Episoden kann der Bolus nach 15 Minuten wiederholt werden (Booker, et al., 2003). Persistierende TdP-Tachykardien müssen unmittelbar gemäß der Advanced Cardiac Life Support Leitlinien der AHA (Cave, et al., 2010) behandelt werden. Episoden von TdP, welche im Zusammenhang mit Bradykardien auftreten oder trotz Magnesiumgabe anhalten, können mittels transvenöser Schrittmacherstimulation im rechten Vorhof mit einer Frequenz zwischen 90 und 110 Schlägen pro Minute kontrolliert werden (Kies, et al., 2005). Bei Therapieversagen ist mit o.g. Energiedosen zu defibrillieren.

5.8.6 Zusammenfassung: Das perioperative Management bei Patienten mit LQTS

Tabelle 19: Das perioperative Management bei Patienten mit LQTS

Das perioperative Management bei Patienten mit LQTS	
Präoperativ	β-Blockade erwägen
	Elektrolytspiegel im Normbereich sicherstellen: K, Mg, Ca
	Genotypbasierte Therapie fortsetzen
	Medikamentenanalyse: QT-verlängernde Substanzen vermeiden
	Adäquate Prämedikation und Anxiolyse
	ICD-Kontrolle und Vorgehen gemäß ICD-Empfehlungen
	Diagnostische Abklärung, ggf. Kardiologisches Konsil bzw. Genotypisierung
	Ausgangswert für das QT/QTc-Intervall in Ruhe bestimmen
	Ruhige Umgebung
	Defibrillator griffbereit
Intraoperativ	Ruhige Umgebung
	QT-Intervall Monitoring mit mind. 5-Kanal EKG
	Zentraler Venenkatheter (SM-Stimulation im Notfall) erwägen
	Sympathische Stimulation minimieren:
	- adäquate Narkosetiefe vor Laryngoskopie
	- orale Gabe eines Lokalanästhetikums (Spray) in Erwägung ziehen
	- kurzwirksame β-Blockade (Esmolol)
	Bei Regionalverfahren: Lokalanästhetikum ohne Adrenalinzusatz
	Normothermie, Normoxie, Normocarbiämie, Normovolämie
	Elektrolytspiegel
	Hohe Intrapulmonale Drücke/Rekrutierungsmanöver vermeiden
	Allgemeinanästhesie:
	- Einleitung mit Propofol oder Thiopental
	- Aufrechterhaltung mit Propofol (TIVA/TCI), Volatile Anästhetika vermeiden
	- Fentanyl zur Analgesie (Diverse Opiode einsetzbar, cave: Bradykardie)
	- Relaxierung mit Vecuronium, Cisatracurium oder Rocuronium
	- Antagonisierung des Relaxans nach Möglichkeit vermeiden (Sugammadex möglich)
	- Kritische Indikationsstellung für die Gabe von Sympathomimetika
Postoperativ	EKG-Überwachung fortsetzen
	Ruhige Umgebung
	Adäquate Schmerztherapie
	Extubation in Narkose erwägen
	β-Blockade
	Verlegung auf Intensivstation oder IMC zur kontinuierlichen Überwachung

modifiziert nach Kies, et al., 2005; Booker, et al., 2003; Rasche, et al., 2006

Ausblick:

Bislang gibt es keine Leitlinie für perioperatives Management von Patienten mit LQTS. Durch die Beachtung der hier ausgeführten Inhalte und die Vorbereitung auf möglicherweise auftretende Komplikationen ist jedoch zumindest die optimierte Durchführung einer Regional- oder Allgemeinanästhesie bei diesen Patienten möglich, wenngleich es weiterer Forschung zur Verbesserung des perioperativen Managements bedarf.

6 Zusammenfassung

Das QT-Intervall entspricht der Dauer der kardialen Depolarisation und Repolarisation im Oberflächen-EKG. Durch eine angeborene oder erworbene pathologische Verlängerung des QT-Intervalls erhöht sich das Risiko ventrikulärer Arrhythmien mit möglicherweise fatalem Ausgang. Die häufigste Ursache dafür stellt das erworbene LQTS durch Wechselwirkungen zahlreicher Medikamenten dar, von denen einige standardmäßig im Rahmen einer Allgemeinanästhesie verwendet werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Methode zur kontinuierlichen perioperativen Überwachung des QT-Intervalls zu etablieren, Unterschiede zwischen den wichtigsten in der Literatur beschriebenen Formeln zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls zu untersuchen und weitere individuelle Einflussfaktoren auf das QT-Intervall wie Geschlecht, Alter, BMI und Medikamente zu evaluieren, um daraus ein strukturiertes perioperatives Management für Patienten mit LQTS zu erarbeiten.

Im Rahmen der Datenerhebung wurde an 100 Patienten, die sich am Klinikum Bogenhausen einer Operation in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten und der Studienteilnahme zugestimmt hatten, während der Operation das QT/QTc-Intervall kontinuierlich durch den Anästhesiemonitor mittels eines 12-Kanal EKGs erfasst. Zusätzlich wurde das QT/QTc-Intervall regelmäßig durch ein 5-Kanal EKG bestimmt und zum Vergleich der beiden Methoden insgesamt 900 Messpaare erhoben.

Die kontinuierliche Bestimmung des QT/QTc-Intervalls war mit beiden Methoden problemlos durchführbar und in Zusammenhang mit den Resultaten einer bereits zuvor in der Abteilung für Anästhesie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie durchgeführten Studie, welche die klinische Gleichwertigkeit zwischen manuell und automatisiert erhobenen Messwerten des QT/QTc-Intervalls zum Ergebnis hatte, lässt sich die kontinuierliche perioperative Bestimmung des QT/QTc-Intervalls durch den Care Scape B850 Monitor der Firma GE Healthcare mittels 12- und 5-Kanal EKG als klinisch etabliert proklamieren.

