

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Fakultät für Medizin

**Polypharmakotherapie und das QTc-Intervall im  
klinisch-psychiatrischen Alltag**  
Eine retrospektive Analyse an 200 Patienten

Till Schnittfeld

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. E. J. Rummery

Prüfer der Dissertation:

1:Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

2:Priv.-Doz. Dr. St. Heres

Die Dissertation wurde am 17.09.2014 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.07.2016 angenommen.

---

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Psychopharmaka und der plötzliche Herztod.....	8
1.2 Torsade de Pointes als eine Ursache für den plötzlichen Herztod.....	9
1.3 Das QT-Intervall und seine Bedeutung für den plötzlichen Herztod.....	10
1.4 Risikofaktoren für eine QT-Intervall Verlängerung.....	12
1.5 Der hERG kodierte K <sup>+</sup> -Kanal und seine Rolle in der Entstehung von TdP.....	13
1.6 Zielsetzung.....	15
<b>2. Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1 Stichprobe.....	16
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Stichprobe.....	16
2.3 Definition und Berechnung des QTc-Intervalls.....	16
2.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	17
2.5 Einteilung der Medikamente.....	18
<b>3. Statistik</b> .....	<b>20</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
4.1 Stichprobe.....	21
4.2 Die Verteilung der QTc-Intervalle in der Gesamtstichprobe und die Mittelwerte in den Geschlechtergruppen.....	21
4.3 Anzahl und Verteilung der erhöhten QTc-Intervalle in Bezug auf die Gesamtstichprobe und das Geschlecht.....	22
4.4 Unabhängiger T-Test und Levene-Test zum Vergleich der Varianzen der beiden QTc-Intervall Gruppen.....	23
4.5 QTc-Intervall Vergleich der drei Patientengruppen.....	24
4.6 Prüfung der Varianzen zwischen den drei Patientengruppen und Vergleich der Mittelwerte.....	26

---

4.7 Die verlängerten QTc-Intervalle in Bezug auf die drei Patientengruppen.....	28
4.8 Korrelation der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem QTc-Intervall.....	30
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>31</b>
5.1 Zusammenhang zwischen dem QT-Intervall und der Anzahl der QT-Intervall beeinflussenden Medikamente.....	31
5.2 Erklärungsansätze für eine QT-Intervall Verlängerung in Bezug auf die Studienergebnisse.....	32
5.2.1 Wirkung auf Ionen-Kanäle.....	32
5.2.2 Metabolisierung der Medikamente und die Rolle des Serumspiegels.....	33
5.3 Mögliche weitere Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls.....	34
5.4 QT-Intervall Verlängerung, die Entwicklung von Tachyarrhythmien und dem plötzlichen Herztod.....	34
5.5 Das QT-Intervall und seine Bedeutung im klinischen Alltag.....	35
5.5.1 Umgang mit medikamenteninduzierten QT-Intervall Verlängerungen.....	35
5.5.2 Zeitpunkt der ersten EKG-Ableitung und Berechnung des QTc-Intervalls.....	36
5.6 Weitere EKG basierte Risikoprädiktoren.....	36
<b>6. Kritik und Limitationen der Studie.....</b>	<b>38</b>
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>39</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Darstellung der Torsade de Pointes Tachykardien im EKG.....	9
<b>Abb. 2:</b> EKG Sinusrhythmus.....	10
<b>Abb. 3:</b> Aktionspotential und EKG Veränderungen durch Blockierung des $I_{kr}$ einer Myokardzelle.....	13
<b>Abb. 4:</b> Verteilung der QTc-Intervalle im Vergleich zur Normalverteilung.....	21
<b>Abb. 5:</b> Verteilung der QTc-Intervalle.....	22
<b>Abb. 6:</b> QTc-Intervall in Bezug auf die drei Patientengruppen.....	24
<b>Abb. 7:</b> QTc-Intervall Verteilung in Bezug auf Geschlecht in den drei Patientengruppen.....	25
<b>Abb. 8:</b> Mittelwerte in den drei Patientengruppen.....	27
<b>Abb. 9:</b> Anzahl der EKG-Ableitungen mit verlängertem QTc-Intervall in den drei Patientengruppen.....	29

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab.1:</b> Verordnete Antidepressiva.....	18
<b>Tab.2:</b> Verordnete Antipsychotika.....	18
<b>Tab.3:</b> Verordnete Benzodiazepine.....	19
<b>Tab.4:</b> Verordnete Mood Stabilizer.....	19
<b>Tab.5:</b> Sonstige verordnete Medikamente.....	19
<b>Tab.6:</b> Gruppenstatistik der normalen und verlängerten QTc-Intervalle.....	23
<b>Tab.7:</b> QTc-Intervalle verglichen mit den drei Patientengruppen.....	26
<b>Tab.8:</b> Post-Hoc-Test zum Mehrfachvergleich der QT-Intervalle der Patientengruppen.....	27
<b>Tab.9:</b> Anteil der verlängerten QTc-Intervalle bezogen auf die drei Patientengruppen.....	28
<b>Tab.10:</b> Überblick über die untersuchten Risikofaktoren.....	30
<b>Tab.11:</b> Korrelation des QTc-Intervalls mit kardiovaskulären Risikofaktoren.....	30

---

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
CYP	Cytochrom P
EAD	Early After Depolarisations
EKG	Elektrokardiogramm
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HF	Herzfrequenz
I <sub>Kr</sub>	schneller Anteil des Kaliumkanals an den Myozyten
I <sub>Ks</sub>	langsamer Anteil des Kaliumkanals an den Myozyten
K <sup>+</sup>	Kalium
KI	Konfidenzintervall
LQTS	Long-QT-Syndrom
Med	Medikament
min	Minuten
ms	Millisekunden
Na <sup>+</sup>	Natrium
QTc	Frequenz korrigierte QT-Zeit
QTD	QT-Dispersion
Tab	Tabelle
TdP	Torsade des Pointes

---

## 1. Einleitung

In den letzten Jahren konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Patienten mit psychischen Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist (Frasure-Smith und Lespérance 2005, Frasure-Smith und Lespérance 2003). Beim Vorliegen depressiver Symptome erhöht sich das Risiko einer kardiovaskulären Sterblichkeit um den Faktor zwei, bei einer mittelgradigen depressiven Episode erhöht sich das Risiko um den Faktor drei. Für Erkrankungen aus dem schizophreniformen Formenkreis wird ebenfalls eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit beschrieben (Chong et al. 2003, Curkendall et al. 2004). Begründet wird dies auf der einen Seite durch die erhöhte somatische Morbidität psychisch erkrankter Personen (Frasure-Smith und Lespérance 2003), auf der anderen Seite durch eine inadäquate Therapie somatischer Erkrankungen. So kam eine Studie zu dem Ergebnis, dass bei einem Myokardinfarkt Patienten mit psychischen Begleiterkrankungen seltener interventionell mit Bypässen oder Stents versorgt werden (Berkman et al. 2003).

Bei schwer depressiv erkrankten Patienten konnte zusätzlich nachgewiesen werden, dass auch ohne kardiale Vorerkrankungen eine verminderte Herzfrequenzvariabilität, im Sinne einer gestörten sympathovagalen Balance, vorliegt. Durch den geringeren Einfluss von protektiven vagalen Reizen auf die Myokardzellen überwiegt die sympathikotone Stimulation, wodurch Tachykardien und ventrikuläre Extrasystolen vermehrt auftreten können (Birkhofer et al. 2005). Sertindol, ein Antipsychotikum der zweiten Generation verlor vorübergehend, aufgrund von sieben Todesfällen, die Zulassung. Hierbei wurde die Verlängerung des QT-Intervalls als pathogenetisch bedeutsam angesehen. Seitdem hat das QT-Intervall bei der Verschreibung von Psychopharmaka Eingang in die klinische Routine gefunden (Lançon 2008).

---

## 1.1 Psychopharmaka und der plötzliche Herztod

Der Begriff des plötzlichen Herztodes ist definiert als ein plötzlich und unerwartet eintretender Tod kardialer Ursache, dem ein plötzlicher Verlust der Besinnung innerhalb einer Stunde nach Auftreten des ersten akuten Symptoms vorangeht. Oder als unerwarteter Tod einer Person, die in den letzten 24 Stunden noch in stabiler Verfassung war, nachdem bei dieser andere Todesursachen ausgeschlossen werden konnten (Rostock 1995).

Der erste Fall von plötzlichem Herztod unter antipsychotischer Therapie mit Thioridazin wurde im Jahr 1963 dokumentiert (Kelly et al. 1963). Seitdem war das Thema des plötzlichen Herztodes und seiner Ursachen Gegenstand zahlreicher Studien, nicht nur in der Kardiologie sondern auch in der Psychiatrie. So ist das Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden unter der Einnahme von Antipsychotika um den Faktor 2.39 erhöht (Glassman und Bigger 2001). In anderen Studien wird von einem erhöhten Risiko für bestimmte Antipsychotika wie die Gruppe der Butyrophenone aber auch für Pipamperon gesprochen (Straus et al. 2004). Auch bei anderen Substanzgruppen wird ein erhöhtes Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden beschrieben, z.B. für das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin (Ray et al. 2004). Dabei scheint es eine Korrelation zwischen der Dosierung der Psychopharmaka und der erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit zu geben. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass es bei einem Einsatz von Antipsychotika im niedrigen Dosisbereich, im Vergleich zu mittleren oder hohen Dosen, eine geringere Anzahl an Todesfällen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen gab (Ray et al. 2001). Ein zusätzliches Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben ergibt sich für Patienten mit kardialen Vorerkrankungen die Psychopharmaka einnehmen. In derselben Studie ermittelten die Autoren eine erhöhte Sterblichkeit von bis zu 60% für diese Patientengruppe (Ray et al. 2001).



---

## 1.2 Torsade de Pointes als eine Ursache für den plötzlichen Herztod

Die wichtigsten Risikofaktoren, die zu einem plötzlichen Herztod führen können sind Diabetes mellitus (RR 2.0), Hypercholesterinämie (RR 1.7), Tabakkonsum (RR 2.2) und Alkoholabusus (RR 2.1), sowie kardiovaskuläre Erkrankungen wie Arrhythmien (RR 2.1) oder arterielle Hypertonie (RR 1.3) (Priori et al. 2001, Straus et al. 2004).

Bei den Arrhythmien werden vor allem die in Abbildung 1 dargestellten *Torsade de Pointes* (TdP) Arrhythmien als mögliche Ursache für den plötzlichen Herztod beschrieben. Der Begriff TdP wurde erstmalig in den 1960er Jahren verwendet um auffällige polymorphe Ventrikeltachykardien zu beschreiben, die bei einer langsamen Herzfrequenz (HF) auftreten, wenn das QT-Intervall besonders lang ist (Dessertenne 1966). TdP sind heute definiert als polymorphe Ventrikeltachykardien mit einer Frequenz von über 150 Schlägen pro Minute, die in ein Kammerflimmern übergehen können. Sie präsentieren sich klinisch als Synkope und haben eine hohe Inzidenz für einen plötzlichen Herztod (Viskin und Belhassen 1998).



**Abb. 1: Darstellung der Torsade de Pointes Tachykardien im EKG (Torsade de Pointes© (o.V. 2003))**

### 1.3 Das QT-Intervall und seine Bedeutung für den plötzlichen Herztod

Ein Risikofaktor und möglicher Marker für die Entwicklung von TdP und einem plötzlichen Herztod ist das verlängerte QT-Intervall. Das QT-Intervall entspricht weitgehend der Plateauphase des myokardialen Aktionspotentials und wird vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle gemessen. Abbildung 2 zeigt einen normalen Sinusrhythmus und die Unterteilung in die einzelnen Abschnitte der elektrophysiologischen Vorgänge.

