

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Neumann)

**Haloperidol induziert Torsade de Pointes in jungen und alten Kaninchenherzen,
eine Mapping-Studie an der Langendorff-Apparatur**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Franziska Christel Perlitz
geboren am 14. April 1977 in Blankenburg/Harz

Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan Dhein, Herzzentrum Leipzig

Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Dhein, Herzzentrum Leipzig

Prof. Dr. med. Joachim Neumann, MLU Halle

Prof. Dr. med. Dietrich Pfeiffer, Universitätsklinikum Leipzig

eröffnet am: 05.08.2010 verteidigt am: 17.02.2011

Für meine Mama

Referat

Torsade de Pointes Arrhythmien sind eine schwerwiegende Nebenwirkung vieler Medikamente, auch jener primär nicht herzwirksamer Medikamente. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine experimentelle Studie an der Langendorff-Apparatur. Ein Ziel war, ein in vitro Modell zur Testung von Medikamenten und ihres Torsade de Pointes-induzierenden Risikos zu etablieren. Im Speziellen wurde die proarrhythmogene Wirkung von Haloperidol mit der bereits besser bekannten Wirkung von Dofetilide verglichen. Die Untersuchungen wurden an jungen und alten weiblichen Kaninchenherzen durchgeführt. Die isolierten, spontan schlagenden Herzen wurden entsprechend der Langendorff-Technik perfundiert, weitere typische Risikofaktoren wurden in Form von niedrigen Kalium- (2,5mM) und Magnesiumkonzentrationen (0,5mM) und Bradykardie umgesetzt. Nach Anschluss des 256-Kanal-Mappings wurden Haloperidol und Dofetilide in aufsteigenden supratherapeutischen Dosierungen appliziert. Nach Auswertung der monophasischen Aktionspotentiale und Visualisierung via Isochrone konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Entstehung, Unterhaltung und Selbsttermination von Torsade de Pointes unter Dofetilide und unter Haloperidol den gleichen Mechanismen folgen. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede der Haloperidolwirkung zwischen alten und jungen Herzen.

Das Mapping-Verfahren am Langendorffherzen zeigt eine gute Eignung zur Quantifizierung eines vermuteten oder zu erwartenden proarrhythmischen Potentials von Medikamenten bei Markteinführung. Mit einer geringen Versuchsanzahl ($n < 10$) kann das Risiko mit supratherapeutischen Dosen stratifiziert und im Anschluss entsprechend auf therapeutische Konzentrationen extrapoliert werden.

Perlitz, Franziska Christel: Haloperidol induziert Torsade de Pointes in jungen und alten Kaninchenherzen, eine Mapping-Studie an der Langendorff-Apparatur.

Halle (Saale), Martin-Luther-Universität, Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2010

1	 EINLEITUNG	1
1.1	Einleitende Vorbemerkung	1
1.2	Zielstellung	4
2	 MATERIAL UND METHODEN	6
2.1	Messprinzip und Versuchsaufbau	6
2.1.1	Versuchsapparatur	6
2.1.2	Messprinzip	7
2.1.3	Mapping-System HAL 4	7
2.2	Parametrierung	9
2.2.1	Elektrophysiologische Parameter	9
2.2.2	Funktionelle Parameter	12
2.3	Versuchsdurchführung	13
2.3.1	Vorbereitung	13
2.3.2	Herzpräparation nach Langendorff	13
2.3.3	Anschluss an das Mapping-System	14
2.3.4	Versuchsablauf und Dokumentation	14
2.4	Versuchsserien	15
2.4.1	Versuchsreihe mit Dofetilide	15
2.4.2	Versuchsreihen mit Haloperidol	15
2.5	Versuchstiere	16
2.6	Lösungen und Substanzen	16
2.6.1	Perfusionsmedium und Begasung	16
2.6.2	Substanzen	16
2.7	Statistik	17
3	 ERGEBNISSE	18
3.1	Veränderungen der Parameter während identischer Versuchsbedingungen	18
3.1.1	Linksventrikulärer Druck (LVP)	18
3.1.2	Herzfrequenz	18
3.1.3	Leistung der Herzen (PRP)	19
3.1.4	Koronarer Fluss (CF und relativer CF)	19
3.1.5	PQ-Intervall	20
3.1.6	QRS-Komplex	21
3.1.7	ST-Elevation	21
3.1.8	Activation-recovery-interval (ARI gesamt und Δ -ARI)	22
3.1.9	Totale Aktivierungszeit (TAT)	22
3.1.10	ARI-Dispersion	23