Zur Analyse der Frequenzkorrektur wurden die Formeln nach Bazett, Fridericia, Framingham, Hodges, Charbit und Pfeufer verglichen. Dabei konnten die in der Literatur beschriebenen Probleme der vom Care Scape Monitor B850 standardmäßig verwendeten Korrekturformel nach Bazett mit Unterkorrektur bei niedrigen und Überkorrektur bei hohen Herzfrequenzen anhand der Studienergebnisse bestätigt werden. Es konnte außerdem theoretisch gezeigt werden, dass korrekturformelabhängige Unterschiede in einem Bereich der Herzfrequenz um 60 Schlägen pro Minute aufgrund von mathematischen Gegebenheiten keine klinisch relevante Bedeutung besitzen. Dies wurde durch die in der Studie erhobenen Daten für den Bereich der Herzfrequenz zwischen 50 und 70 Schlägen pro Minute ebenfalls bestätigt.

In diesem Bereich befanden sich 65% aller erhobenen Messwerte, woraus sich folgern lässt, dass perioperativ aufgrund der im Steadystate der Narkose überwiegend vorherrschenden Herzfrequenzbereiche die Verwendung der Korrekturformel nach Bazett vertretbar erscheint. Allerdings sollte man generell die jeweiligen formelabhängigen Limitationen kennen, sich mit den Eigenheiten der verwendeten Formel vertraut machen und sich über mögliche Komplikationen und deren Therapie im Klaren sein.

Es ist ein utopisches Ziel, eine auf alle Einflussfaktoren perfekt angepasste Korrekturformel zu entwickeln. Dies ist auch nicht notwendig, solange der Arzt die Limitationen der von ihm bevorzugt eingesetzten Formel kennt. Im perioperativen Gebrauch gilt es auch, die pathologischen Grenzwerte als Anhaltspunkte zu sehen, die Entwicklung des QT/QTc-Intervalls im Verlauf zu beobachten und auf weitere charakteristische EKG-Veränderungen zu achten. Von den erhobenen Messwerten lagen 89 (9,9%) in einem Bereich ≥ 480 ms und 26 (2,9%) in einem Bereich ≥ 500 ms ohne dass Arrhythmien beobachtet wurden.

Weitere untersuchte Einflussgrößen auf das QT/QTc-Intervall stellen Alter, Geschlecht, BMI, Medikation und Art des operativen Eingriffs dar. Das QT/QTc-Intervall verlängerte sich im gesamten Studienkollektiv mit steigendem Lebensalter. Gleiches gilt für eine separate Betrachtung von weiblichen und männlichen Probanden. Die Dauer des QT/QTc-Intervalls war bei Frauen signifikant länger, wobei es in der Studienpopulation ab einem Alter von 60 Jahren zu einer Verkleinerung der geschlechtsspezifischen Differenzen des QT/QTc-Intervalls kommt und der Unterschied nicht mehr signifikant war. Alle aus den Studiendaten gewonnenen Ergebnisse zu alters- und geschlechtsspezifischen Merkmalen in Bezug auf das QT/QTc-Intervall stehen im Einklang mit der Mehrheit den in diesem Zusammenhang veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten.

Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen BMI und QT/QTc-Intervall konnte nach Auswertung der erhobenen Messwerte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, wobei die geringe Prävalenz der Adipositas in der Studienpopulation einen limitierenden Faktor dargestellt hat.

Ebenso war eine zu geringe Fallzahl ein limitierender Faktor für eine systematische Analyse der Dauermedikation mit Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung des QT/QTc-Intervalls führen. Bei den zur Aufrechterhaltung der Narkose gegebenen Medikamenten zeigt sich bei TIVA mit Propofol ein signifikant kürzeres QT/QTc-Intervall als bei balancierter Anästhesie mit Narkosegasen.

Aus der Kombination von neuen Erkenntnissen aus den Studienergebnissen und einer umfassenden Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Forschung bei Long-QT-Syndrom konnte eine vollumfängliche Vorgehensweise für das anästhesiologische Management und die perioperative Betreuung von Patienten mit diesem Krankheitsbild entwickelt werden.

7 Literaturverzeichnis

- Abe, K., Takada, K. & Yoshiya, I. Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 4 (1998), S. 701–2.
- Ackerman, M., Khositseth, A. & Tester, D. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin. Proc.* May (2002), S. 413–421.
- Anton, D. & Friederich, P. Automated perioperative QT monitoring in a patient with long QT syndrome 2. *Br. J. Anaesth.* 5 (2010), S. 701–2.
- Anton, D., Pfizenmayer, H. & Friederich, P. Comparison of Automatic Versus Manual Perioperative QT Measurement. *Proc. 2009 Annu. Meet. Am. Soc. Anesthesiol.* (2009), S. A925.
- Apfel, C., Greim, C., Goepfert, C. & Grundt, D. Postoperatives Erbrechen Ein Score zur Voraussage des Erbrechensrisikos nach Inhalationsanaesthesien. *Anaesthesist.* 9 (1998), S. 732–740.
- Arnestad, M., Crotti, L., Rognum, T. O., Insolia, R., Pedrazzini, M., Ferrandi, C., Vege, A., Wang, D. W., Rhodes, T. E., George, A. L. & Schwartz, P. J. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 3 (2007), S. 361–7.
- Ashman, R. The normal duration of the QT interval. *Am. Heart J.* (1942).
- Ay, B., Fak, A. S., Toprak, A., Göğüş, Y. F. & Oktay, A. QT dispersion increases during intubation in patients with coronary artery disease. *J. Electrocardiol.* 2 (2003), S. 99–104.
- Badulak, A. Trends in Reporting Methadone-associated Cardiac Arrhythmia, 1997–2011: An Analysis of Registry Data. *J. Emerg. Med.* 3 (2013), S. 483–484.
- Bazett, H. An Analysis Of The Time-Relations Of Electrocardiograms. *Heart.* (1920), S. 353–370.
- Behl, S. & Wauchob, T. D. Long QT syndrome: anaesthetic management at delivery. *Int. J. Obstet. Anesth.* 4 (2005), S. 347–50.
- Benatar, a & Decraene, T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart.* 2 (2001), S. 199–202.
- Bezzina, C., Veldkamp, M. W., van den Berg, M. P., Postma, a. V., Rook, M. B., Viersma, J.-W., van Langen, I. M., Tan-Sindhunata, G., Bink-Boelkens, M. T. E., van der Hout, a. H., Mannens, M. M. a. M. & Wilde, a. a. M. A Single Na⁺ Channel Mutation Causing Both Long-QT and Brugada Syndromes. *Circ. Res.* 12 (1999), S. 1206–1213.
- Biarent, D., Bingham, R., Eich, C., López-Herce, J., Maconochie, I., Rodríguez-Núñez, A., Rajka, T. & Zideman, D. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation.* 10 (2010), S. 1364–88.
- Bidoggia, H., Maciel, J. P., Capalozza, N., Mosca, S., Blaksley, E. J., Valverde, E., Bertran, G., Arini, P., Biagetti, M. O. & Quinteiro, R. a Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am. Heart J.* 4 (2000), S. 678–83.