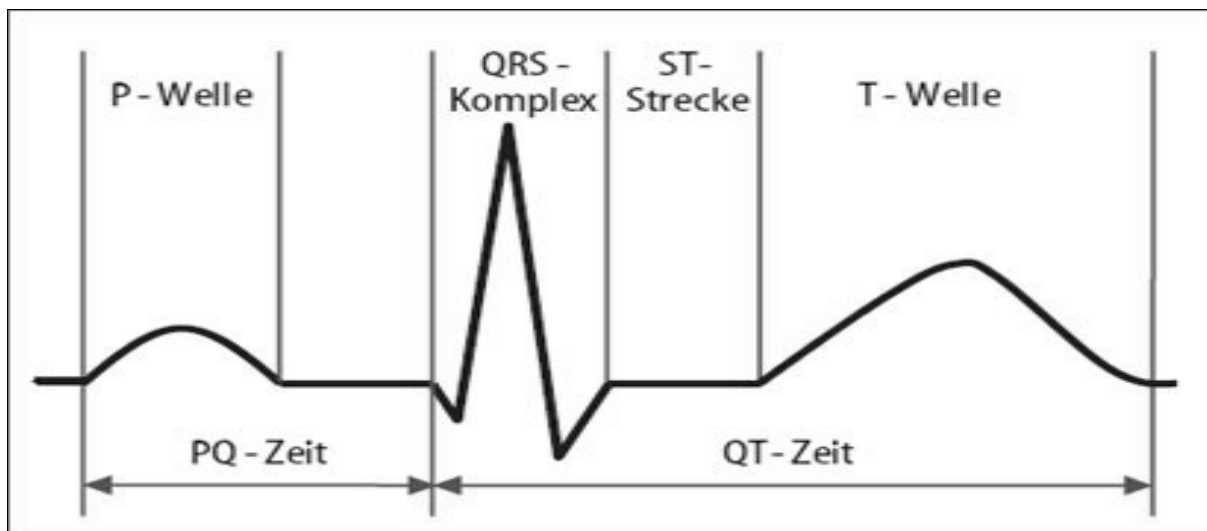


Abb. 2: EKG Sinusrhythmus (konventionelles EKG© (o.V. 2012)

Aufgrund der Frequenzabhängigkeit des QT-Intervalls wird die *Frequenz-korrigierte QT-Zeit* (QTc) aus einem EKG berechnet. Am zuverlässigsten ist es hierzu, dass QT-Intervall in Beziehung zum RR-Intervall zu setzen (Malik 2001).

Zur Berechnung des QTc-Intervalls gibt es verschiedene Formeln. Diese unterscheiden sich hauptsächlich darin, inwiefern es zu frequenzabhängigen Abweichungen kommt (Luo 2004). Die Bazett-Formel, momentan die im klinischen Alltag am häufigsten benutzte Formel, steht seit längerer Zeit in der Kritik, da sie eine Tendenz zeigt bei einer hohen HF das QTc-Intervall zu überschätzen und bei einer niedrigen HF dasselbe zu unterschätzen (Haddad und Anderson 2002).

Durch die unterschiedlichen Formeln zur Berechnung des QTc-Intervalls und ihre untereinander abweichenden Werte sind zudem bis heute noch keine klaren Grenzwerte für ein verlängertes QTc-Intervall in der Literatur definiert. Die verschiedenen Literaturangaben schwanken von >440ms bis >470ms als

---

Grenzwerte, ab dem das QTc-Intervall engmaschig beobachtet werden sollte (Chong et al. 2003, Huffman und Stern 2003, Reilly et al. 2000, Rettenbacher et al. 2005, Sadanaga et al. 2004B, Sala et al. 2005, Viskin und Belhassen 1998). Als oberster Grenzwert wurden 500ms vorgeschlagen. Begründet wird dies dadurch, dass bei fast allen Personen die TdP entwickelt haben dieser Wert überschritten wurde. Häufig wurden sogar Werte von über 600ms beobachtet (Victor und Vieweg 2003, Zareba und Lin 2003). Dennoch ist die Entstehung von TdP nicht zwangsläufig mit einer Verlängerung des QT-Intervalls verknüpft (de Ponti et al. 2000). So gibt es z.B. Medikamente wie Quinidin die nur eine geringe QT-Intervall Verlängerung verursachen, gleichzeitig aber TdP verursachen können (Glassman und Bigger 2001).

Medikamenteninteraktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind für bis zu 100.000 Todesfälle pro Jahr in den USA verantwortlich (Zareba und Lin 2003). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer genauen Kenntnis und adäquater Kontrollen diesbezüglicher Risiken der angewandten Medikation. Trotz des Umstandes, dass das QT-Intervall nur eine sehr ungenaue Prognose zulässt, ist dies doch aktuell der beste Prädiktor für Arrhythmien wie z.B. TdP.

---

#### 1.4 Risikofaktoren für eine QT-Intervall Verlängerung

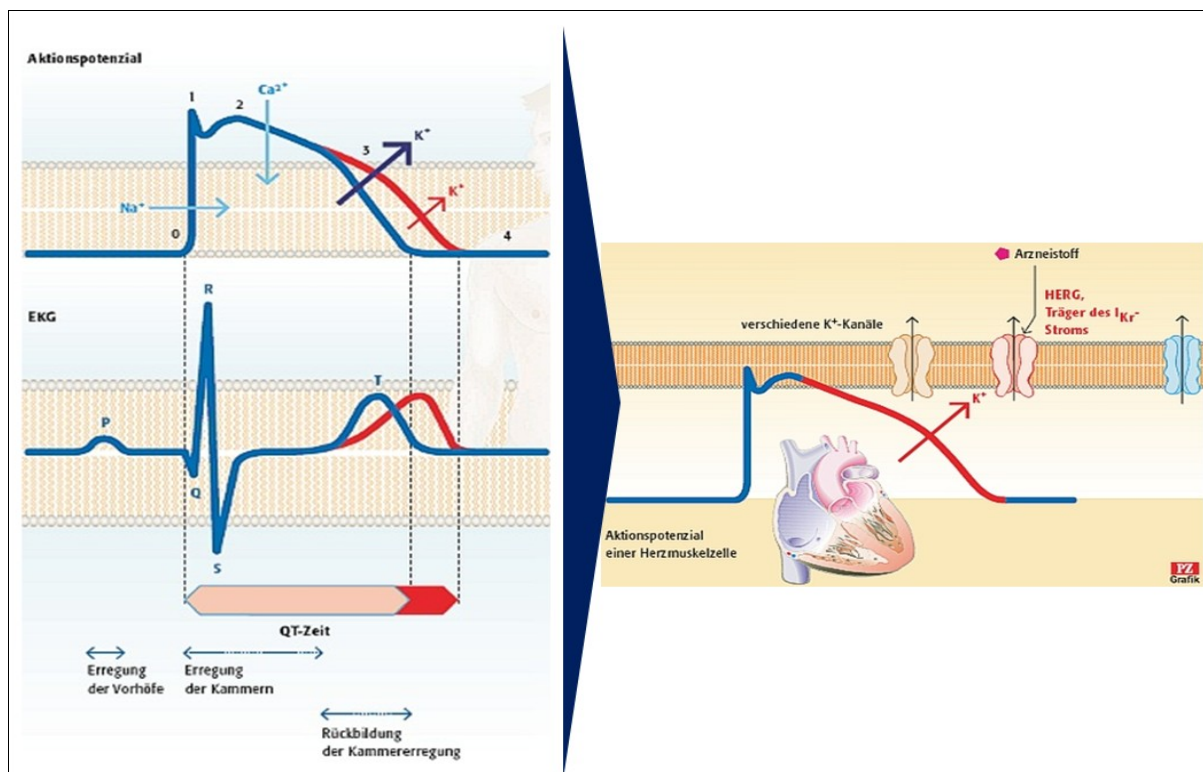
In der Literatur werden verschiedene Faktoren diskutiert die eine QT-Intervall Verlängerung verursachen können. So konnten Studien zeigen, dass Frauen im Durchschnitt ein bis zu 10ms längeres QTc-Intervall als Männer aufweisen (Reilly et al. 2000, Sadanaga et al. 2004b). Als Ursache hierfür werden Androgene diskutiert, da sich die QT-Intervalle erst ab der Pubertät und nur bis zu einem Alter von 50-55 Jahren unterscheiden. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass das QT-Intervall mit zunehmendem Alter ansteigt (Sala et al. 2005, Victor 2003). Dennoch kommt eine Studie zu dem Ergebnis, dass trotz des längeren QT-Intervalls bei Frauen, bei Männern häufiger plötzliche Herztode dokumentiert werden (Straus et al. 2004).

Als weitere Risikofaktoren konnten genetische Faktoren wie z.B. das Long-QT Syndrom (LQTS) (Zareba et al. 1980) ebenso wie Elektrolytentgleisungen identifiziert werden. So führt zum Beispiel eine Hypokaliämie, über eine verminderte intrazelluläre Na<sup>+</sup>-Konzentration, zu einem kardial verlängerten Aktionspotential. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass es eine negative Korrelation zwischen dem K<sup>+</sup>-Spiegel und dem QT-Intervall gibt (Hatta et al. 2000, Sadanaga et al. 2004a). Ebenfalls wird durch diesen Mechanismus die Auftretenswahrscheinlichkeit von *Early After Depolarisations* (EAD) erhöht. Diese wiederum können in TdP münden (Victor und Vieweg 2003).

Als weitere Ursachen für ein verlängertes QT-Intervall gelten neben bestimmten Medikamenten, myokardiale Ischämien, Bradyarrhythmien, Myokarditis und Hypothermien (Huffman und Stern 2003, Luo 2004). Wir erfassten darüber hinaus etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum, Herzrhythmusstörungen, arterielle Hypertonie und Alkoholabusus (Yusuf et al. 2004).

## 1.5 Der hERG kodierte K<sup>+</sup>-Kanal und seine Rolle in der Entstehung von TdP

In der Repolarisationsphase des Muskelaktionspotentials der Myozyten nehmen die K<sup>+</sup>-Kanäle eine entscheidende Funktion bei der Entstehung von TdP ein (Drolet et al. 1999, Glassman und Bigger 2001, Haddad und Anderson 2002, Kongsamut et al. 2002). Vor allem der schnelle Anteil ( $I_{Kr}$ ) des spannungsabhängigen K<sup>+</sup>-Kanals, der durch das so genannte „human Ether-a-go-go Related Gene“ (hERG) kodiert wird, scheint eine wichtige Rolle zu spielen (Hein 2009, Kongsamut et al. 2002, Viskin und Belhassen 1998). In Abbildung 3 werden die Veränderungen des Aktionspotentials einer Myokardzelle durch eine Blockierung des  $I_{Kr}$  dargestellt.



**Abb. 3: Aktionspotential und EKG Veränderungen (Rote Linie) durch Blockierung des  $I_{Kr}$  einer Myokardzelle (Aktionspotential von Herzmuskelzellen und EKG© (Hein 2009))**

Dieser schnelle Anteil des K<sup>+</sup>-Kanals kann durch bestimmte Medikamente blockiert werden und so die Entstehung von TdP begünstigen (Glassman und Bigger 2001). Es wird vermutet, dass diese Medikamente aufgrund ihrer molekularen Struktur und Lipophilie den  $I_{Kr}$  blockieren und somit die Repolarisation verzögern (de Ponti et al. 2000, Elming et al. 2003). Psychopharmaka die zu einer Interaktion mit dem hERG kodierten K<sup>+</sup>-Kanal führen und mit einer QT-Intervall Verlängerung in Verbindung

---

gebracht werden, sind z.B. Thioridazin (Drolet et al. 1999, Haddad und Anderson 2002) und Ziprasidon. Es gibt aber auch Hinweise auf eine Repolarisationsverzögerung unter Quetiapin, Risperidon und Olanzapin (Kongsamut et al. 2002, Victor 2003). Im Gegensatz zu den K<sup>+</sup>-Kanälen konnte für Medikamente, die das QT-Intervall über eine Blockade von Na<sup>+</sup>-Kanälen in der Depolarisationsphase der Myokardzellen verlängern, bis jetzt keine Assoziation mit TdP nachgewiesen werden (Glassman und Bigger 2001).

Zusätzlich können trizyklische Antidepressiva und Thioridazin bei niedriger Herzfrequenz eine K<sup>+</sup>-Kanal blockierende Wirkung am Herzen (*Reverse use dependency*) ähnlich Amiodaron verursachen und so zu einer bradykardie-abhängigen QT-Intervall Verlängerung führen (Sadanaga et al. 2004a). Dies kann einer der Gründe dafür sein, dass Thioridazin die deutlichsten QT-Intervall Verlängerungen aufweist (Drolet et al. 1999, Glassman und Bigger 2001, Haddad und Anderson 2002, Huffman und Stern 2003, Zarate 2001).

Für einige Psychopharmaka wie z.B. Sertralin (de Boer et al. 2005), Chlorpromazin (Chong et al. 2003, Haddad und Anderson 2002, Zarate 2001), Droperidol (Reilly et al. 2000, Sadanaga et al. 2004a) und Haloperidol (Glassman und Bigger 2001, Haddad und Anderson 2002, Zarate 2001) ist die Ursache ihres QT verlängernden Potentials noch unklar. Zusätzlich zu der Interaktion mit dem HERG kodierten K<sup>+</sup>-Kanal müssen weitere Möglichkeiten für eine medikamenteninduzierte QT-Intervall Verlängerung in Betracht gezogen werden. Ursachen können Arzneimittelinteraktionen, wie z.B. bei Quinidin und Sotalol oder bei Cisaprid und Ketoconazol sein (Al-Khatib et al. 2003). Ebenso scheinen pharmakokinetische Faktoren, die zu einer Erhöhung der Plasmaspiegelkonzentration einzelner Substanzen führen, einen modulierenden Faktor bei der QT-Intervall Verlängerung darzustellen. Hier sind z.B. die genetisch vermittelten Unterschiede im Zytochromsystem, wie dies bei den Leberenzymen CYP3A4 und CYP2D6 der Fall ist, für individuell unterschiedliche Metabolisierungszeiten bestimmter Medikamente verantwortlich (de Ponti et al. 2000, Glassman und Bigger 2001, Haddad und Anderson 2002).