3.1.11	Vektorfeldähnlichkeit (VEC)	23
3.1.12	Break-trough-points (BTP)	24
3.1.13	QTc-Intervall	24
3.1.14	Zusammenfassung der Ergebnisse der identischen Versuchsbedingungen alter und junger Herzen vor Testsubstanzgabe	24
3.2	Haloperidol im Vergleich zu Dofetilide	25
3.2.1	Linksventrikulärer Druck (LVP)	25
3.2.2	Herzfrequenz	26
3.2.3	Leistung der Herzen (PRP)	27
3.2.4	Koronarer Fluss (CF und relativer CF)	28
3.2.5	PQ-Intervall	29
3.2.6	QRS-Komplex	30
3.2.7	ST-Elevation	30
3.2.8	Activation-recovery-interval (ARI gesamt und Δ -ARI)	31
3.2.9	Totale Aktivierungszeit (TAT)	33
3.2.10	ARI-Dispersion	34
3.2.11	Vektorfeldähnlichkeit (VEC)	34
3.2.12	Break-trough-points (BTP)	35
3.2.13	QTc-Intervall	36
3.2.14	Arrhythmien	36
3.2.15	Zusammenschau der konzentrationsabhängigen Veränderungen elektrophysiologischer Parameter unter Haloperidol und Dofetilide	37
3.3	Kardiale Wirkung von Haloperidol am alten und jungen Herzen	38
3.3.1	Linksventrikulärer Druck (LVP)	38
3.3.2	Herzfrequenz	39
3.3.3	Leistung der Herzen (PRP)	40
3.3.4	Koronarer Fluss (CF und relativer CF)	40
3.3.5	PQ-Intervall	42
3.3.6	QRS-Komplex	42
3.3.7	ST-Elevation	43
3.3.8	Activation-recovery-interval (ARI und Δ -ARI)	43
3.3.9	Totale Aktivierungszeit (TAT)	45
3.3.10	ARI-Dispersion	46
3.3.11	Vektorfeldähnlichkeit (VEC)	47
3.3.12	Break-trough-points (BTP)	48
3.3.13	QTc-Intervall	48
3.3.14	Arrhythmien	49

3.3.15	Zusammenfassung der Wirkung von Haloperidol am jungen und alten Kaninchenherzen	50
3.4	Torsade de Pointes	51
3.4.1	Verlauf einer Torsade de Pointes	51
3.4.2	Torsade de Pointes Entstehung an einem konkreten Beispiel (beim jungen Herzen unter 0,2µM Haloperidol)	53
4	DISKUSSION	57
4.1	Methodische Aspekte	57
4.2	Risikofaktoren	60
4.3	Elektrophysiologische Grundlage der Herzaktion	61
4.4	Dofetilide	64
4.5	Haloperidol	65
4.6	Vergleich der Wirkung von Dofetilide mit Haloperidol	66
4.7	Afterdepolarisation, Dispersion der Repolarisation und Re-entry	66
4.8	Vergleich der TdP-auslösenden Haloperidolwirkung an alten und jungen Herzen	68
4.9	Klinische Eignung des Langendorffmodells als TdP-Modell zur Risikoabschätzung für Medikamente	69
5	ZUSAMMENFASSUNG	70
6	LITERATURVERZEICHNIS	71
7	THESEN	79

Verzeichnis der Abkürzungen

ACT	Aktivierungszeit, engl. activation-time
ARI	activation-recovery-interval
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BCL	basale Zykluslänge, engl. basal cycle length
Bpm	Herzfrequenz, engl. beats per minute
BTP	Erregungsursprungspunkt, engl. break-through-point
CF	koronarer Fluss
HERG	spannungsaktivierter, einwärtsgerichteter Kaliumkanal, I_{Kr} , engl. human ether-a-go-go related gene
HF	Herzfrequenz
IE	internationale Einheit
l	Liter
LQTS	long QT-Syndrom
LVP	linksventrikulärer Druck
mV	Milli-Volt
MW	Mittelwert
NCD	non cardiac drugs
PRP	pressure rate product
SD	Standardabweichung, engl. standard deviation
SEM	Standardfehler, engl. standard error of the mean
TAT	Gesamterregungszeit, engl. total activation time
TdP	Torsade de Pointes