- Blair, J., Prueett, J., Crumrine, R. & Balsler, J. Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates. *Anesthesiology*. (1987), S. 442.
- Bland, J. M. & Altman, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 8476 (1986), S. 307–10.
- Booker, P. D., Whyte, S. D. & Ladusans, E. J. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 3 (2003), S. 349–366.
- Borgeat, a, Ekatodramis, G. & Blumenthal, S. Interscalene brachial plexus anesthesia with ropivacaine 5 mg/mL and bupivacaine 5 mg/mL: Effects on electrocardiogram. *Reg. Anesth. Pain Med.* 6 (2004), S. 557–563.
- Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. & Thun, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 17 (2003), S. 1625–38.
- Carella, M. J., Mantz, S. L., Rovner, D. R., Willis, P. W., Gossain, V. V, Bouknight, R. R. & Ferenchick, G. S. Obesity, adiposity, and lengthening of the QT interval: improvement after weight loss. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 10 (1996), S. 938–42.
- Cave, D. M., Gazmuri, R. J., Otto, C. W., Nadkarni, V. M., Cheng, A., Brooks, S. C., Daya, M., Sutton, R. M., Branson, R. & Hazinski, M. F. Part 7: CPR techniques and devices: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 18 Suppl 3 (2010), S. S720–8.
- Charbit, B., Alvarez, J. C., Dasque, E., Abe, E., Démolis, J. L. & Funck-Brentano, C. Droperidol and ondansetron-induced QT interval prolongation: a clinical drug interaction study. *Anesthesiology*. 2 (2008), S. 206–12.
- Charbit, B., Christin-Maître, S., Démolis, J.-L., Soustre, E., Young, J. & Funck-Brentano, C. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. *Am. J. Cardiol.* 6 (2009), S. 887–90.
- Charbit, B., Samain, E., Merckx, P. & Funck-Brentano, C. QT Interval Measurement. *Anesthesiology*. 2 (2006), S. 255–260.
- Chin, J. H., Park, J. Y., Kim, Y. K., Kim, S. H., Kong, Y. G., Park, P. H. & Hwang, G. S. Torsades de pointes triggered by severe diastolic hypotension with low hematocrit in the neohepatic stage of liver transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 5 (2010), S. 1959–62.
- Couderc, J.-P., Garnett, C., Li, M., Handzel, R., McNitt, S., Xia, X., Polonsky, S. & Zareba, W. Highly automated QT measurement techniques in 7 thorough QT studies implemented under ICH E14 guidelines. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 1 (2011), S. 13–24.
- Cronk, L. B., Ye, B., Kaku, T., Tester, D. J., Vatta, M., Makielski, J. C. & Ackerman, M. J. Novel mechanism for sudden infant death syndrome: persistent late sodium current secondary to mutations in caveolin-3. *Heart Rhythm*. 2 (2007), S. 161–6.
- Cubeddu, L. X. Iatrogenic QT Abnormalities and Fatal Arrhythmias: Mechanisms and Clinical Significance. *Curr. Cardiol. Rev.* 3 (2009), S. 166–76.

- Darpo, B., Agin, M., Kazierad, D. J., Layton, G., Muirhead, G., Gray, P. & Jorkasky, D. K. Man versus machine: is there an optimal method for QT measurements in thorough QT studies? *J. Clin. Pharmacol.* 6 (2006), S. 598–612.
- Dessertenne, F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 2 (1966), S. 263–72.
- Dolenska, S. Intraoperative cardiac arrest in acquired long QT syndrome. *Br. J. Anaesth.* 4 (2009), S. 503–5.
- Einthoven, W. Die galvanometrische Registrierung des menschlichen Elektrokardiogramms, zugleich eine Beurtheilung der Anwendung des Capillar-Elektrometers in der Physiologie. *Pflüger, Arch. für die Gesamte Physiol. des Menschen und der Thiere.* 9-10 (1903), S. 472–480.
- el-Gamal, A., Gallagher, D., Nawras, A., Gandhi, P., Gomez, J., Allison, D. B., Steinberg, J. S., Shumacher, D., Blank, R. & Heymsfield, S. B. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am. J. Cardiol.* 14 (1995), S. 956–9.
- Fenichel, R. R., Malik, M., Antzelevitch, C., Sanguinetti, M., Roden, D. M., Priori, S. G., Ruskin, J. N., Lipicky, R. J. & Cantilena, L. R. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 4 (2004), S. 475–95.
- Fortney, J. T., Gan, T. J., Graczyk, S., Wetchler, B., Melson, T., Khalil, S., McKenzie, R., Parrillo, S., Glass, P. S., Moote, C., Wermeling, D., Parasuraman, T. V, Duncan, B. & Creed, M. R. A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesth. Analg.* 4 (1998), S. 731–8.
- Frank, S., Colliver, J. a. & Frank, A. The electrocardiogram in obesity: Statistical analysis of 1,029 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2 (1986), S. 295–299.
- Fridericia, L. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med. Scand.* (1920), S. 341–342.
- Friederich, P., Benzenberg, D., Trellakis, S. & Urban, B. W. Interaction of volatile anesthetics with human Kv channels in relation to clinical concentrations. *Anesthesiology.* 4 (2001), S. 954–8.
- Friederich, P., Solth, A., Schillemeit, S. & Isbrandt, D. Local anaesthetic sensitivities of cloned HERG channels from human heart: comparison with HERG/MiRP1 and HERG/MiRP1 T8A. *Br. J. Anaesth.* 1 (2004), S. 93–101.
- Funck-Brentano, C. & Jaillon, P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am. J. Cardiol.* (1993).
- Gallagher, J. D., Weindling, S. N., Anderson, G. & Fillinger, M. P. Effects of sevoflurane on QT interval in a patient with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology.* 6 (1998), S. 1569–73.
- Garson, a How to measure the QT interval--what is normal? *Am. J. Cardiol.* 6 (1993), S. 14B–16B.
- Goldberger, E. The aVL, aVR, and aVF leads: a simplification of standard lead electrocardiography. *Am. Heart J.* (1942), S. 378–396.