Durch die University of Arizona wird eine regelmässig aktualisierte frei zugängliche

---

Auflistung von Medikamente zur Verfügung gestellt von denen bekannt ist, dass sie zu einer QT-Intervall Verlängerung führen, oder die im Verdacht stehen das QT-Intervall zu beeinflussen (ArizonaCERT List 2007).

## **1.6 Zielsetzung**

Bisher untersuchten viele Publikationen die Auswirkungen einzelner Psychopharmaka auf das QT-Intervall. Unseres Wissens nach gibt es jedoch keine Publikation zur Auswirkung einer Polypharmakotherapie auf das QT-Intervall, wie sie in der klinischen Praxis üblich ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht inwiefern sich eine Polypharmakotherapie, im Vergleich zu den Effekten einzelner Substanzen, nachteilig auf das QT-Intervall auswirkt.

Aus der zu Beginn erfolgten Literaturrecherche ergaben sich folgende Hypothesen:

- 1.** Eine Polypharmakotherapie mit bekannten QT-Intervall verlängernden Medikamenten erhöht im klinischen Alltag die Wahrscheinlichkeit für ein verlängertes QT-Intervall.
- 2.** Die Anzahl der eingesetzten beeinflussenden Medikamente korreliert positiv mit der Länge des QT-Intervalls.
- 3.** Zwischen den weiblichen und männlichen Patientengruppe gibt es statistisch signifikante Unterschiede sowohl in der Länge der QT-Intervalle als auch bei der Anzahl der verlängerten QT-Intervalle (Frauen > Männer).
- 4.** Die aus der Literatur bekannten Risikofaktoren korrelieren positiv mit der Länge des QT-Intervalls.

---

## **2. Methoden**

### **2.1 Stichprobe**

Die Studie umfasst 276 EKG-Ableitungen von 200 Patienten mit einer Hauptdiagnose aus dem schizophreniformen Formenkreis oder einer affektiven Störung nach der ICD-10 Klassifikation. Die Stichprobe stammt aus den Akten aller Patienten die in den Jahren 2004-2005 in stationärer psychiatrischer Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München waren.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Stichprobe**

Für die Stichprobe wurden Patienten ausgewählt bei denen eine affektive Störung oder eine Störung aus dem schizophreniformen Formenkreis diagnostiziert wurde. Zusätzlich musste ein 12-Kanal EKG vorliegen, das zu einem Zeitpunkt angefertigt wurde, an dem die Patienten bereits mindestens 24 Stunden medikamentös behandelt wurden.

Ausschlusskriterien waren eine bekannte HIV-Infektion und nicht auswertbare EKG-Ableitungen bzw. nicht abgrenzbare T-Wellen.

### **2.3 Definition und Berechnung des QTc-Intervalls**

Aus den vorliegenden EKG-Ableitungen wurde das jeweilige QTc-Intervall, wenn möglich computergestützt mit Hilfe der "Hannoverschen Formel"<sup>1</sup>, oder alternativ manuell mithilfe der Bazett Formel ( $\frac{QT}{\sqrt{RR}}$ ) errechnet.

Dieser Vorgehen wurde gewählt, da die Hannoversche Formel direkt bei der EKG-Ableitung angewendet wird und das darauf basierende Auswertungsprogramm erst im Laufe der Jahre 2004/05 standardisiert bei allen Patienten eingesetzt wurde.

Die Zeiten zur manuellen Berechnung wurden aus einem EKG mit der

---

<sup>1</sup> Bei diesem Messverfahren wird mithilfe der so genannten „repräsentativen Zyklen“ versucht, mögliche Störungsquellen und Spikes in dem jeweiligen 12-Kanal-EKG zu begrenzen. Dies beruht auf einer Vektor-Analyse der einzelnen Amplituden, sowie der Berechnung eines Durchschnittswertes von ähnlichen EKG Komplexen mit einer entsprechenden Standardabweichung. Vorher unterzieht das Programm die einzelnen Komplexe noch einer morphologischen Analyse und vergleicht sie mit einer Normstichprobe Gesunder sowie mit einer für entsprechende kardiale Krankheitsbilder (Zywietz et al. 1990).



---

Geschwindigkeit von 50mm/s und wenn möglich aus Ableitung II entnommen. Wenn dies nicht möglich war, wurde die Ableitung mit den am deutlichsten zu identifizierenden QT-Zeiten und einer klar definierten T-Welle gewählt. In jedem EKG wurden jeweils drei QTc-Intervalle gemessen, um anschließend den Mittelwert zu bestimmen.

Zur abschließenden Auswertung wurden die computergestützten durch die manuell per Bazett-Formel errechneten QTc-Zeiten ergänzt. Dieses Vorgehen wurde durch uns gewählt, da es bei der computergestützten Auswertung in der Regel zu geringeren intraindividuellen Abweichungen als bei den manuell ausgewerteten EKG-Ableitungen kommt (Hnatkova et al. 2009).

Bei Patienten mit mehreren auswertbaren EKG-Ableitungen, wurde das EKG mit dem jeweilig längsten QTc-Intervall genommen. Ein verlängertes QTc-Intervall definierten wir geschlechtsspezifisch in Anlehnung an die Literatur (Chong et al. 2003, Huffman und Stern 2003, Reilly et al. 2000, Rettenbacher et al. 2005, Sadanaga et al. 2004B, Sala et al. 2005, Viskin und Belhassen 1998) wie folgt:

- Männer >450ms
- Frauen >460ms

## **2.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

In Anlehnung an unsere Literaturrecherche wurden neben den Diagnosen, dem Alter der Patienten und der aktuellen Medikation zudem folgende Risikofaktoren den Akten entnommen:

Gewicht, BMI, Alkoholkonsum und Alkoholabhängigkeit, Tabakkonsum, körperliche Bewegung, Hypercholesterinämie, Hypokalzämie, hepatische und renale Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Herzinsuffizienz und angeborene Herzerkrankungen.

## 2.5 Einteilung der Medikamente

Die Medikamente, die die Patienten während ihres stationären Aufenthaltes erhielten, wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus Medikamenten bei denen laut der ArizonaCERT Liste (o.V. 2007) ein Zusammenhang mit einer QT-Intervall Verlängerung besteht. Die zweite Gruppe enthielt Medikamente von denen kein Zusammenhang mit dem QT-Intervall nachgewiesen werden konnte. In den Tabellen 1-5 sind die verabreichten Medikamente nach ihren Klassen aufgelistet.

Bei den bekannten QT-Intervall verlängernden Medikamenten wurden die Patienten zusätzlich in drei Patientengruppen unterteilt: Gruppe 1, keine Medikamente; Gruppe 2, ein bekanntes QT-Intervall verlängerndes Medikament; Gruppe 3, mehr als ein Medikament mit bekannten QT-Intervall verlängernden Effektes.

**Tab.1: Verordnete Antidepressiva**

Klasse	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N
<b>Anti-depressiva</b>	Amitriptylin*	150	5	Maprotilin	25	1
	Citalopram*	30	16	Mirtazapin	28	49
	Clomipramin*	187	3	Opipramol	100	1
	Dibenzepin	80	1	Paroxetin*	33	4
	Doxepin*	106	4	Reboxetin	7	5
	Duloxetin	600	1	Sertralin*	125	4
	Escitalopram	14	19	Tranylcypromin	20	1
	Fluoxetin*	20	4	Trimipramin*	87	2
	Imipramin*	25	1	Venlafaxin*	210	15

**Tab.2: Verordnete Antipsychotika**

Klasse	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N
<b>Anti- psychotika</b>	Amisulprid	544	17	Perazin	358	3
	Aripiprazol	15	6	Pipamperon	45	18
	Benperidol	11	3	Promethazin	105	5
	Chlorprothixen	50	1	Prothipendyl	80	1
	Clozapin*	355	18	Quetiapin*	430	27
	Flupentixol	19	7	Risperidon i.m.*	25	1
	Fluphenazin	25	1	Risperidon*	4	17
	Haloperidol*	7	11	Sulprid	200	1
	Levomepromazin	75	5	Ziprasidon*	72	10
	Olanzapin	14	44	Zuclopenthixol	130	1

(\*) Medikamente die nach der ArizonaCERT Liste das QT-Intervall beeinflussen (o.V. 2007)

**Tab.3: Verordnete Benzodiazepine**

Klasse	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N
<b>Benzo-diazepine</b>	Alprazolam	0,75	2	Lormetazepam	2	12
	Diazepam	35	7	Oxazepam	20	1
	Lorazepam	2	68			

**Tab.4: Verordnete Mood Stabilizer**

Klasse	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N
<b>Mood Stabilizer</b>	Carbamazepin	531	8	Topiramat	400	1
	Lamotrigin	67	5	Valproinsäure	767	12
	Lithium (mmol)*	27	16			

**Tab.5: Sonstige verordnete Medikamente**

Klasse	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N	Medikamente	Mittlere Dosis (mg)	N
<b>Andere</b>	a Liponsäure	400	1	Hydroxyzin	25	1
	ACC	600	2	Ibuprofen	400	1
	Albendazol	800	1	Jodid	150	5
	Allopurinol	150	1	Kalium (mmolj)	40	1
	Alna	,40	1	L-Dopa + Carbidopa*	100	1
	Amlodipin	7,5	2	Levocetirizin	5	1
	Amphotericin B	10	1	Levothyroxin(µg)	78	20
	ASS	320	5	Magnesium (mmol)	19	1
	Atorvastatin	15	2	Metformin	1900	3
	Azathioprin	100	1	Metoprololsuccinat	57	5
	Biperiden	5,5	10	Metoprololtartrat	62	2
	Bisacodyl	10	1	Nateglinid	360	1
	Bisoprolol	4	11	Nebivolol	5	1
	Candesartan	16	1	Omeprazol	20	1
	Cefuroxim i.v.	4,5	1	Pantoprazol	36	11
	Ciprofloxacin*	200	1	Perindopril	2	1
	Clemastin	1,5	1	Pirenzepin	65	5
	Clopidogrel	75	1	Pravastatin	10	1
	Dalteparin (IE)	2500	3	Prednisolon	60	2
	Dapson	150	1	Propranolol	60	2
	Diclofenac	175	2	Pyridostigmin	130	1
	Dimetinden	1	1	Ramipril	5	5
	Distigmin	4	2	Rofecoxib	50	2
	Enalapril	5	3	Simvastatin	30	4
	Esomeprazol	22	9	Tilidin + Naloxon	100	1
	Fe <sup>2+</sup> Ion	100	1	Tolterodin	4	2
	Fluconazol*	100	1	Verapamil	40	1
	Glibenclamid	5	1	Zolpidem	11	9
	Hydrochlorothiazid	13	3	Zopiclon	8	17

(\*) Medikamente die nach der ArizonaCERT Liste das QT-Intervall beeinflussen (o.V. 2007)

---

### **3. Statistik**

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS 14.0<sup>®</sup> benutzt. Begonnen wurde mit einer Testung der QTc-Intervalle auf eine Normalverteilung. Anschließend wurde anhand einer zweiseitigen Korrelationsanalyse nach Pearson geprüft, welche Variablen mit der Länge des QTc-Intervalls korrelierten. Als nächster Schritt wurden die einzelnen Variablen ausgeschlossen bei denen die Fallzahlen zu gering waren ( $n < 10$ ).

Im Anschluss wurden die Fälle, mit den für diese Studie bestimmten Kriterien eines verlängerten QTc-Intervalls, auf Ähnlichkeiten und ihre Unterschiede in Bezug auf die Anzahl der QT-Intervall verlängernden Medikamente, Geschlecht und Alter untersucht. Die QTc-Intervalle wurden nach den entsprechenden Grenzwerten in zwei Gruppen unterteilt („normal“ und „erhöht“). Es folgte ein Vergleich der Varianzen zum Ausschluss einer Varianzgleichheit anhand eines unabhängigen T-Tests und eines Levene Tests.

Die drei Patientengruppen wurden durch einen ANOVA-Test untereinander verglichen, um Varianzen und Linearität zwischen den Gruppen im Gesamten zu vergleichen. Anschliessend wurde zur Differenzierung der einzelnen Varianzen zwischen den drei Gruppen ein Tamhane Post-Hoc-Test durchgeführt.

---

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus 200 Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren mit einem Durchschnittsalter von  $43 \pm 15$  Jahren. Davon waren 84 (42%) Männer und 116 (58%) Frauen.

### 4.2 Die Verteilung der QTc-Intervalle in der Gesamtstichprobe und die Mittelwerte in den Geschlechtergruppen

Das durchschnittliche QTc-Intervall in der aktuellen Studie betrug  $421\text{ms} \pm 24\text{ms}$ . Die Verteilung der Gesamtstichprobe entsprach einer Normalverteilung (Abbildung 4).