1 Einleitung

1.1 Einleitende Vorbemerkung

DESSERTENNE beschrieb 1966 eine spezifische Form der polymorphen ventrikulären Tachykardie, welche er Torsade de Pointes (TdP) nannte. Gekennzeichnet ist diese Herzrhythmusstörung durch den stetigen Wechsel der elektrischen Polarität und der Amplitude des QRS-Komplexes, so dass es scheint, als tanze die Spitze des QRS-Komplexes um die isoelektrische Linie. Die Bezeichnung Torsade de Pointes, übersetzt: „Verdrehen um den Punkt“, beschreibt die Morphologie des Elektrokardiogramms (Spitzenumkehrtachykardie). Der Autor unternahm keinen Versuch, die Mechanismen zu erklären, welche der TdP zugrunde liegen. Bis vor einigen Jahren existierten lediglich Mutmaßungen über die Pathophysiologie dieser Arrhythmie.

Die Klinik der Torsade de Pointes ist sehr vielfältig. TdP-Anfälle unterscheiden sich in Häufigkeit, Dauer und Schweregrad. Bei manchen Patienten wird die Diagnose anhand eines Langzeit-EKG gestellt, da die Arrhythmie keine Symptome zeigt, während bei anderen Patienten Synkopen und in schwerwiegenden Fällen der plötzliche Herztod auftreten können. Bei einer anhaltenden TdP-Tachykardie hat eine Kardioversion zu erfolgen. Therapeutisch wird zur Membranstabilisierung Kalium und Magnesium bis zum Erreichen hochnormaler Werte substituiert (Normwerte im Blut: Kalium 3,6-5,5 mmol/l und Magnesium 0,7-1,1 mmol/l).

Das Auftreten von Torsade de Pointes ist eng verknüpft mit passageren oder permanenten Verlängerungen der QT-Zeit. In der Zwischenzeit wurde herausgefunden, dass diverse Konditionen zu einer veränderten oder verlängerten Repolarisation führen können, welche wiederum mit Torsade de Pointes assoziiert werden. Im Wesentlichen werden TdP durch ein entweder angeborenes oder erworbenes langes QT-Syndrom (LQTS) verursacht. In den vergangenen Jahren bestand erneut ein beachtliches Interesse an der Diagnose und dem Verständnis von ventrikulärer Repolarisation und TdP. Hierfür gibt es einige Gründe:

Zum einen hat die bessere Kenntnis der Ionenkanäle des Herzens deren Rolle bei der Repolarisation aufgezeigt und somit den pathophysiologischen Mechanismus des LQTS verdeutlicht; zum anderen wurden mittels moderner Molekulartechniken Mutationen in Genen entdeckt, welche für Ionenkanäle des Herzens kodieren und deren Mutation ein langes QT-Syndrom verursacht. Das bereits 1957 erstmals von JERVELL und LANGE-NIELSON beschriebene Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt und geht mit Taubheit einher (Jervell-Lange-Nielson-Syndrom). 1963 und 1964 wurde von ROMANO und WARD das nach ihnen benannte Romano-Ward-Syndrom beschrieben, welches autosomal-dominant vererbt wird und zu typischen elektrokardiographischen

Veränderungen und dem gehäuftem Auftreten von Synkopen führt (KARHUNEN et al. 1970, HAVERKAMP et al. 1999). Dennoch sind in über 50% der Fälle die genetischen Defekte immer noch unbekannt.

Es hat sich herausgestellt, dass Medikamente, welche die Repolarisation beeinflussen, zugleich eine zunehmende Neigung zur Entwicklung von TdP-Arrhythmien aufweisen. Der überwiegende Anteil der Medikamente, die ursprünglich bekannt waren, das QT-Intervall zu verlängern, waren Antiarrhythmika, allen voran Chinidin (SELZER und WRAY 1964). Darüber hinaus gibt es einen beträchtlichen Enthusiasmus bezüglich der Entwicklung und der Nutzung von Antiarrhythmika der Klasse III, welche die Repolarisation und die kardiale Refraktion verlängern, und somit selbst TdP auslösen (FABER et al. 1994, VAN GELDER et al. 1998). Dofetilide ist ein neueres Klasse-III-Antiarrhythmikum (wie Sotalol und Amiodaron), welches selektiv I_{Kr} -Kaliumkanäle blockiert (GWILT et al. 1991, CARMELIET 1992), die Refraktärzeit verlängert und zu einer Dosis-abhängigen QTc-Verlängerung führt (LE COZ et al. 1995, THAM et al. 1993).