- Goldenberg, I., Moss, A. J. & Zareba, W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 3 (2006), S. 333–6.
- Goldenberg, I., Zareba, W. & Moss, A. J. Long QT Syndrome. *Curr. Probl. Cardiol.* 11 (2008), S. 629–94.
- González, T., Arias, C., Caballero, R., Moreno, I., Delpón, E., Tamargo, J. & Valenzuela, C. Effects of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine on HERG channels: stereoselective bupivacaine block. *Br. J. Pharmacol.* 8 (2002), S. 1269–79.
- Groh, W. J., Silka, M. J., Oliver, R. P., Halperin, B. D., McAnulty, J. H. & Kron, J. Use of implantable cardioverter-defibrillators in the congenital long QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 6 (1996), S. 703–6.
- Hamaguchi, E., Kawano, H., Kawahito, S., Kitahata, H. & Oshita, S. Torsade de pointes associated with severe bradycardia after induction of general anesthesia. *Masui.* 9 (2011), S. 1097–100.
- Van der Heide, K., de Haes, A., Wietasch, G. J., Wiesfeld, A. C. & Hendriks, H. G. Torsades de pointes during laparoscopic adrenalectomy of a pheochromocytoma: a case report. *J. Med. Case Rep.* (2011), S. 368.
- Hnatkova, K. & Gang, Y. Precision of QT interval measurement by advanced electrocardiographic equipment. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 11 (2006), S. 1277–1284.
- Hodges, M., Salerno, D. & Erlie, D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol.* (1983).
- Hunter, J. D., Sharma, P. & Rathi, S. Long QT syndrome. *Contin. Educ. Anaesthesia, Crit. Care Pain.* 2 (2008), S. 67–70.
- Jervell, A. & Lange-Nielsen, F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am. Heart J.* 1 (1957), S. 59–68.
- Kääb, S., Pfeufer, a, Hinterseer, M., Näbauer, M. & Schulze-Bahr, E. Long QT syndrome. Why does sex matter? *Z. Kardiol.* 9 (2004), S. 641–5.
- Kaltman, J. R., Ro, P. S., Stephens, P., McBride, M. G., Cohen, M. I., Tanel, R. E., Vetter, V. L. & Rhodes, L. a Effects of beta-adrenergic antagonists on the QT measurements from exercise stress tests in pediatric patients with long QT syndrome. *Pediatr. Cardiol.* 6 (2003), S. 553–8.
- De Kam, P.-J., van Kuijk, J., Prohn, M., Thomsen, T. & Peeters, P. Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough QTc study. *Clin. Drug Investig.* 9 (2010), S. 599–611.
- De Kam, P.-J., van Kuijk, J., Smeets, J., Thomsen, T. & Peeters, P. Sugammadex is not associated with QT/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin-controlled thorough QT study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 8 (2012), S. 595–604.
- Kannankeril, P., Roden, D. M. & Darbar, D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol. Rev.* 4 (2010), S. 760–81.
- Kannel, W. B., Wilson, P. W. F., Nam, B.-H. & D'Agostino, R. B. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am. J. Cardiol.* 7 (2002), S. 697–701.