Bei den Männern betrug das durchschnittliche QTc-Intervall  $415\text{ms} \pm 25\text{ms}$ , bei den Frauen  $426\text{ms} \pm 22\text{ms}$ .

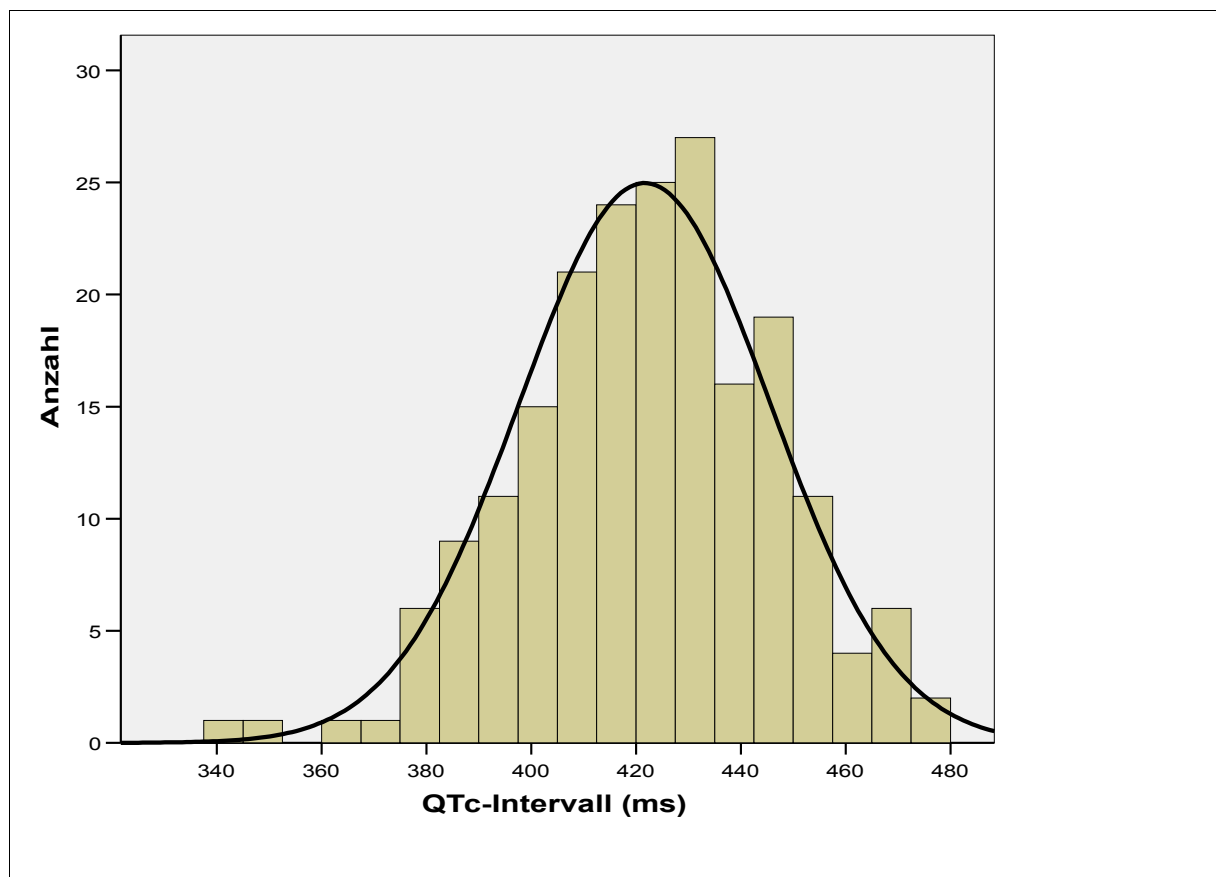


Abb. 4: Verteilung der QTc-Intervalle im Vergleich zur Normalverteilung

### 4.3 Anzahl und Verteilung der erhöhten QTc-Intervalle in Bezug auf die Gesamtstichprobe und das Geschlecht

Insgesamt 92% (N=184) der Patienten wiesen ein normales QTc-Intervall mit einem Median von 418ms  $\pm$  21ms auf. In dieser Gruppe lag das QTc-Intervall für die männlichen Patienten (N=76; 41%) im Median bei 411ms  $\pm$  22ms und für die weiblichen Patientinnen (N=108; 59%) bei 422ms  $\pm$  19ms. Im Gesamten ergab dies für 90,5% der Männer und für 93% der Frauen ein normales QTc-Intervall.

Ein verlängertes QTc-Intervall, mit einem Median von 463ms  $\pm$  8ms, trat bei 8% (N=16) der Patienten auf (Abbildung 5; Tab.6). In dieser Gruppe wiesen die Männer (N=8; 50%) ein QTc-Intervall von 458ms  $\pm$  9ms auf, die Frauen (N=8; 50%) von 468ms  $\pm$  4ms. Daraus ergibt sich für 9,5% der Männer und 7% der Frauen ein verlängertes QTc-Intervall.

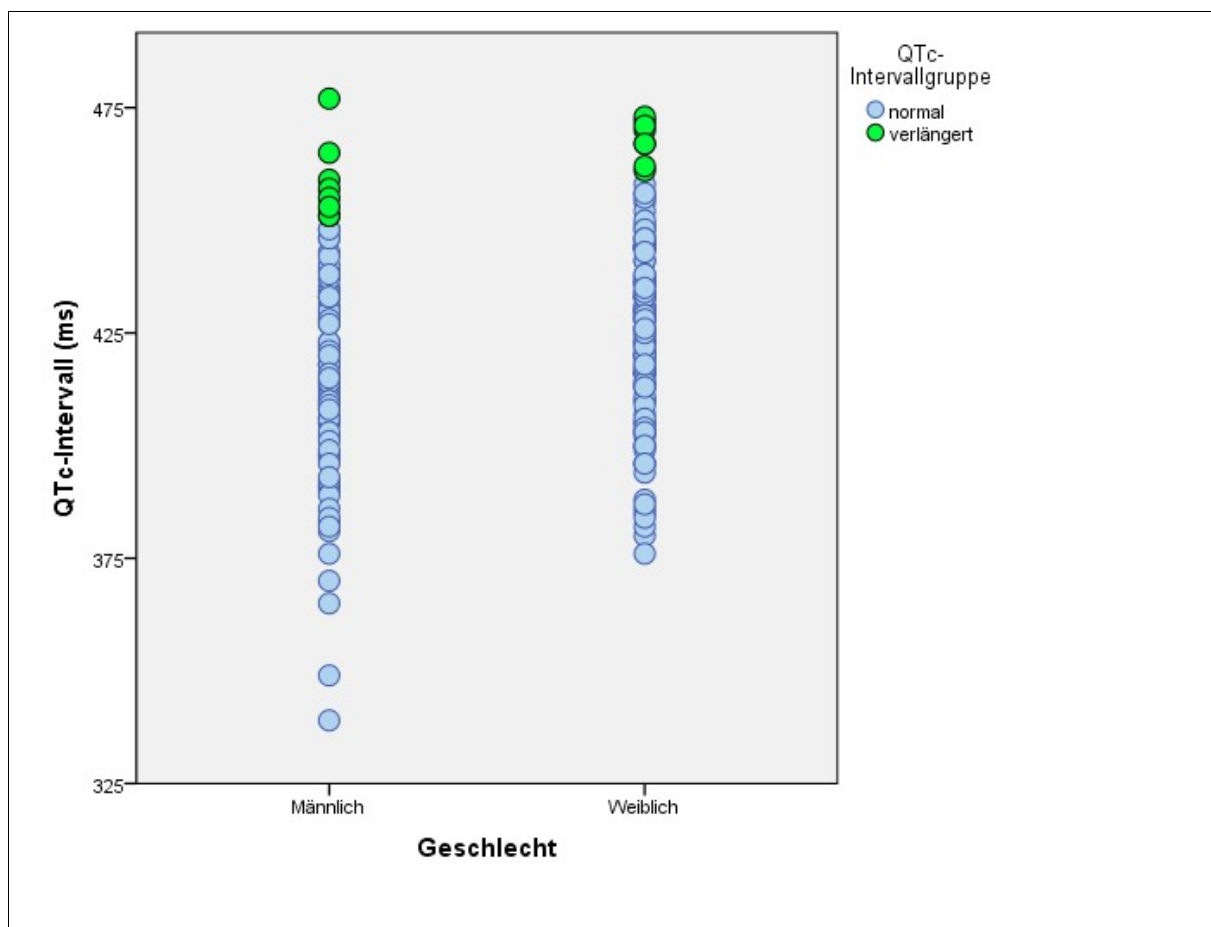


Abb. 5: Verteilung der QTc-Intervalle

---

**Tab.6: Gruppenstatistik der normalen und verlängerten QTc-Intervalle**

QTc-Intervall	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
normal	184	418,05	21,32	1,57
verlängert	16	463,19	8,30	2,08

#### **4.4 Unabhängiger T-Test und Levene-Test zum Vergleich der Varianzen der beiden QTc-Intervall Gruppen**

Im unabhängigen T-Test wurden die Mittelwerte der QTc-Intervalle für die normalen und die der verlängerten QTc-Intervalle verglichen. Der anschliessende Levene-Test auf Varianzgleichheit zeigte, dass die Varianzen der Gruppen nicht gleich sind ( $p = 0,003$ ). Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Länge der QTc-Intervalle.

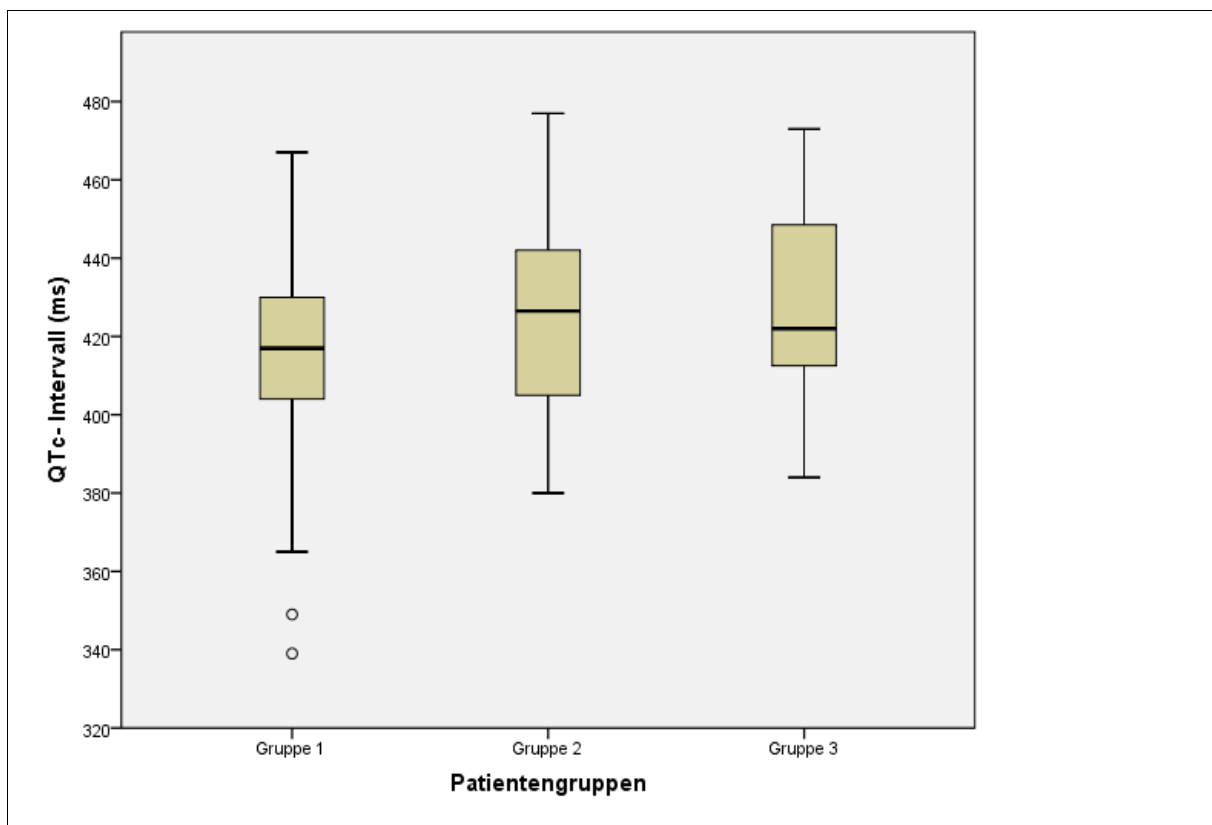
( $F=9,31$ ; Mittlere Differenz (-45,14); 95% KI (-50,42) - (-39,86))

#### 4.5 QTc-Intervall Vergleich der drei Patientengruppen

Im Rahmen dieser Analyse wurden die QTc-Intervalle entsprechend der potentiell QT-Intervall verlängernden Medikamente verglichen. 39,5% (N=79) der Patienten erhielten keines dieser Medikamente. Bei ihnen lag das durchschnittliche QTc-Intervall bei  $415\text{ms} \pm 24\text{ms}$ .