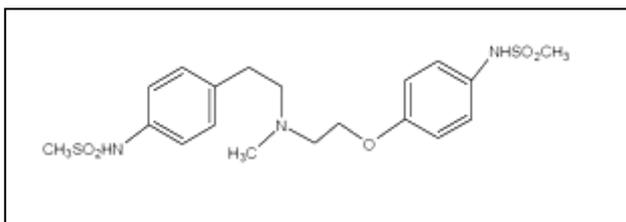


Abbildung 1: Chemische Struktur von Dofetilide

Schlussendlich wurde eine zunehmende Anzahl an Medikamenten festgestellt, die wie die Antiarrhythmika der Klasse III die Repolarisation verlängern und gelegentlich Torsade de Pointes verursachen, jedoch keine Herz-wirksamen Medikamente (non-cardiac drugs, NCD) sind (PRIORI 1998). In einer Studie in Großbritannien und Italien über das pro-arrhythmogene Potential in Form von QT-Verlängerung, TdP-Risiko, ventrikulärer Tachykardie nicht kardiologischer Medikamente wiesen 2% der verschreibungspflichtigen Medikamente dieses auf (DE PONTI et al. 2000). Diese Untersuchung verdeutlicht die schwerwiegende Problematik, die von Medikamenten induzierten Arrhythmien ausgeht. TdP-Arrhythmien werden in mehr als 70% der Fälle durch Pharmaka ausgelöst. Obwohl TdP vorzugsweise kurz nach Therapiebeginn auftreten, können sie sich auch erst während einer Langzeittherapie entwickeln. Dieses spätere Auftreten der TdP ist häufig verbunden mit Dosisänderungen oder der Wiedereinnahme des arrhythmogenen Medikamentes nach kurzzeitiger Unterbrechung. Bedenklich ist und bleibt jedoch der Zeitraum, der zwischen Markteinführung dieser Medikamente bis zur Erkenntnis ihrer Assoziation mit QT-Verlängerung und/oder Torsade de Pointes liegt.

Tabelle 1: Arzneimittel, für welche QT-Prolongation und Torsade de Pointes-Entstehung dokumentiert wurden

Arzneimittelklasse	Beispiele
Klasse I-Antiarrhythmika	Chinidin, Ajmalin, Procainamid
Klasse III-Antiarrhythmika	Sotalol, Amiodaron, Dofetilide
H1-Antihistaminika	Terfenadin
Neuroleptika	Sertindol, Droperidol, Haloperidol
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva
Antibiotika	Makrolide, Fluorchinolone, Cotrimoxazol
Antimalariamittel	Chinin, Mefloquin
Cholesterinsenker	Probucol
Chemotherapeutika	Tamoxifen, Pentamidin
Immunsuppressiva	Takrolimus

Zahlreiche Arzneimittelklassen aus den unterschiedlichsten Indikationsgebieten weisen ein Risiko für die Entstehung von Torsade de Pointes auf (Tabelle 1), unter diesen auch Antipsychotika. Aufgrund dessen wurde bereits vor Jahren Sertindol vom Markt genommen. Haloperidol ist ein stark antipsychotisch wirkendes Neuroleptikum, welches häufig im intensivmedizinischen Bereich wahnhaft-erregten Patienten appliziert wird. Haloperidol führt zu QT-Verlängerung und Torsade de Pointes (METZGER und FREEDMAN 1993, AUNSHOULT 1989, WITCHELL et al. 2003), besonders wenn weitere Risikofaktoren vorliegen (JUSTO et al. 2005). Bedenklich ist die Tatsache, dass Haloperidol wegen relativ harmloser Indikation einer großen Bevölkerungsgruppe verordnet wird und diese potentiell gefährdet.