- Katz, R. I., Quijano, I., Barcelon, N. & Biancianiello, T. Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome. *Can. J. Anaesth.* 4 (2003), S. 398–403.
- Kaufenstein, S., Kiehne, N., Neumann, T., Pitschner, H.-F. & Bratzke, H. Cardiac gene defects can cause sudden cardiac death in young people. *Dtsch. Arztebl. Int.* 4 (2009), S. 41–7.
- Kautzner, J. Measurement of the QT Interval: Do We Know What We Are Doing? *Card. Electrophysiol. Rev.* (1999), S. 302–305.
- Keating, M. T. & Sanguinetti, M. C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell.* 4 (2001), S. 569–80.
- Kies, S. J., Pabelick, C. M., Hurley, H. a, White, R. D. & Ackerman, M. J. Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology.* 1 (2005), S. 204–10.
- Kim, G. B., Cho, H. Y., Kwon, B. S., Bae, E. J., Noh, C. Il, Choi, J. Y., Yun, Y. S., Choi, Y. & Ha, J. W. QT interval prolongation and ventricular fibrillation in childhood end-stage renal disease. *Int. J. Cardiol.* 3 (2008), S. e126–8.
- Kim, H. T., Lee, J. H., Park, I. B., Heo, H. E., Kim, T. Y. & Lee, M. J. Long QT syndrome provoked by induction of general anesthesia -A case report-. *Korean J. Anesthesiol.* (2010), S. S114–8.
- Kleinsasser, a, Kuenszberg, E., Loeckinger, a, Keller, C., Hoermann, C., Lindner, K. H. & Puehringer, F. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth. Analg.* 1 (2000), S. 25–7.
- Kleinsasser, a, Loeckinger, A., Lindner, K. H., Keller, C., Boehler, M. & Puehringer, F. Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia.* 3 (2001), S. 248–50.
- Kornick, C. a, Kilborn, M. J., Santiago-Palma, J., Schulman, G., Thaler, H. T., Keefe, D. L., Katchman, A. N., Pezzullo, J. C., Ebert, S. N., Woosley, R. L., Payne, R. & Manfredi, P. L. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain.* 3 (2003), S. 499–506.
- Kowey, P. R. & Malik, M. The QT interval as it relates to the safety of non-cardiac drugs. *Eur. Hear. J. Suppl. Suppl G* (2007), S. G3–G8.
- Krantz, M. J. Torsade de Pointes Associated with Very-High-Dose Methadone. *Ann. Intern. Med.* 6 (2002), S. 501.
- Latham, A. & Munro, T. Familial Myoclonus Epilepsy associated with Deaf-Mutism in a Family showing other psychobiological Abnormalities. *Ann. Eugen.* 2 (1938), S. 166–175.
- Lee, J.-Y., Lee, J.-H., An, E.-H., Song, J.-G. & Park, P. H. Postanesthetic torsade de pointes in a patient with unrecognized long QT syndrome -A case report-. *Korean J. Anesthesiol.* 4 (2011), S. 294–7.
- Lehnart, S. E., Ackerman, M. J., Benson, D. W., Brugada, R., Clancy, C. E., Donahue, J. K., George, A. L., Grant, A. O., Groft, S. C., January, C. T., Lathrop, D. a, Lederer, W. J., Makielski, J. C., Mohler, P. J., Moss, A., Nerbonne, J. M., Olson, T. M., Przywara, D. a, Towbin, J. a, Wang, L.-H. & Marks, A. R. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and

- therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affe. *Circulation*. 20 (2007), S. 2325–45.
- Lewalter, T. QT-Dispersion. *Dtsch. Arztebl.* 39 (1999), S. 1835–1838.
- Lipicky, R. J. A viewpoint on drugs that prolong the QTc interval. *Am. J. Cardiol.* 6 (1993), S. 53B–54B.
- Liu, X.-K., Katchman, A., Whitfield, B. H., Wan, G., Janowski, E. M., Woosley, R. L. & Ebert, S. N. In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc. Res.* 1 (2003), S. 28–36.
- Locati, E. H., Zareba, W., Moss, a. J., Schwartz, P. J., Vincent, G. M., Lehmann, M. H., Towbin, J. a., Priori, S. G., Napolitano, C., Robinson, J. L., Andrews, M., Timothy, K. & Hall, W. J. Age- and Sex-Related Differences in Clinical Manifestations in Patients With Congenital Long-QT Syndrome : Findings From the International LQTS Registry. *Circulation*. 22 (1998), S. 2237–2244.
- London, M. J., Hollenberg, M., Wong, M. G., Levenson, L., Tubau, J. F., Browner, W. & Mangano, D. T. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiology*. 2 (1988), S. 232–41.
- Macfarlane, P. W., McLaughlin, S. C., Devine, B. & Yang, T. F. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J. Electrocardiol.* (1994), S. 14–9.
- Makkar, R. R. Female Gender as a Risk Factor for Torsades de Pointes Associated With Cardiovascular Drugs. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 21 (1993), S. 2590.
- Malik, M. Optimum way to evaluate the quality of QT interval measurement in pharmaceutical studies. *J. Electrocardiol.* 1 (2010), S. 84–6.
- Malik, M., Hnatkova, K., Kowalski, D., Keirns, J. J. & van Gelderen, E. M. Importance of subject-specific QT/RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. *J. Electrocardiol.* 6 (2012), S. 571–81.
- Mangoni, A. a, Kinirons, M. T., Swift, C. G. & Jackson, S. H. D. Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing*. 3 (2003), S. 326–31.
- Mason, J. W., Ramseth, D. J., Chanter, D. O., Moon, T. E., Goodman, D. B. & Mendzelevski, B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J. Electrocardiol.* 3 (2007), S. 228–34.
- McLaughlin, N. B., Campbell, R. W. & Murray, a Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Br. Heart J.* 1 (1995), S. 84–9.
- Meissner, F. Taubstummheit und Taubstummnenbildung. *Leipzig und Heidelb. Winter.* (1856), S. 119–120.
- Mensink, G. B. M., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T. & Scheidt-Nave, C. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz.* 5-6 (2013), S. 786–94.