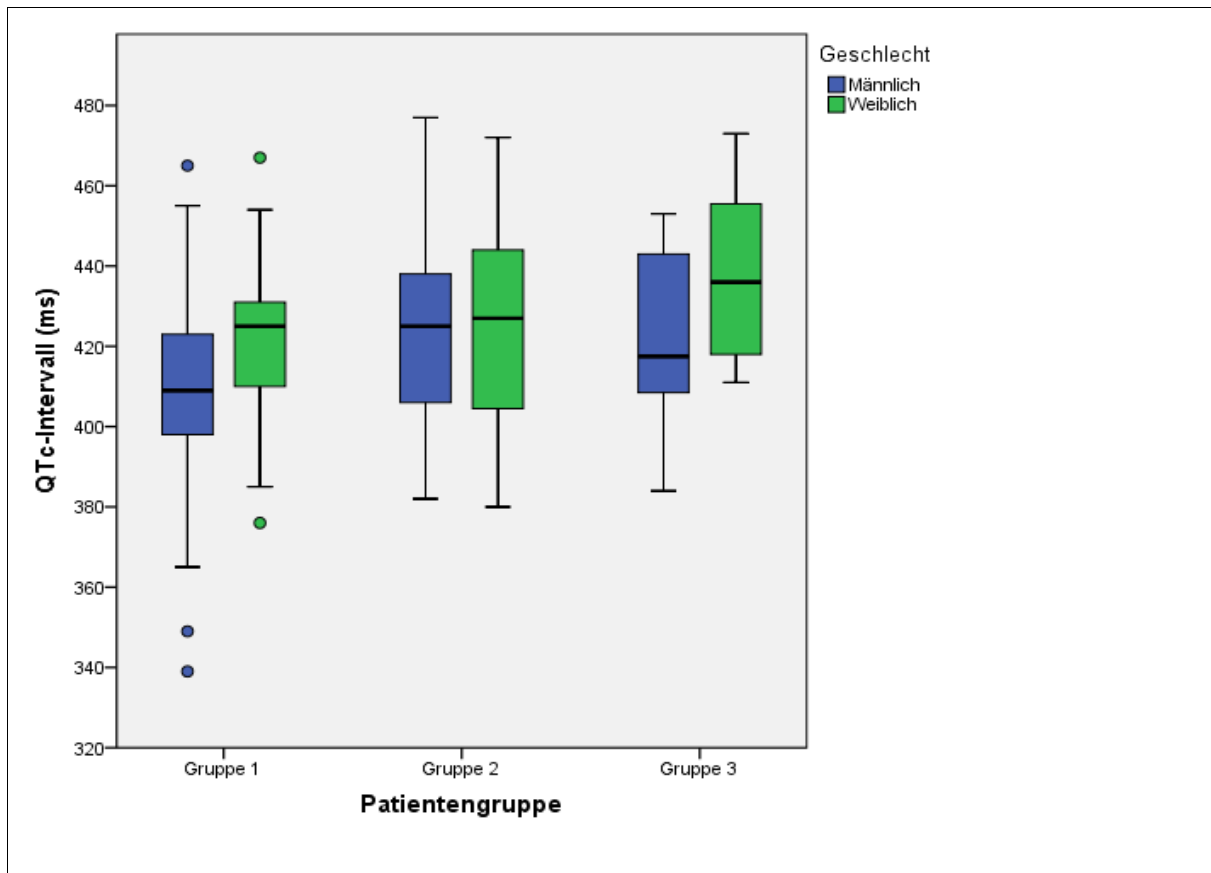
Ein potentiell QT-Intervall verlängerndes Medikament erhielten 45% (N=90) der Patienten, mit einem Durchschnitt von  $424\text{ms} \pm 23\text{ms}$ .

Weitere 15,5% (N=31) der Patienten erhielten zwei bis vier potentiell QT-Intervall verlängernde Medikamente. Im Durchschnitt lag das QTc-Intervall in dieser Gruppe bei  $428\text{ms} \pm 22\text{ms}$ . Abbildung 6 zeigt die drei Patientengruppen im Vergleich, mit einem vom Mittelwert abweichenden Median. Abbildung 7 zeigt den geschlechtsspezifischen Vergleich mit den zugehörigen Medianen. Hier zeigte sich, dass Frauen tendenziell ein höheres QTc-Intervall als Männer aufweisen.



**Abb. 6: QTc-Intervall in Bezug auf die drei Patientengruppen**





**Abb. 7: QTc-Intervall Verteilung in Bezug auf Geschlecht in den drei Patientengruppen**

---

#### 4.6 Prüfung der Varianzen zwischen den drei Patientengruppen und Vergleich der Mittelwerte

Mit dem ANOVA-Test können die Varianzen der Patientengruppen verglichen werden. Der Test ergab, dass mindestens zwischen zwei der drei Patientengruppen ein statistisch relevanter Unterschied des QTc-Intervalls bestand (Signifikanz  $<0.05$ ). Außerdem zeigte sich, dass zwischen dem QTc-Intervall und der Anzahl der QT-verlängernden Medikamente ein linearer Zusammenhang bestand (Signifikanz  $<0.05$ ) (Tabelle 7).

**Tab.7: QTc-Intervalle verglichen mit den drei Patientengruppen**

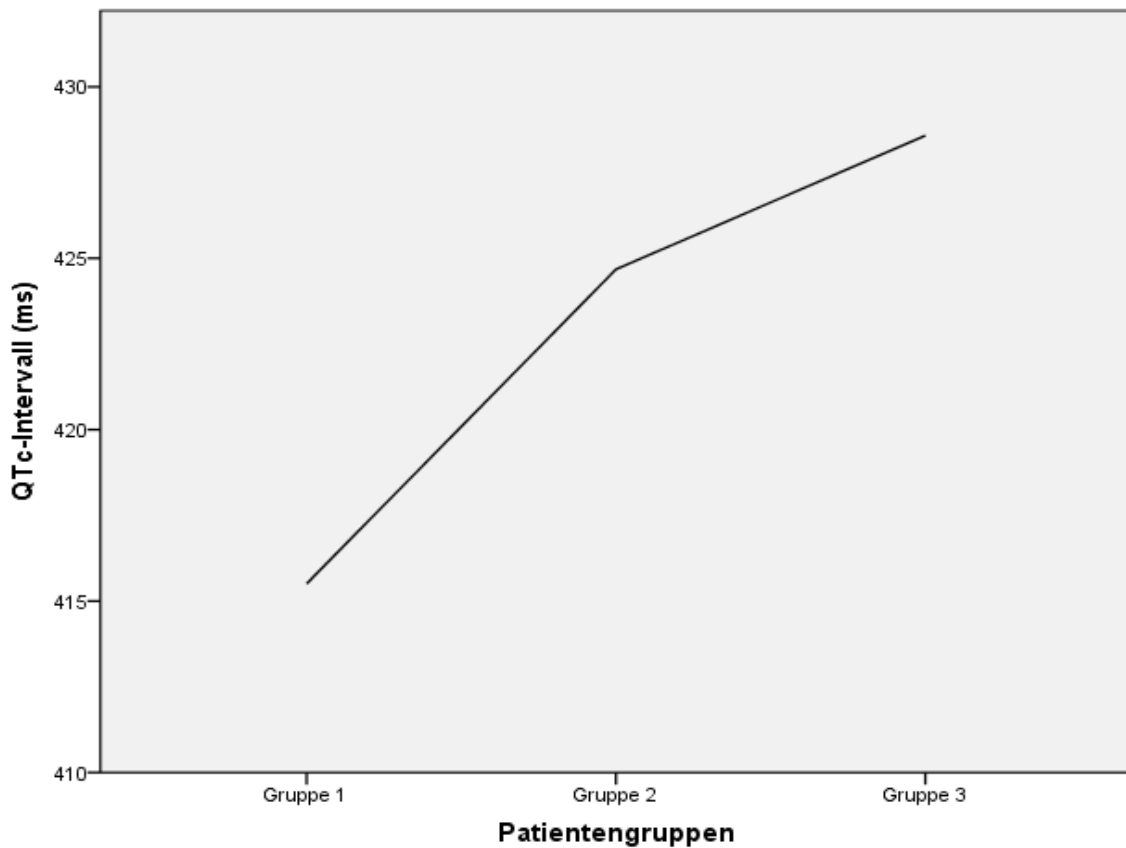
ANOVA-Test	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	2	2647,96	4,79	<b>0,009</b>
Linearität	1	4985,30	9,01	<b>0,003</b>

Durch den Tamhane Post-Hoc-Test werden die Mittelwerte der drei Patientengruppen untereinander verglichen. Hier zeigte sich, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen der 1. Gruppe ohne QT-Intervall beeinflussendes Medikament und den anderen beiden Gruppen gab. Zwischen den beiden Gruppen 2 und 3 mit Medikamenten konnte dieser Unterschied jedoch nicht signifikant bestätigt werden (Tabelle 8), wenn sich doch grafisch eine Tendenz vermuten lies (Abbildung 8).

**Tab.8: Post-Hoc-Test zum Mehrfachvergleich der QT-Intervalle der Patientengruppen**

Tamhane Test				
(I) Patientengruppen	(J) Patientengruppen	Mittlere Differenz (I - J)	95%- Konfidenzintervall	
			Unter- grenze	Ober- grenze
Gruppe 1	Gruppe 2	-9,17*	-18,00	-0,34
	Gruppe 3	-13,07*	-25,04	-1,11
Gruppe 2	Gruppe 1	9,17*	0,34	18,00
	Gruppe 3	-3,90	-15,58	7,77
Gruppe 3	Gruppe 1	13,07*	1,11	25,04
	Gruppe 2	3,90	-7,77	15,58

\* Differenzen sind auf dem Niveau 0.05 signifikant



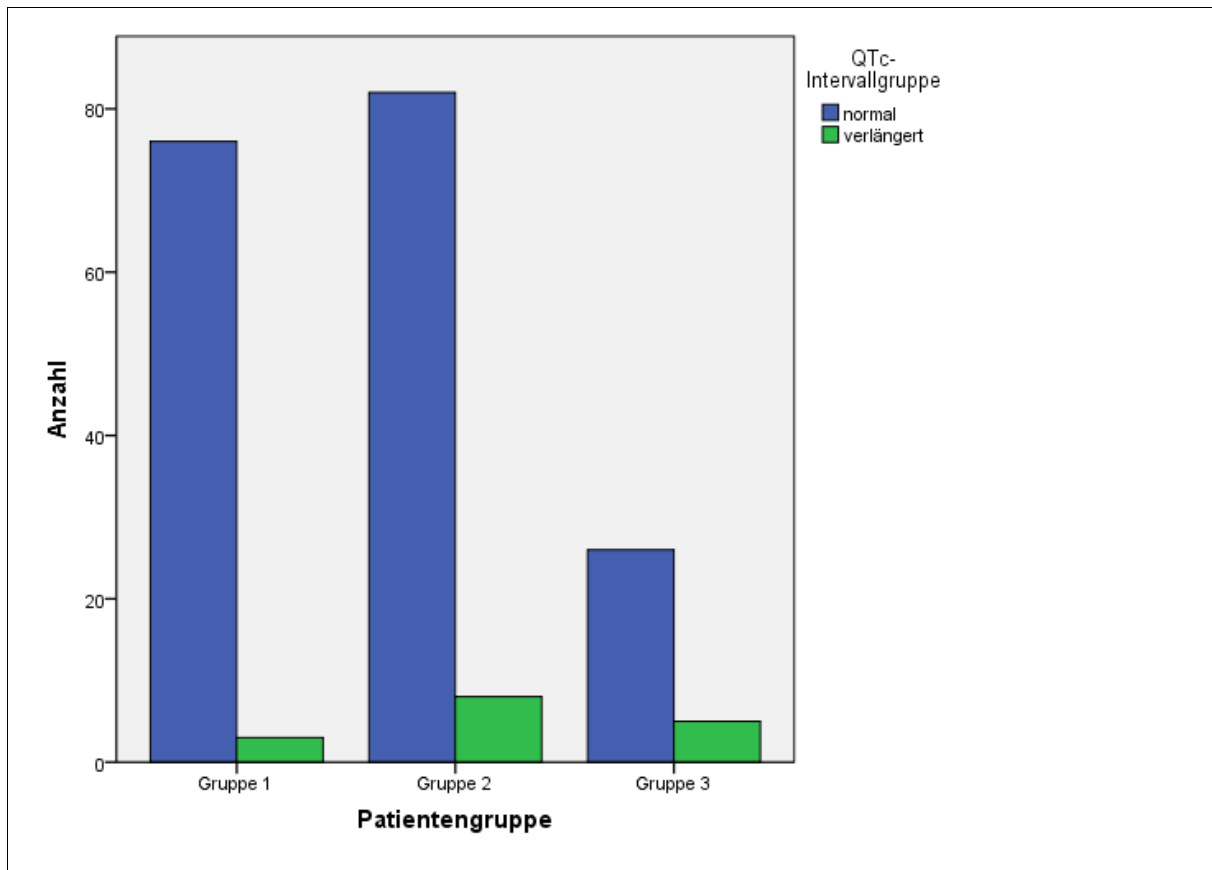
**Abb. 8: Mittelwerte in den drei Patientengruppen**