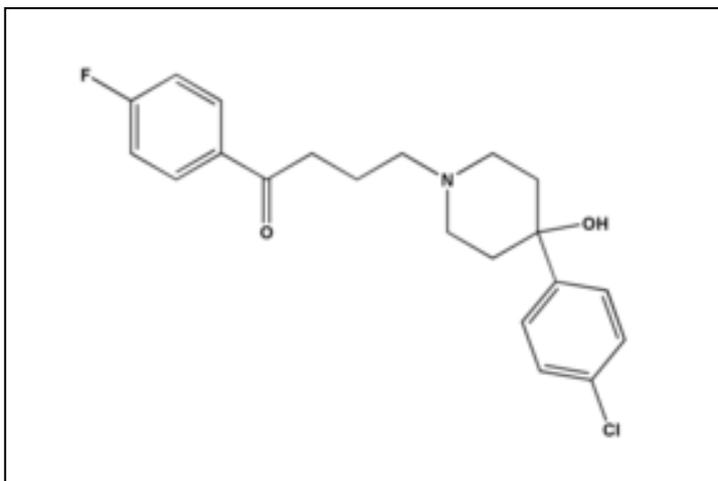


Abbildung 2: Chemische Struktur von Haloperidol

Aufgrund des seltenen Auftretens vergeht meist geraume Zeit nach Markteinführung des Medikaments bis zur ersten Identifikation des proarrhythmischen Potentials. Inzwischen wird jegliche durch Medikamente verursachte Verlängerung des QT-Intervalls als ein potentieller Risikofaktor für die Entstehung von TdP angesehen, da diese beiden Phänomene häufig miteinander in Verbindung stehen. Zudem gibt es ein bemerkenswertes Risiko für TdP durch Medikamente, welche durch die Hemmung des P450-Isoenzym pharmakokinetisch mit QT-verlängernden Wirkstoffen interagieren (z.B. Antimykotika, Terfenadin). Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von TdP sind Elektrolytstörungen, wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, weibliches Geschlecht, Bradykardie (vor allem AV-Block III°) und reduzierte linksventrikuläre Funktion (DHEIN 2000). In dieser Konsequenz können Arzneimittel durch ihr Wirkungsprofil arrhythmogene Begleitfaktoren induzieren und auf diesem Weg die Entstehung von TdP begünstigen. So führen Schleifendiuretika zu Hypokaliämien und Hypomagnesiämien. Herzglykoside und Betablocker bewirken eine Bradykardisierung, welche zur Zunahme der Aktionspotentialdauer führt.

Nachdem früher die Verwendung der diversen verfügbaren experimentellen Tiermodelle hauptsächlich der morphologischen Charakteristik von Arrhythmien und der Klärung ihrer Entstehungsmechanismen diente, wächst heute stetig das Interesse an diesen Modellen, um neue Medikamente auf ihr proarrhythmisches Risiko zu untersuchen. Da klinische Studien unter anderem aufgrund eng begrenzter Dosis-Wirkungskurven begrenzt sind, und zudem ihre Aussagekraft eingeschränkt ist, besteht somit die Möglichkeit, in therapeutischen Medikamentendosierungen QT-Prolongation zu erkennen und die eventuelle TdP-Entstehung zu beobachten. Jedoch wegen des möglichen letalen Ausgangs einer TdP-Arrhythmie bei zudem nicht vorhandener Möglichkeit der zeitlichen Eingrenzung des Auftretens sind alleinige klinische Studien zur Detektion eines TdP-Risikos weder ausreichend noch ethisch zulässig. Benötigt wird zum einen ein Algorithmus zur Detektion proarrhythmischen Potentials eines neuen Medikamentes bei Markteinführung und zum anderen muss bei Auffälligkeiten ein geeignetes Modell zur möglichen Erkennung und Verifizierung des Risikos für TdP gefunden werden.

1.2 Zielstellung

Es gibt zwar diverse Fallberichte über die Assoziation von Haloperidoleinnahme, QT-Prolongation und die Entstehung von Torsade de Pointes, der genaue Mechanismus war jedoch noch nicht in vitro untersucht worden. In diesem Projekt wurde ein Modell zur Auslösung arrhythmischer Aktivität und dem elektrophysiologischen Verlaufsmo-
nitoring am isolierten Herzen etabliert. Die Auslösung und der Mechanismus von Arrhythmien durch Haloperidol wurden an jungen und alten Herzen untersucht und miteinander verglichen. Zeitgleich wurde eine Testreihe mit Dofetilide durchgeführt, um

einen direkten Vergleich mit einem nachgewiesenen Torsade de Pointes-auslösenden Antiarrhythmikum der Klasse III zu haben.