- Merri, M., Benhorin, J., Alberti, M., Locati, E. & Moss, a. J. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation*. 5 (1989), S. 1301–1308.
- Michaloudis, D. G., Kanakoudis, F. S., Petrou, A. M., Konstantinidou, A. S. & Pollard, B. J. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *Eur. J. Anaesthesiol.* 4 (1996), S. 364–368.
- Michaloudis, D. G., Kanakoudis, F. S., Xatzikraniotis, a & Bischiniotis, T. S. The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur. J. Anaesthesiol.* 6 (1995), S. 577–83.
- Mitsutake, a., Takeshita, a., Kuroiwa, a. & Nakamura, M. Usefulness of the Valsalva maneuver in management of the long QT syndrome. *Circulation*. 5 (1981), S. 1029–1035.
- Morganroth, J. Relations of QT c prolongation on the electrocardiogram to torsades de pointes: Definitions and mechanisms. *Am. J. Cardiol.* (1993).
- Morita, H., Wu, J. & Zipes, D. P. The QT syndromes: long and short. *Lancet*. 9640 (2008), S. 750–63.
- Morquio, L. Sur une maladie infantile et familiale caracterisee par des modifications permanentes du pouls, des attaques syncopales et epileptiformes et la mort subite. *Arch Med Enfants.* (1901), S. 1901.
- Moss, a. J., Schwartz, P. J., Crampton, R. S., Locati, E. & Carleen, E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation*. 1 (1985), S. 17–21.
- Moss, A. J. & Kass, R. S. Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *J. Clin. Invest.* 8 (2005), S. 2018–24.
- Nagele, P., Pal, S., Brown, F., Blood, J., Miller, J. P. & Johnston, J. Postoperative QT interval prolongation in patients undergoing noncardiac surgery under general anesthesia. *Anesthesiology*. 2 (2012), S. 321–8.
- Nowinski, K., Pripp, U., Carlström, K., Landgren, B.-M., Schenck-Gustafsson, K. & Bergfeldt, L. Repolarization measures and their relation to sex hormones in postmenopausal women with cardiovascular disease receiving hormone replacement therapy. *Am. J. Cardiol.* 10 (2002), S. 1050–5.
- Ohnishi, K., Yoshida, H., Shigeno, K., Nakamura, S., Fujisawa, S., Naito, K., Shinjo, K., Fujita, Y., Matsui, H., Takeshita, A., Sugiyama, S., Satoh, H., Terada, H. & Ohno, R. Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann. Intern. Med.* 11 (2000), S. 881–5.
- Van Opstal, J. M., Schoenmakers, M., Verduyn, S. C., de Groot, S. H. M., Leunissen, J. D. M., van der Hulst, F. F., Molenschot, M. M. C., Wellens, H. J. J. & Vos, M. a. Chronic Amiodarone Evokes No Torsade de Pointes Arrhythmias Despite QT Lengthening in an Animal Model of Acquired Long-QT Syndrome. *Circulation*. 22 (2001), S. 2722–2727.
- Papaioannou, A., Michaloudis, D., Fraidakis, O., Petrou, A., Chaniotaki, F., Kanoupakis, E., Stamatiou, G., Melissas, J. & Askitopoulou, H. Effects of weight loss on QT interval in morbidly obese patients. *Obes. Surg.* 6 (2003), S. 869–73.

- Pfeufer, A., Jalilzadeh, S., Perz, S., Mueller, J. C., Hinterseer, M., Illig, T., Akyol, M., Huth, C., Schöpfer-Wendels, A., Kuch, B., Steinbeck, G., Holle, R., Näbauer, M., Wichmann, H.-E., Meitinger, T. & Käb, S. Common variants in myocardial ion channel genes modify the QT interval in the general population: results from the KORA study. *Circ. Res.* 6 (2005), S. 693–701.
- Pfizenmayer, H., Anton, D. & Friederich, P. Differential Effects of QT Correction Formulae on Automatically Measured Perioperative QT Values. *Proc. 2009 Annu. Meet. Am. Soc. Anesthesiol.* (2009), S. 2–3.
- Pfizenmayer, H. & Friederich, P. Perioperative monitoring of the QT interval. *Anaesthesist.* 7 (2010), S. 633–71006845.
- Pham, T. V., Sosunov, E. a., Gainullin, R. Z., Danilo, P. & Rosen, M. R. Impact of Sex and Gonadal Steroids on Prolongation of Ventricular Repolarization and Arrhythmias Induced by IK-Blocking Drugs. *Circulation.* 17 (2001), S. 2207–2212.
- Pleym, H. & Bathen, J. Ventricular fibrillation related to reversal of the neuromuscular blockade in a patient with long QT syndrome. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 3 (1999), S. 352–355.
- Pratt, C. M., Ruberg, S., Morganroth, J., McNutt, B., Woodward, J., Harris, S., Ruskin, J. & Moye, L. Dose-response relation between terfenadine (Seldane) and the QTc interval on the scalar electrocardiogram: distinguishing a drug effect from spontaneous variability. *Am. Heart J.* 3 (1996), S. 472–80.
- Rasche, S., Koch, T. & Hübler, M. Long QT syndrome and anaesthesia. *Anaesthesist.* 3 (2006), S. 229–46.
- Rautaharju, P. M., Zhou, S. H., Wong, S., Calhoun, H. P., Berenson, G. S., Prineas, R. & Davignon, A. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can. J. Cardiol.* 7 (1992), S. 690–5.
- Reardon, M. & Malik, M. QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clin. Cardiol.* 12 (1996), S. 949–52.
- Roden, D. M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* 10 (2004), S. 1013–22.
- Roden, D. M. Long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2 (2008), S. 169–76.
- Roden, D. M., Balsler, J. R., George, A. L. & Anderson, M. E. Cardiac ion channels. *Annu. Rev. Physiol.* (2002), S. 431–75.
- Roden, D. M. & Viswanathan, P. C. Genetics of acquired long QT syndrome. *J. Clin. Invest.* 8 (2005), S. 2025–32.
- Rodriguez, I., Kilborn, M. J., Liu, X. K., Pezzullo, J. C. & Woosley, R. L. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA.* 10 (2001), S. 1322–6.
- Romano, C., Gemme, G. & Pongiglione, R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. *Clin. Pediatr. (Bologna).* (1963), S. 656–83.
- Rosenberg, H., Davis, M., James, D., Pollock, N. & Stowell, K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J. Rare Dis.* (2007), S. 21.