#### 4.7 Die verlängerten QTc-Intervalle in Bezug auf die drei Patientengruppen

Von den 16 Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall bekamen 3,8% (n=3) kein Medikament von dem ein QT-Intervall beeinflussendes Potential bekannt ist. Der Median des QTc-Intervalls in dieser Gruppe betrug 462ms ± 6ms. Von den Patienten die genau ein potentiell QT-Intervall beeinflussendes Medikament erhielten, wiesen 8,9% (n=8) ein verlängertes QTc-Intervall mit einem Median von 466ms ± 7ms auf. In der Gruppe mit mehr als einem QT-Intervall beeinflussenden Medikament ergab sich für 16,1% (n=5) der Patienten ein verlängertes QTc-Intervall mit einem Median von 458ms ± 9ms. (Tabelle.9) (Abbildung 9)

**Tab.9: Anteil der verlängerten QTc-Intervalle bezogen auf die drei Patientengruppen**

Patientengruppen		QTc-Intervalle		Gesamt
		normal	verlängert	
<b>Gruppe 1</b>	Anzahl aus der Gruppe	96,2% (n=76)	3,8% (n=3)	79
<b>Gruppe 2</b>	Anzahl aus der Gruppe	91,1% (n=82)	8,9% (n=8)	90
<b>Gruppe 3</b>	Anzahl aus der Gruppe	83,9% (n=26)	16,1% (n=5)	31
<b>Gesamt</b>	Anzahl	100% (n=184)	100% (n=16)	200



**Abb. 9: Anzahl der EKG-Ableitungen mit verlängertem QTc-Intervall in den drei Patientengruppen**

#### 4.8 Korrelation der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem QTc-Intervall

Der Zusammenhang zwischen der Länge des QTc-Intervalls und dem Vorliegen etablierter kardiovaskulärer Risikofaktoren wurde induktiv im Rahmen einer Korrelationsanalyse untersucht. Die Tabellen 10 und 11 zeigen die untersuchten Risikofaktoren und die relevanten Korrelationen. Für folgende Risikofaktoren konnte eine positive Korrelation nach Pearson ( $p > 0.05$ ) gefunden werden: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Medikamentenmissbrauch/-abhängigkeit, Gruppierung in ein oder mehrere QT-Intervall beeinflussende Medikamente und Herzfrequenz.

**Tab.10: Überblick über die untersuchten Risikofaktoren<sup>2</sup>**

Untersuchte Risikofaktoren	
Geschlecht	Gewicht
Alter bei EKG	Herzrhythmusstörungen
Alkohol	Medikamentenabusus
Raucher	hepatische oder renale Erkrankungen
Herzfrequenz	Diabetes mellitus Typ 2
Anzahl der QT-Medikamente	

**Tab.11: Korrelation des QTc-Intervalls mit kardiovaskulären Risikofaktoren**

Signifikante Risikofaktoren	Korrelation nach Pearson
Herzminutenfrequenz	0,406
Alter bei EKG	0,226
Anzahl der QT-Medikamente	0,209
Geschlecht	0,206
Raucher	0,144
Medikamentenabusus	0,143

<sup>2</sup>Risikofaktoren die aufgrund von zu geringen Fallzahlen ( $n < 2$ ) nicht ausgewertet werden konnten: Angina Pectoris; Herzinfarkt; Herzinsuffizienz; Angeborene Herzfehler; Diabetes mellitus Typ 1; Hypercholesterinämie; Hypokalziämie; Hypokaliämie; Störung des Säure-Basen-Haushalts

---

## **5. Diskussion**

### **5.1 Zusammenhang zwischen dem QT-Intervall und der Anzahl der QT-Intervall beeinflussenden Medikamente**

In der vorliegenden Analyse konnte einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der QT-Intervall verlängernden Medikamente und dem QT-Intervall gezeigt werden. Darüber hinaus korrelierten auch HF, Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Medikamentenabusus mit der Länge des QTc Intervalls im Einklang mit der Literatur (Roden et al. 2007).

Der Anteil der Patienten mit einem erhöhtem QTc-Intervall verdoppelte sich nahezu von 3,8% in der Gruppe, die keine QT-Intervall verlängernden Medikamente erhielt, auf 8,9% in der zweiten Gruppe und auf 16,1% in der dritten Gruppe (Tab.9). Der Unterschied erreichte für die beiden ersten Gruppen signifikantes Niveau.

Sala et al. konnten ebenfalls darstellen, dass die Kombination von QT relevanten Medikamenten ein erhöhtes Risikopotential birgt, ein verlängertes QT-Intervall zu entwickeln. Das Augenmerk war in dieser Studie aber nicht auf Medikamentenkombinationen an sich gerichtet, sondern auf die Kombination von Antipsychotika mit Antidepressiva oder Lithium. Die Ergebnisse ließen die Autoren zu dem Schluss kommen, dass eine antipsychotische Kombinationstherapie ein deutlich erhöhtes Risiko für eine QT-Intervall Verlängerung im Vergleich zur Monotherapie darstellt (Sala et al. 2005).

Eine andere Longitudinalstudie zu dieser Fragestellung fand keinen Unterschied zwischen Mono- und Polytherapie. So untersuchten Sumic et al. das QTc-Intervall vor und zwei Wochen nach Gabe eines einzelnen beliebigen Antipsychotikums. Ein Teil der Patienten erhielt zusätzlich ein Antidepressivum. Im Vergleich zu unserer Studie lagen die Dosierungen allerdings im unteren bis mittleren Dosis-Bereich, während bei uns die Dosierungen deutlich höher lagen (Sumic et al. 2007).

---

## 5.2 Erklärungsansätze für eine QT-Intervall Verlängerung in Bezug auf die Studienergebnisse

### 5.2.1 Wirkung auf Ionen-Kanäle

Für das Verständnis von Mechanismen der QT-Intervall Verlängerung ist die Funktion der verschiedenen Ionenkanäle an den Myozyten von entscheidender Bedeutung (Zareba und Lin 2003).

Ein Grund für additive Effekte von QT-Intervall verlängernden Medikamenten könnte eine synergistische Blockade des hERG kodierten Kaliumkanals ( $I_{Kr}$ ) sein. Kongsamut et al. wiesen einen direkten positiven Zusammenhang zwischen dem Medikamentenplasmaspiegel in Bezug auf die hERG Affinität und der Länge des QT-Intervalls nach (Kongsamut et al. 2002). Eine Beteiligung der anderen myozytären Ionenkanäle scheint zusätzlich von Bedeutung zu sein (Taylor 2003). In diesem Rahmen wird auf die so genannte Repolarisationsreserve hingewiesen. Diese geht von verschiedenen für die Repolarisation der Myozyten zuständigen Faktoren aus, welche für das Myokard nach intrinsisch und extrinsisch klassifiziert werden. Es bedarf nicht nur des Ausfalls oder der Störung eines dieser Faktoren, um die Repolarisation der Myozyten nachhaltig zu beeinflussen. Erst wenn die Repolarisationsreserve erschöpft ist, kommt es zu einer Störung der Repolarisationsphase des Herzens. So scheint der langsame Anteil des hERG kodierten Kaliumkanals ( $I_{Ks}$ ) die Repolarisationsreserve für die Repolarisationsphase des Herzens darzustellen. Sollte es zu einem Block vom schnellen Anteil ( $I_{Kr}$ ) kommen wird der langsame Anteil ( $I_{Ks}$ ) aktiviert. Wird der ( $I_{Ks}$ ) dann ebenfalls blockiert, ist die Repolarisationsreserve erschöpft und es kommt zu einer QT-Intervall Verlängerung (Ahmad und Dorian 2007).

Als ein weiterer möglicher Mechanismus, wird eine durch Medikamenteneinwirkung geminderte Expression von Ionen-Kanälen beschrieben. Es wird vermutet, dass bestimmte Medikamente die Bildung von neuen Ionenkanälen behindern, indem sie den Einbau von unreifen noch nicht funktionstüchtigen Ionenkanälen in die Oberflächenmembranen der Myozyten begünstigen. Beschrieben wird dies für Arsen (Frasure-Smith und Lespérance 2005) und Pentamidin (Kurshvey 2005).



---

### 5.2.2 *Metabolisierung der Medikamente und die Rolle des Serumspiegels*

Ein Grund für additive Effekte QT-Zeit prolongierender Medikamente kann die verzögerte Metabolisierung der Medikamente sein. So führt die Kombination von Substanzen, die sich in ihrem Abbau durch bestimmte Zytochrom-Einheiten inhibieren, zu einer Anreicherung des jeweiligen Serumspiegels (de Ponti et al. 2000, Haddad und Anderson 2002, Wysowski et al. 2001). So mussten Honig et al. bei vier von sechs Probanden die Medikamentenkombination von Terfenadin und Ketoconazol abbrechen, da es zu einem signifikanten Anstieg des Terfenadin-Plasmaspiegels und einer Verlängerung der Repolarisationsphase kam (Honig et al. 1993).

Sumic et al. konnte wiederum keinen erhöhten Serumspiegel von Medikamenten bei einer Polytherapie nachweisen. Dennoch ergab sich eine QT-Intervall Verlängerung bei einer Polytherapie (Sumic et al. 2007). Hier könnte es sich um eine Augmentation (Wirkverstärkung) handeln. Dies würde auch mit einer Studie übereinstimmen, bei der die deutlichste QT-Intervall Verlängerung eben nicht bei den Medikamenten mit dem höchstem Serumspiegel auftraten (Sala et al. 2005).

Andere Studien hingegen wiesen einen klaren Zusammenhang zwischen Serumspiegel und verlängertem QT-Intervall nach (Kongsamut et al. 2002, Reilly et al. 2000). Gestützt wird dies durch eine Falldarstellung einer Sertralin-Überdosierung. Der erhöhte Serumspiegel führte zu einer deutliche QT-Intervall Verlängerung. Bereits 4 Tagen nach der Aufnahme und einer vorübergehenden Sistierung des Sertralin, zeigte sich eine rasche Normalisierung des QT-Intervalls. Die Sertralin Medikation wurde in einer therapeutisch wirksamen Dosierung von 100 mg/d wieder aufgenommen und in der Folge traten keine weiteren EKG Veränderungen mehr auf (de Boer et al. 2005). Auch die von Ray et al. beschriebene positive Korrelation der Dosis eines Medikamentes mit dem plötzlichen Herztod stützt diese Vermutung (Ray et al. 2004).

---

### **5.3 Mögliche weitere Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls**

Im Rahmen eines induktiven Ansatzes nahmen wir bekannte und etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren als Kovariaten. Die Korrelationsanalyse, der möglichen Risikofaktoren für eine QTc-Intervall Verlängerung, ergab zusätzlich zu der Anzahl der QT-verlängernden Medikamente eine positive Korrelation für die HF sowie abgeschwächt auch für das weibliche Geschlecht, das Alter, einen Medikamentenabusus und den Raucherstatus. Weitere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren wie Elektrolytverschiebungen und genetische Variationen (Zareba und Lin 2003) konnten aufgrund der zu geringen Fallzahlen oder unzureichender anamnestischer Datenlage nicht berücksichtigt werden.

In unserer Untersuchung wurde im Einklang mit der Literatur ein Zusammenhang mit dem weiblichen Geschlecht und einem im Median längeren QTc-Intervall gefunden (Huffman und Stern 2003, Reilly et al. 2000, Sadanaga et al. 2004b). Männer wiesen jedoch in der vorliegenden Untersuchung, ein häufiger verlängertes QTc-Intervall auf. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Literatur, die hier eine Häufung beim weibliche Geschlecht beschreibt (Reilly et al. 2000). So berichtet Zareba und Lin., dass 70% aller QTc-Intervall Verlängerungen und TdP bei Frauen auftreten würden (Zareba und Lin 2003).