Die vorliegende Studie sollte die Beantwortung folgender Fragen ermöglichen:

1. Ist das Risiko für durch Haloperidolzugabe induzierte Torsade de Pointes-Arrhythmien im in vitro Modell nachweisbar?
2. Wie entwickelt sich die Herzrhythmusstörung im Vergleich zur Dofetilid-Wirkung?
3. Gibt es einen Unterschied der proarrhythmischen Prinzipien nach Haloperidolgabe zwischen jungen und alten Herzen?
4. Kann die Veränderung eines alleinigen Parameters – wie ARI, QT-Zeit, Dispersion oder HF – für die Entstehung von TdP verantwortlich gemacht werden oder ergibt die Kombination mehrerer Parameter einen prognostischen Wert?
5. Ist das Mapping-Verfahren am Langendorff-Herzen für die Sicherheitspharmakologie geeignet, um das Risiko medikamenteninduzierter TdP bei kleiner Fallzahl ($n < 10$) verifizieren zu können?

2 Material und Methoden

2.1 Messprinzip und Versuchsaufbau

Im Folgenden wird versucht, einen Überblick über die durchgeführten Arbeiten – insbesondere den verwendeten Versuchsaufbau und Messprinzip zur Erfassung der Erregungsausbreitung auf der Herzoberfläche – zu vermitteln.

2.1.1 Versuchsapparatur

Die präparierten Kaninchenherzen wurden mittels einer modifizierten Langendorff-Apparatur (LANGENDORFF 1895, Abb. 3) perfundiert. Diese konnte sämtliche physiologischen Parameter so simulieren, dass die Herzfunktion während des Experiments aufrechterhalten wurde. Am Boden der doppelwandigen, beheizbaren Glassäulen waren zwei Glasfritten zur kontinuierlichen Begasung der Tyrode mit Carbogen (90 % O₂, 5 % CO₂) integriert.

Mariott'sche Flaschen, welche als Vorratsgefäße für die Tyrode verwendet wurden, sorgten für einen konstanten Perfusionsdruck von 70 cm Wassersäule. Über einen Vierweghahn konnte die Perfusatlösung jederzeit problemlos gewechselt oder abgelaassen werden. Die Perfusionslösung wurde mit Hilfe eines Umlaufthermostaten auf 41°C erhitzt, so dass nach Wärmeverlust eine Perfusatemperatur von 37°C in der Aortenkanüle bestand.

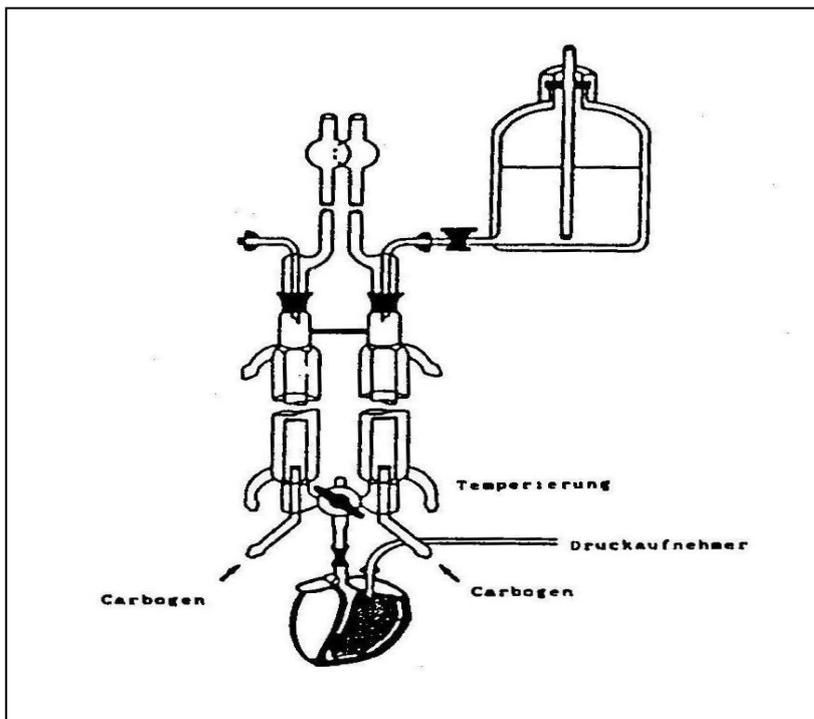


Abbildung 3: Langendorff-Apparatur (DHEIN 1992)

2.1.2 Messprinzip

Zur Untersuchung des Reizverhaltens des Herzens bediente man sich eines Mapping-Verfahrens. Grundsätzlich sind hierbei 2 Mapping-Techniken zu unterscheiden.