- Ruan, Y., Liu, N., Napolitano, C. & Priori, S. G. Therapeutic strategies for long-QT syndrome: does the molecular substrate matter? *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 4 (2008), S. 290–7.
- Saarnivaara, L., Klemola, U.-M. & Lindgren, L. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using five non-depolarizing muscle relaxants for intubation. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 8 (1988), S. 623–628.
- Saarnivaara, L. & Simola, M. Effects of four anticholinesterase-anticholinergic combinations and tracheal extubation on QTc interval of the ECG, heart rate and arterial pressure. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 4 (1998), S. 460–463.
- Sagie, A., Larson, M. G., Goldberg, R. J., Bengtson, J. R. & Levy, D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 7 (1992), S. 797–801.
- Sanguinetti, M. C., Curran, M. E., Zou, A., Shen, J., Spector, P. S., Atkinson, D. L. & Keating, M. T. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature.* 6604 (1996), S. 80–3.
- Sanguinetti, M. C., Jiang, C., Curran, M. E. & Keating, M. T. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell.* 2 (1995), S. 299–307.
- Saussine, M., Massad, I., Raczka, F., Davy, J.-M. & Frapier, J.-M. Torsade de pointes during sevoflurane anesthesia in a child with congenital long QT syndrome. *Paediatr. Anaesth.* 1 (2006), S. 63–5.
- Savelieva, I., Yi, G., Guo, X., Hnatkova, K. & Malik, M. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am. J. Cardiol.* 4 (1998), S. 471–7.
- Schmeling, W. T., Wartier, D. C., McDonald, D. J., Madsen, K. E., Atlee, J. L. & Kampine, J. P. Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesth. Analg.* 2 (1991), S. 137–44.
- Schwartz, P. J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am. Heart J.* 2 (1985), S. 399–411.
- Schwartz, P. J., Moss, A. J., Vincent, G. M. & Crampton, R. S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 2 (1993), S. 782–4.
- Schwartz, P. J., Priori, S. G., Cerrone, M., Spazzolini, C., Odero, A., Napolitano, C., Bloise, R., De Ferrari, G. M., Klersy, C., Moss, A. J., Zareba, W., Robinson, J. L., Hall, W. J., Brink, P. a, Toivonen, L., Epstein, A. E., Li, C. & Hu, D. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation.* 15 (2004), S. 1826–33.
- Schwartz, P. J., Priori, S. G., Spazzolini, C., Moss, a. J., Vincent, G. M., Napolitano, C., Denjoy, I., Guicheney, P., Breithardt, G., Keating, M. T., Towbin, J. a., Beggs, a. H., Brink, P., Wilde, a. a. M., Toivonen, L., Zareba, W., Robinson, J. L., Timothy, K. W., Corfield, V., Wattanasirichaigoon, D., Corbett, C., Haverkamp, W., Schulze-Bahr, E., Lehmann, M. H., Schwartz, K., Coumel, P. & Bloise, R. Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome : Gene-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmias. *Circulation.* 1 (2001), S. 89–95.
- Schwartz, P. J., Stramba-Badiale, M., Crotti, L., Pedrazzini, M., Besana, A., Bosi, G., Gabbarini, F., Goulene, K., Insolia, R., Mannarino, S., Mosca, F., Nespole, L., Rimini, A., Rosati, E., Salice, P. & Spazzolini, C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 18 (2009), S. 1761–7.

- Schwoerer, A. P., Blütner, C., Brandt, S., Binder, S., Siebrands, C. C., Ehmke, H. & Friederich, P. Molecular interaction of droperidol with human ether-a-go-go-related gene channels: prolongation of action potential duration without inducing early afterdepolarization. *Anesthesiology*. 5 (2007), S. 967–76.
- Schwoerer, A. P., Kebernik, J., Ehmke, H. & Friederich, P. The subtype-specific effects of droperidol on action potential duration in cellular and computational models of long QT syndrome. *Anesth. Analg.* 3 (2010), S. 638–46.
- Shah, R. R. & Morganroth, J. ICH E14 Q & A (R1) document: perspectives on the updated recommendations on thorough QT studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 4 (2013), S. 959–65.
- Shimizu, W., McMahon, B. & Antzelevitch, C. Sodium pentobarbital reduces transmural dispersion of repolarization and prevents torsades de Pointes in models of acquired and congenital long QT syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2 (1999), S. 154–64.
- Siebrands, C. C., Binder, S., Eckhoff, U., Schmitt, N. & Friederich, P. Long QT 1 mutation KCNQ1A344V increases local anesthetic sensitivity of the slowly activating delayed rectifier potassium current. *Anesthesiology*. 3 (2006), S. 511–20.
- Siebrands, C. C., Schmitt, N. & Friederich, P. Local Anesthetic Interaction with Human Ether-a-go-go-related Gene (HERG) Channels. *Anesthesiology*. 1 (2005), S. 102–112.
- Smetana, P. & Malik, M. Sex differences in cardiac autonomic regulation and in repolarisation electrocardiography. *Pflugers Arch.* 5 (2013), S. 699–717.
- Splawski, I., Timothy, K. W., Vincent, G. M., Atkinson, D. L. & Keating, M. T. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *N. Engl. J. Med.* 22 (1997), S. 1562–7.
- Stockbridge, N., Zhang, J., Garnett, C. & Malik, M. Practice and challenges of thorough QT studies. *J. Electrocardiol.* 6 (2012), S. 582–7.
- Strack, C. & Fessmann, D. QT prolongation is frequently observed in obesity with and without the metabolic syndrome and can be reversed by long term weight reduction. *Eur. Heart J.* (2013), S. 793.
- Stramba-Badiale, M., Spagnolo, D., Bosi, G. & Schwartz, P. J. Are gender differences in QTc present at birth? *Am. J. Cardiol.* 17 (1995), S. 1277–1278.
- Stumpf, W. E., Sar, M. & Aumüller, G. The heart: a target organ for estradiol. *Science*. 4287 (1977), S. 319–21.
- Surawicz, B. & Parikh, S. R. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. *J. Am. Coll. Cardiol.* 10 (2002), S. 1870–6.
- Tacken, M. C. T., Bracke, F. a L. E. & Van Zundert, a a J. Torsade de pointes during sevoflurane anesthesia and fluconazole infusion in a patient with long QT syndrome. A case report. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2 (2011), S. 105–8.
- Taggart, N. W., Haglund, C. M., Tester, D. J. & Ackerman, M. J. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 20 (2007), S. 2613–20.