### **5.4 QT-Intervall Verlängerung, die Entwicklung von Tachyarrhythmien und dem plötzlichen Herztod**

Von einer Vielzahl von Autoren wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verlängerung des QT-Intervalls, TdP sowie dem plötzlichem Herztod beschrieben (Darbar et al. 2008, Ray et al. 2001). So wird von einem bis zu dreifach erhöhtem Risiko ausgegangen, an einem plötzlichen Herztod zu versterben, wenn es zu einer QTc-Intervall Verlängerung (bei Männern >450ms und bei Frauen >470ms) kommt (Straus et al. 2006).

Auch bei einer Studie des LQTS kam man zu dem Ergebnis, dass eine Verlängerung des QTc-Intervalls zu einer exponentiellen Steigerung des Arrhythmierisikos führt. Für eine Verlängerung von 10ms beschrieben die Autoren ein um 5% erhöhtes Risiko

---

eine Arrhythmie zu entwickeln (Zareba und Lin 2003).

Diese Tatsache wäre auch eine Erklärung warum Frauen, die zu einem im Schnitt längerem QT-Intervall neigen, ein größeres Risiko für die Entwicklung von TdP zu haben scheinen (Roden 2004, Straus et al. 2005).

## **5.5 Das QT-Intervall und seine Bedeutung im klinischen Alltag**

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen eine Kontrolle des QT-Intervalls insbesondere unter einer Polypharmakotherapie nahe.

Der Wunsch nach einem standardisierten Prozedere mit möglichst präziser Risiko-prädiktion, bei vertretbarem Aufwand, hat seinen Niederschlag in verschiedenen Empfehlungen gefunden (Al-Khatib et al. 2003, Hondeghem 2006, Roden 2004).

Dennoch beruht die Entwicklung von TdP auf einer multifaktoriellen Genese. Das verlängerte QT-Intervall ist nur einer der Faktoren, die auf eine mögliche Gefährdung hinweist TdP zu entwickeln. Es gibt aber zum jetzigen Zeitpunkt keine gesicherte Korrelation zwischen dem Ausmaß der QT-Intervall Verlängerung und dem Risiko für Arrhythmien (Hondeghem 2006).

### *5.5.1 Umgang mit medikamenteninduzierten QT-Intervall Verlängerungen*

Bei den aktuellen Empfehlungen herrscht Konsens, dass bei jedem Patienten unter einer Psychopharmakotherapie ein EKG anzufertigen ist und je nach Länge des QT-Intervalls Kontrollen durchzuführen sind.

Bei Patienten, bei denen im Zuge einer medikamentösen Behandlung das QTc-Intervall über die Cut-off-Grenze hinaus verlängert ist, wird eine Beobachtung vom QTc-Intervall in regelmässigen Abständen empfohlen (Mackin 2008, Zareba und Lin 2003). In der aktuellen Studie haben wir als Cut-off-Werte für ein verlängertes QTc-Intervall bei männlichen Probanden >450ms und bei weiblichen Probanden >460ms gewählt. Diese Werte wurden nach einer Recherche der Literatur zu dem Thema ausgewählt (Chong et al. 2003, Mackin 2008, Reilly et al. 2000, Rettenbacher et al. 2005, Sadanaga et al. 2004B, Sala et al. 2005, Viskin et al. 1998). Neben der Cut-off-Grenze wird ebenfalls eine Beobachtung des QTc-Intervalls bei Änderungen von

---

mehr als 30ms empfohlen. Bei Verlängerungen von mehr als 60ms wird angeraten, das oder die potentiell verursachenden Medikamente abzusetzen. Auch bei einer QTc-Intervall Verlängerung auf mehr als 500ms sollte eine Absetzung der jeweiligen Medikamente erfolgen. Sollte dies Aufgrund der Schwere der Erkrankung und einem Mangel an Alternativpräparaten nicht möglich sein, sollten regelmäßige EKG-Kontrollen erfolgen (Al-Khatib et al. 2003, Mackin 2008, Roden 2004, Zareba und Lin 2003). Bei Patienten mit bereits vorbestehenden kardialen Erkrankungen werden ebenfalls regelmässige EKG-Kontrollen empfohlen (Køber et al. 2000, Mackin 2008).

#### *5.5.2 Zeitpunkt der ersten EKG-Ableitung und Berechnung des QTc-Intervalls*

Idealerweise sollte bei jedem Patienten direkt nach der Aufnahme und einer Indikation für eine mögliche medikamentöse Therapie ein EKG erfolgen. Zur besseren Vergleichbarkeit und zur Definition von Standards ist es wichtig, dass eine einheitliche Formel zur Berechnung des QTc-Intervalls genutzt wird. Die Bazett-Formel wurde in dieser Studie ausgewählt, da es die im klinischen Alltag gängigste ist. Jedoch steht sie in der Kritik, da sie bei einer hohen HF das QTc-Intervall überschätzt und bei einer niedrigen HF dieselbe unterschätzt (Haddad und Anderson 2002).

### **5.6 Weitere EKG basierte Risikoprädiktoren**

Neben der QT-Intervall Verlängerung werden aktuell mehrere Möglichkeiten für eine genauere Risikoprädiktion für TdP im EKG diskutiert.

Alternativ wird die QT-Dispersion (QTD) kontrovers diskutiert (de Bruyne et al. 1998, Reilly et al. 2000). Zwar stellt eine erhöhte QTD einen unabhängigen Risikofaktor für kardiale Mortalität bei älteren Menschen dar (de Bruyne et al. 1998), es konnte aber noch kein Zusammenhang der QTD mit einer antipsychotischen Therapie oder anderen in der Psychiatrie benutzen Medikamenten gefunden werden (Reilly et al. 2000).

Ein weiterer Ansatz ist eine Beurteilung der T-Welle im EKG. Die T-Welle wird durch eine abnormale Repolarisation unspezifisch verändert. Daraus könnte sich möglicherweise eine spezifische Veränderung für Psychopharmaka ergeben, die in

---

prospektiven Studien evaluiert werden müsste. Es gibt bislang keine Studien, die signifikante Veränderungen der T-Welle bei Psychopharmaka nachweisen konnten (Reilly et al. 2000). Einen Ansatzpunkt könnte jedoch das LQTS darstellen, bei dem eine veränderte T-Wellenmorphologie nachgewiesen werden konnte (Zareba 2007).

Eine weitere Möglichkeit, ist die Erstellung von Normwerten oder unterschiedlicher Cut-off-Werte des QTc-Intervalls für die jeweilige HF um der frequenzabhängigen QTc-Intervall Veränderung Rechnung zu tragen (Sadanaga et al. 2004b).

Ein weiterer vielversprechender Ansatz von Chan et al. ist die Erstellung eines Nomogramms von QT-Intervall und HF. Diesem wird eine bessere prognostische Leistung als dem QTc-Intervall für die Entstehung von TdP zugeschrieben (Chan et al. 2007). Sollten diese Ergebnisse durch weitere Studien gestützt und bestätigt werden, wäre es ein deutlich vereinfachtes Verfahren, das zusätzlich weniger störanfällig wäre, da nur noch ein Wert manuell bestimmt werden müsste.

---

## **6. Kritik und Limitationen der Studie**

Das von uns gewählte Setting, die Probanden aus dem klinischen Alltag auszuwählen, führte dazu, dass die Probanden selten über einen längeren Zeitraum eine stabile Medikation erhielten, wie dies in anderen Studien zu dem Thema der Polypharmakotherapie der Fall war (Charbit et al. 2008, Sumic 2007).

Weiterhin erhielten die Patienten zum Teil zusätzliche Medikationen, bei denen ein Effekt auf das QT-Intervall bekannt war. Bei diesen besteht aber theoretisch die Möglichkeit, dass sie die Metabolisierung der potenziell QT verlängernden Medikamente stören könnten (de Ponti et al. 2000, Glassman und Bigger 2001, Haddad und Anderson 2002). Aufgrund nicht ausreichender Verteilung von gleichen Medikamentenkombinationen im Gesamten wurde dieser Faktor in der Analyse nicht berücksichtigt. Dadurch konnten die Effekte einzelner Substanzen nicht isoliert betrachtet und gegenübergestellt werden. Für diesen Vergleich wäre eine deutlich höhere Gesamtstichprobe notwendig gewesen.

Das große Altersspektrum von 18-74 Jahre der Studienpopulation trägt zur großen Varianz der QT-Intervalle bei, da es einen Zusammenhang des Alters und der Verlängerung des QT-Intervalls gibt (Benoit et al. 2005). Auch hier wäre eine größere Stichprobe notwendig gewesen, um eine Altersstratifizierung zu ermöglichen.

---

## 7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel zu untersuchen inwiefern sich eine Polypharmakotherapie, im Vergleich zu den Effekten einzelner Substanzen, nachteilig auf das QT-Intervall auswirkt. Im Einzelnen wurden folgende Hypothesen auf ihre Aussage überprüft.

- 1. Eine Polypharmakotherapie mit bekannten QT-Intervall verlängernden Medikamenten erhöht im klinischen Alltag die Wahrscheinlichkeit für ein verlängertes QT-Intervall.*
- 2. Die Anzahl der eingesetzten beeinflussenden Medikamente korreliert positiv mit der Länge des QT-Intervalls.*
- 3. Zwischen der weiblichen und männlichen Patientengruppe gibt es statistisch signifikante Unterschiede sowohl in der Länge der QT-Intervalle als auch bei der Anzahl der verlängerten QT-Intervalle (Frauen > Männer).*
- 4. Die aus der Literatur bekannten Risikofaktoren korrelieren positiv mit der Länge des QT-Intervall.*

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden Patientendaten (n=200) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München aus den Jahren 2004 und 2005 ausgewertet. Das Kollektiv bestand zu 58% (n=116) aus Frauen und zu 42% (n=84) aus Männern, mit einem Durchschnittsalter von  $43 \pm 15$  Jahren. Insgesamt wurden aus 276 EKG-Ableitungen die QTc-Intervalle berechnet.

Zur anschliessenden Auswertung wurden daraus 200 EKG-Ableitungen, mit dem jeweils längsten QTc-Intervall pro Patient, ausgewählt. Anschliessend wurde eine Korrelationsanalyse in Bezug auf die Länge des QTc-Intervalls und die Anzahl der erhaltenen QT-Intervall beeinflussenden Medikamente unter Berücksichtigung von bekannten Kovariaten durchgeführt. Das Kollektiv wurde anhand der QT-Intervall beeinflussenden Medikamente in drei Gruppen unterteilt, die 1. erhielt kein Medikament, die 2. zwei und die 3. mehr als zwei Medikamente die das QT-Intervall potentiell verlängern.

In dem statistischen Vergleich der drei Patientengruppen konnte nur ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit keinem Medikament und der beiden mit

---

Medikamenten festgestellt werden ( $p=0,009$ ). Für den anschliessenden Vergleich der drei Medikamentengruppen konnte nur grafisch eine Erhöhung des QTc-Intervalls mit zunehmender Medikamentenanzahl dargestellt werden. So betrug der Mittelwert der Gruppe ohne Risikomedikamente  $415 \pm 24\text{ms}$ , in der zweiten Gruppe mit einem Risikomedikament  $424 \pm 23\text{ms}$  und in der dritten Gruppe  $428 \pm 22\text{ms}$ . Ebenso zeigte sich nahezu eine Verdopplung der verlängerten QTc-Intervalle in den einzelnen Gruppen (1. Gruppe 3,8%; 2. Gruppe 8,9% und 3. Gruppe 16,1% verlängerte QTc-Intervalle). Die statistische Auswertung ergab ein durchschnittliches QTc-Intervall des Gesamtkollektivs von  $421 \pm 24\text{ms}$  und entsprach einer Normalverteilung. Bei den Frauen betrug der Mittelwert  $426 \pm 22\text{ms}$  und bei den Männern  $415 \pm 25\text{ms}$ .

Die Unterteilung der QTc Intervalle (Cut-off:  $>450\text{ms}$  Männer;  $>460\text{ms}$  Frauen) ergab für 92% ( $n=184$ ) ein normales QTc-Intervall mit einem Median von  $418\text{ms} \pm 8\text{ms}$  und für 8% ( $n=16$ ) ein verlängertes QTc-Intervall mit einem Median von  $463\text{ms} \pm 8\text{ms}$ .

Von der Gruppe mit dem verlängerten QTc-Intervall waren jeweils 50% ( $n=8$ ) Frauen mit einem Median von  $468\text{ms} \pm 4\text{ms}$  und 50% ( $n=8$ ) Männer mit einem Median von  $458 \pm 9\text{ms}$ . Der Vergleich der Mittelwerte der beiden Gruppen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,003$ ).

Die Korrelationsanalyse der einzelnen Risikofaktoren ergab eine positive Korrelation ( $p<0,05$ ) für Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Medikamentenmissbrauch/-abhängigkeit, Verordnung von einem oder mehrere QT-Intervall beeinflussende Medikamente und Herzfrequenz. Die gezeigten Korrelationen stimmten mit denen in der Literatur beschriebenen überein. Eine Ausnahme stellte jedoch der Vergleich zwischen Männern und Frauen dar, so konnte zwar ein signifikant längeres QTc-Intervall bei Frauen dargestellt werden, jedoch waren die Anzahl der verlängerten QTc-Intervalle nicht wie erwartet verteilt (Frauen  $>$  Männer).