Zum einen die optischen Verfahren, bei denen ein spannungsabhängiger, fluoreszierender Farbstoff die Erregungsausbreitung aufzeigt (MÜLLER et al. 1989). Jedoch lässt sich bei dieser Methode der Repolarisierungsprozess nur sehr ungenau analysieren. Deshalb war das optische Mapping für die vorliegende Untersuchung ungeeignet.

Zum anderen gibt es das Multielektroden-Verfahren. Bei dieser Technik werden epikardiale Potentiale multifokal mittels Elektroden, welche entweder uni- oder bipolar geschaltet sind, registriert. Aus der zeitlichen Differenz der einzelnen Potentiale lässt sich dann der räumliche Aktivierungsprozess nachvollziehen.

2.1.3 Mapping-System HAL 4

Das Mapping-System HAL 3 ist ein Messwerterfassungssystem zur Analyse multifokaler epikardialer Potentiale, 1992 von Dipl.-Ing. Peter Rutten und Prof. Dr. Stefan Dhein entwickelt, welches dann 1998 als HAL 4 etabliert wurde.

Hardware

Die 256 verwendeten AgCl-Elektroden waren auf vier Polyesterplatten verteilt, von denen jede das Reizverhalten eines Herzareals registrierte. Je Platte waren die Elektroden in einer 8x8 Matrix mit einem jeweiligen Abstand von 1 mm angeordnet und ermöglichten so eine sehr gute räumliche Auflösung (DHEIN 1992). Es wurden unipolare Ableitungen (gegen die von der Perfusatlösung gebildete Masse) verwendet, um den Einfluss der Laufzeit zwischen zwei Elektroden in bipolarer Anordnung außer Acht lassen zu können.

Die Elektroden waren verbunden mit den 256 CMOS-Eingangverstärkern des HAL 4-Systems, welchen ein sample 8er Hold-Glied sowie ein Analog-/Digital-Wandler nachgeschaltet war. Die Daten wurden nach der Digitalisierung in einen lokalen Speicher geschrieben. Von hier konnten die Daten vom HAL 4-Frontend via Ethernet auf den HAL 4-Host-PC zur Datensicherung, online-Kontrolle und späteren Datenbearbeitung übertragen werden.

Software

Die PC-Software wurde in TCL, und AWK unter Linux (Linux 10.0) entwickelt (DHEIN 1992). Sie besteht aus den vier Grundprogrammen, die auch HAL 3 zugrunde lagen (Abb. 4).