- Tester, D. J., Will, M. L., Haglund, C. M. & Ackerman, M. J. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 5 (2005), S. 507–17.
- Tester, D. J., Will, M. L., Haglund, C. M. & Ackerman, M. J. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 4 (2006), S. 764–8.
- Thiruvengkatarajan, V., Osborn, K. D., Van Wijk, R. M. a W., Euler, P., Sethi, R., Moodie, S. & Biradar, V. Torsade de pointes in a patient with acute prolonged QT syndrome and poorly controlled diabetes during sevoflurane anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care*. 3 (2010), S. 555–9.
- Toivonen, L. More light on QT interval measurement. *Heart*. 3 (2002), S. 193–4.
- Turner, S., Mathews, L., Pandharipande, P. & Thompson, R. Dolasetron-induced torsades de pointes. *J. Clin. Anesth.* 8 (2007), S. 622–5.
- Valenzuela, C., Moreno, C., de la Cruz, A., Macías, Á., Prieto, Á. & González, T. Stereoselective interactions between local anesthetics and ion channels. *Chirality*. 11 (2012), S. 944–50.
- Valverde, E. R., Biagetti, M. O., Bertran, G. R., Arini, P. D., Bidoggia, H. & Quintero, R. a Developmental changes of cardiac repolarization in rabbits: implications for the role of sex hormones. *Cardiovasc. Res.* 3 (2003), S. 625–31.
- Vincent, G. M., Timothy, K. & Zhang, L. Congenital Long QT syndrome. *Card. Electrophysiol. Rev.* 1-2 (2002), S. 57–60.
- Viskin, S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*. 9190 (1999), S. 1625–33.
- Viskin, S., Rosovski, U., Sands, A. J., Chen, E., Kistler, P. M., Kalman, J. M., Rodriguez Chavez, L., Iturralde Torres, P., Cruz F, F. E. S., Centurión, O. a, Fujiki, A., Maury, P., Chen, X., Krahn, A. D., Roithinger, F., Zhang, L., Vincent, G. M. & Zeltser, D. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 6 (2005), S. 569–74.
- Wang, Q., Shen, J., Splawski, I., Atkinson, D., Li, Z., Robinson, J. L., Moss, a J., Towbin, J. a & Keating, M. T. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 5 (1995), S. 805–11.
- Ward, O. A New Familial Cardiac Syndrom In Children. *J. Ir. Med. Assoc.* (1964), S. 103–6.
- Weijerman, M. E. & de Winter, J. P. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 12 (2010), S. 1445–52.
- Wenzel-Seifert, K., Wittmann, M. & Haen, E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch. Arztebl. Int.* 41 (2011), S. 687–93.
- Whyte, S. D., Booker, P. D. & Buckley, D. G. The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesth. Analg.* 1 (2005), S. 71–7.
- Wilson, F. N., Johnston, F. D., Rosenbaum, F. F., Erlanger, H., Kossmann, C. E., Hecht, H., Cotrim, N., de Oliveira, R. M., Scarsi, R. & Barker, P. S. The precordial electrocardiogram. *Am. Heart J.* 1 (1944), S. 19–85.

-
- Wolbrette, D. L. Drugs that cause Torsades de pointes and increase the risk of sudden cardiac death. *Curr. Cardiol. Rep.* 5 (2004), S. 379–84.
- Xue, J. QT interval measurement: What can we really expect? *Comput. Cardiol.* 2006. (2006).
- Yang, P. Allelic Variants in Long-QT Disease Genes in Patients With Drug-Associated Torsades de Pointes. *Circulation.* 16 (2002), S. 1943–1948.
- Yildirim, H., Adanir, T., Atay, A., Katircioğlu, K. & Savaci, S. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur. J. Anaesthesiol.* 7 (2004), S. 566–570.
- Zareba, W., Moss, A. J., Daubert, J. P., Hall, W. J., Robinson, J. L. & Andrews, M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 4 (2003), S. 337–41.
- Zhang, Y., Ouyang, P., Post, W. S., Dalal, D., Vaidya, D., Blasco-Colmenares, E., Soliman, E. Z., Tomaselli, G. F. & Guallar, E. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 4 (2011), S. 403–11.
- Zipes, D. P., Camm, A. J., Borggrefe, M., Buxton, A. E., Chaitman, B., Fromer, M., Gregoratos, G., Klein, G., Moss, A. J., Myerburg, R. J., Priori, S. G., Quinones, M. a, Roden, D. M., Silka, M. J., Tracy, C., Smith, S. C., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Antman, E. M., Anderson, J. L., Hunt, S. a, Halperin, J. L., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L., Riegel, B., Blanc, J.-J., Budaj, A., Dean, V., Deckers, J. W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J. L. & Zamorano, J. L. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. *Circulation.* 10 (2006), S. 385–484.

8 Lebenslauf

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, dem Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Bogenhausen, Herrn Prof. Dr. med. Patrick Friederich, der mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt hat und über den gesamten Entstehungszeitraum dieser Arbeit mit seiner exzellenten fachlichen Kompetenz, offenem Dialog und konstruktiven Anregungen maßgeblich zu ihrem Erfolg beigetragen hat.

Ich danke ebenso der gesamten Abteilung für Anästhesiologie des Klinikums Bogenhausen für die zur Verfügungstellung der notwendigen Rahmenbedingungen und die Hilfe bei der Datenerhebung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie.

Ich danke meiner Schwester für die konstruktiven inhaltlichen Diskussionen und für ihre Unterstützung bei formellen wissenschaftlichen Aspekten.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich in meinem ganzen Leben bedingungslos unterstützt haben.