Aufgrund zu geringer Fallzahlen konnte jedoch keine klare Aussage getroffen werden, ob es einen additiven Effekt bei einer Kombination von bekannten QT-Intervall beeinflussenden Medikamenten auf das QT-Intervall gibt.



---

## Literaturverzeichnis

Ahmad K., Dorian P., Drug-induced QT prolongation and proarrhythmia: Inevitable link?, *Europace* ;4 (2007)(iv16-iv22, doi:10.1093/europace/eum167) Stand: 07.06.2012

Al-Khatib SM., Allen LaPointe NM., Kramer JM., Califf RM., What clinicians should know about the QT interval., *JAMA* ;289 (2003)2120-2127

Benoit SR., Mendelsohn AB., Nourjah P., Staffa JA., Graham DJ., Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third national health and nutrition examination survey., *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*;12 (2005)363-368

Berkman LF., Blumenthal J., Burg M., Carney RM., Catellier D., Cowan MJ., Czajkowski SM., DeBusk R., Hosking J., Jaffe A., Kaufmann PG., Mitchell P., Norman J., Powell LH., Raczynski JM., Schneiderman N.; Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICHD)., Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD) randomized trial., *JAMA* ;289 (2003)3106-3116

Birkhofer A., Schmidt G., Förstl H., Herz und Hirn: Die Auswirkungen psychischer Erkrankungen und ihre Therapie auf die Herzfrequenzvariabilität., *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*;73 (2005)192-205

Chan A., Isbister GK., Kirkpatrick CMJ., Dufful SB., Drug induced QT prolongation and Torsade de Pointes: Evaluation of a QT nomogram., *Q. J. Med.*;100 (2007)609-615

Charbit B., Alvarez JC., Dasque E., Abe E., Démolis JL., Funck-Brentano C., Droperidol and Ondansetron-induced QT interval prolongation: A clinical drug interaction study., *Anaesthesiology* ; (2008)206-212

Chong SA., Mythily, Lum A., Goh HY., Chan YH., Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia., *Hum. Psychopharmacol.*;109 (2003)647-649

Curkendall SM., Mo J., Glasser D., Rose Stang M., Jones JK., Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada., *J. Clin. Psychiatry*;65 (2004)715-720

Darbar D., Kimborough J., Jawaid A., McCray R., Ritchie MD., Roden DM., Persistent atrial fibrillation is associated with reduced risk of Torsades de Pointes in patients with drug-induced Long QT Syndrome., *J. Am. Coll. Cardiol.*;51 (2008)836-842

---

de Boer RA., van Dijk TH., Holman ND., van Melle JP, QT interval prolongation after Sertraline overdose: A case report., BMC Emerg. Med.;5 (2005), ([www.biomedcentral.com/1471-227X/5/5](http://www.biomedcentral.com/1471-227X/5/5)) Stand: 07.06.2012

de Bruyne MC., Hoes AW., Kors JA., Hofman A., van Bommel JH., Grobbee DE., QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly., Circulation ;97 (1998)467-472

de Ponti F., Poluzzi E., Montanaro N., QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: Lessons to be learned from recent experiences., Eur. J. Clin. Pharmacol.;56 (2000)1-18

Dessertenne F., La Tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés Variables., Arch. Mal. Coeur. Vaiss.;59 (1966)263-272

Drolet B., Vincent F., Rail J., Chahine M., Deschênes D., Nadeau S., Khalifa M., Hamelin BA., Turgeon J., Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current., J. Pharmacol. Exp. Ther.;288 (1999)1261-1268

Elming H., Sonne H., Lublin HKF., The importance of the QT interval: A review of the literature., Acta Psychiatr. Scand.;107 (2003)96-101

Ficker E., Kuryshev YA., Dennis AT., Obejero-Paz C., Wang L., Hawryluk P., Wible BA., Brown AM., Mechanisms of arsenic-induced prolongation of cardiac repolarization., Mol. Pharmacol.;66 (2004)33-44

Frasure-Smith N., Lespérance F., Reflections on depression as a cardiac risk factor., Psychosom. Med.;67 (2005)19-25

Frasure-Smith N., Lespérance F., Depression - a cardiac risk factor in search of a treatment, JAMA ;289 (2003)3171-3173

Glassman AH., Bigger JT. Jr., Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, Torsade de Pointes and sudden death., Am. J. Psychiat.;158 (2001)1174-1178

Haddad PM., Anderson IM., Antipsychotic-related QTc prolongation, Torsade de Pointes and sudden death., Drugs ;62 (2002)1649-1671

Hatta K., Takahashi T., Nakamura H., Yamashiro H., Yonezawa Y, Prolonged QT interval in acute psychotic patients., Psychiatry Res.;49 (2000)279-285

Hein L., Aktionspotenzial von Herzmuskelzellen und EKG., 2009, (<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=29235>) Stand: 07.06.2012

---

Hnatkova K., Smetana P., Toman O., Bauer A., Schmidt G., Malik M., Systematic comparisons of electrocardiographic morphology increase the precision of QT interval measurement., *Pacing Clin. Electrophysiol.*;32 (2009)119-130

Hondeghem LM., Thorough QT/QTc not thorough: Removes torsadogenic predictors from the T-wave, incriminates safe drugs, and misses profibrillatory drugs., *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*;17 (2006)337-340

Honig PK., Wortham DC., Zamani K., Conner DP., Mullin JC., Cantilena LR., Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences., *JAMA* ;269 (1993)1513-1518

Huffman JC., Stern TA., QTc prolongation and the use of antipsychotics: A case discussion., *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* ;5 (2003)278-281

Kelly HG., Fay JE., Lavery SG., Thioridazine hydrochloride (Mellaril): Its effects on the electrocardiogram and a report on two fatalities with electrocardiographic abnormalities., *Can. Med. Assoc. J.*;89 (1963)546-554

Køber L., Bloch Thompson PE., Møller M., Torp-Pedersen C., Carlsen J., Sandøe E, Egstrup K., Agner E., Videbaek J., Marchant B., Camm AJ.; Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group., Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left ventricular dysfunction: A randomised trial., *Lancet* ;356 (2000)2052-2058

Kongsamut S., Kang J., Chen XL., Roehr J., Rampe D., A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*;450 (2002)37-41

Kurshvey YA., Ficker E., Wang L., Hawryluk P., Dennis AT., Wible BA., Brown AM., Kang J., Chen XL., Sawamura K., Reynolds W., Rampe D., Pentamidine-induced long QT syndrome and block of HERG trafficking., *J. Pharmacol. Exp.Ther.*;312 (2005)316-323

Lançon C., Toumi M., Sapin C., Hansen K., The sertindole safety survey: a retrospective analysis under a named patient use program in Europe., *BMC Psychiatry* ;57 (2008)

Luo S., Michler K., Johnston P., Macfarlane PW., A comparison of commonly used QT correction formulae: The effect of heart rate on the QTc of normal ECG's., *J. Electrocardiol.*;37 (2004)81-90

Mackin P., Cardiac side effects of psychiatric drugs., *Hum. Psychopharmacol.*;23 (2008)3-14

Malik M., Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation., *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*;12 (2001)411-420

---

Priori SG., Aliot E., Blømstrom-Lundqvist C., Bossaert L., Breithardt G., Brugada P., Camm JA., Cappato R., Cobbe SM., Di MC., Maron BJ., McKenna WJ., Pedersen AK., Ravens U., Schwartz PJ., Trusz-Gluza M., Vardas P., Wellens HJ., Zipes DP., Task force on sudden cardiac death, European Society of Cardiology., *Eur. Heart J.*;22 (2001)1374-1450

Ray WA., Meredith S., Thapa PB., Meador KG., Hall K., Murray KT., Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death., *Arch. Gen. Psychiatry* ;58 (2001)1161-1167

Ray WA., Meredith S., Thapa PB., Hall K., Murray KT, Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death., *Clin. Pharmacol. Ther.*;75 (2004)234-241

Reilly JG., Ayis SA., Ferrier IN., Jones SJ., Thomas SH., QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients., *Lancet* ;355 (2000)1048-1052

Rettenbacher MA., Eder-Ischia U., Bader A., Edlinger M., Hofer A., Hummer M., Kemmler G., Weiss EM., Hochleitner M., Fleischhacker WW., QTc variability in schizophrenia patients treated with antipsychotics and healthy controls., *J. Clin. Psychopharmacol.*;25 (2005)206-210

Roden DM., Drug-induced prolongation of the QT interval., *N. Engl. J. Med.*;350 (2004)1013-1022

Roden DM., Kannankeril P., Darbar D., On the relationship among QT interval, atrial fibrillation, and Torsade de Pointes., *Europace* ;9 (2007) (iv1-4, doi:10.1093/europace/eum165) Stand: 07.06.2012

Rostock KJ., *Der plötzliche Herztod: Risikofaktoren und Prophylaxe: Definition des plötzlichen Herztodes*, Chapman & Hall, Weinheim (D), 1995

Sadanaga T., Sudanaga F., Yao H., Fujishima M., Abnormal QT prolongation and psychotropic drug therapy in psychiatric patients: Significance of bradycardia dependent QT prolongation., *J. Electrocardiol.*;37 (2004a)267-273

Sadanaga T., Sudanaga F., Yao H., Fujishima M., Heart rate dependent modification of the QTc cut-off values can improve accurate evaluation of QT prolongation., *Am. J. Cardiol.*;93 (2004b)772-775

Sala M., Vicentini A., Brambilla P., Montomoli C., Jogia JR., Caverzasi E., Bonzano A., Piccinelli M., Barale F., De Ferrari GM., QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy., *Ann. Gen. Psychiatry*;4 (2005), ([www.annals-general-psychiatry.com/content/4/1/1](http://www.annals-general-psychiatry.com/content/4/1/1)) Stand: 07.06.2012

Straus S., Bleumink GS., Dieleman JP., van der Lei J., 't Jong GW., Kingma JH., Sturkenboom MC., Stricker BH., Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death., *Arch. Intern. Med.*;164 (2004)1293-1297

---

Straus S., Kors JA., de Bruin ML., van der Hoof CS., Hofman A., Heeringa J., Deckers JW., Kingma JH., Sturkenboom MC., Stricker BH., Witteman JC., Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults., *J. Am. Coll. Cardiol.*;47 (2006)362-367

Straus S., Sturkenboom M., Bleumink GS., Dieleman JP., van der Lei J., de Graeff PA., Kingma JH., Stricker BH., Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death., *Eur. Heart J.*;26 (2005)2007-2012

Sumic JC., Baric V., Bilic P., Herceg M., Sisek-Sprem M., Jukić V., QTc and psychopharmacs: Are there any differences between monotherapy and polytherapy?, *Ann. Gen. Psychiatry*.;6 (2007),(www.annals-general-psychiatry.-com/content/6/1/13) Stand: 07.06.2012

Taylor DM., Antipsychotics and QT prolongation., *Acta Psychiatr. Scand.*;107 (2003)85-95

Victor W., Vieweg R., New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation., *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* ;5 (2003)205-215

Viskin S., Belhassen B., Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: Classification, differential diagnosis, and implications for therapy., *Prog. Cardiovasc. Dis.*;41 (1998)71-34

Wysowski DK., Corken A., Gallo-Torres H., Talarico L., Rodriguez EM., Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions., *Am. J. Gastroenterol.*;96 (2001)1698-1703

Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.; INTERHEART Study Investigators, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study., *Lancet* ;364 (2004)937-952

Zarate CA., Sudden cardiac death and antipsychotic drugs (do we know enough?)., *Arch. Gen. Psychiatry* ;58 (2001)1168-1171

Zareba W., Drug induced QT prolongation., *Cardiol. J.*;14 (2007)523-533

Zareba W., Lin DA., Antipsychotic drugs and QT interval prolongation., *Psychiatr. Q.*;74 (2003)291-306

Zareba W., Moss AJ., Schwartz PJ., Vincent GM., Robinson JL., Priori SG., Benhorin J., Locati EH., Towbin JA., Keating MT., Lehmann MH., Hall WJ., Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT syndrome registry research group., *N. Engl. J. Med.*;339 (1998)960-965

---

Zywietz C., Borovsky D., Götsch G., Joseph G., Methodology of ECG interpretation in the Hannover program., Methods Inf. Med.;29 (1990)375-385

o.V. EKG; [www.davita.de/mobiles-ekg.html](http://www.davita.de/mobiles-ekg.html) Stand 07.06.2012

o.V. Torsade de Pointes; Journal für Kardiologie;10 (2003)449

o.V. ArizonaCERT List; [www.arizonacert.org](http://www.arizonacert.org) Stand 27.05.2007