HAL 3

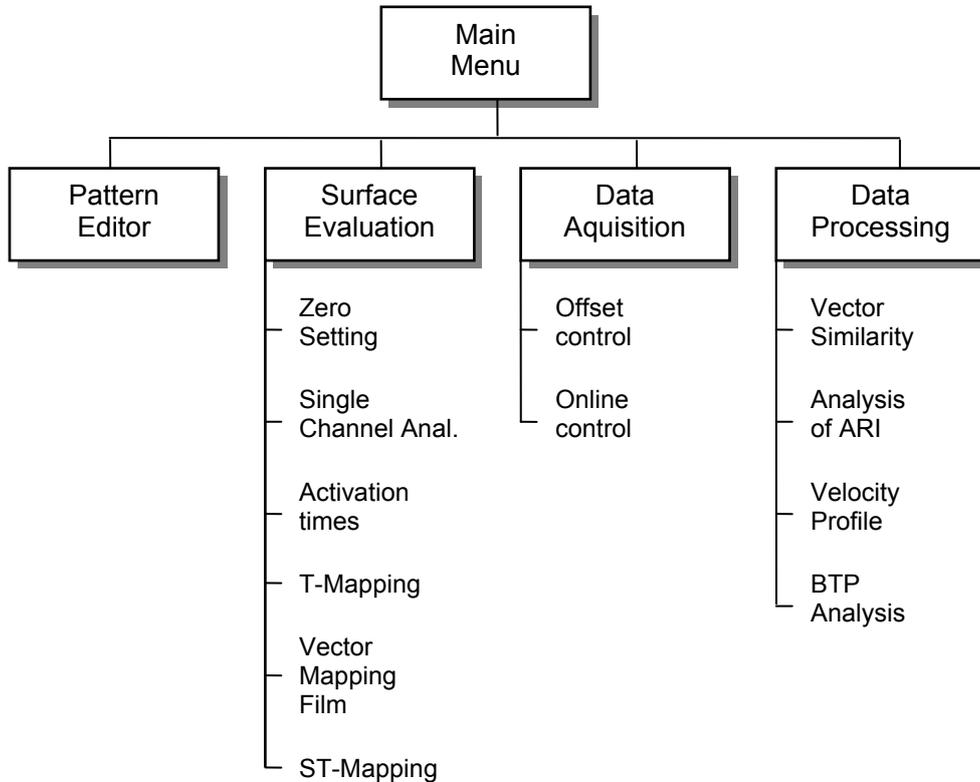


Abbildung 4: Grundprogramme

Mit Hilfe des ersten Programms (Pattern Editor) konnte jedem Kanal des Frontendrechners unter seiner jeweiligen Kanalnummer eine bestimmte Position zugeschrieben werden. In dieser Untersuchung wurden die vier 8x8 Matrizen den vier Herzseiten (Vorderwand, Hinterwand, linke und rechte Seitenwand) zugewiesen.

Das zweite Hauptprogramm (Data Aquisition) hatte die Aufgabe, die Datenübertragung vom Frontendrechner auf den PC zu regeln. Durch eine simultane Darstellung aller 256 Kanäle mit den eingestellten Offset-Grenzen auf dem Monitor konnte kontrolliert werden, ob die Kanäle innerhalb der Grenzen ihres Meßbereichs eingestellt waren. Des Weiteren wurden in diesem Programm die 8 Kanäle programmiert, welche während der gesamten Versuchszeit zur On-Line-Kontrolle auf dem Monitor dargestellt waren.

Im dritten Programm (Surface Evaluation) wurden Primärdaten, welche lediglich eine Spannungsverteilung auf der Herzoberfläche wiedergeben, bearbeitet und die für die Erregungsausbreitung wichtigen elektrophysiologischen Parameter analysiert. Für jede Elektrode bestimmte der Rechner automatisch die Aktivierungszeit (vgl. 2.2.1), die Repolarisierungszeit, das Activation-Recovery-Intervall und führte das ST-Mapping durch. Die Aktivierungs- und Repolarisationszeiten wurden vom Experimentator nachkontrol-

liert und gegebenenfalls korrigiert, wobei der Rechner bei etwa 1-3% der Elektroden falsch bestimmte, was zumeist durch Rauschartefakte begründet war.

Das vierte Hauptprogramm (Data Processing) beinhaltet eine weiterführende Datenanalyse. Aus den Datensätzen der ersten Analyse wurden die Breakthroughpoints (vgl. 2.2.1) und die Vektorfeldähnlichkeit bestimmt.

2.2 Parametrierung

Im Folgenden sollen alle in dieser Untersuchung erhobenen Parameter inklusive ihrer Analyse und Bedeutung erläutert werden.

2.2.1 Elektrophysiologische Parameter

Zunächst werden die zur Beurteilung der Erregungsausbreitung wichtigen Parameter aufgeführt. Alle Parameter wurden automatisiert erhoben, konnten aber nachträglich manuell kontrolliert und korrigiert werden.

Aktivierungszeiten (ACT) und Isochrone

Um genau aufzeigen zu können, wann das Gewebe unter jeder Elektrode aktiviert wird, wurde der Aktivierungszeitpunkt als Zeitpunkt des maximalen Spannungsabfalls festgelegt (DURRER und VAN DER TWEEL 1954, SPACH und DOLBER 1986, DHEIN et al. 1995). Alle vom Rechner vorgeschlagenen Aktivierungszeitpunkte konnten vom Experimentator nachkontrolliert werden, indem der steilste abfallende Schenkel unter Zuhilfenahme der benachbarten QRS-Komplexe bestimmt wurde, oder Elektroden mit sehr niedrigen oder fehlenden Potentialen ausgeschlossen wurden.

Aus diesen Datensätzen konnte die Herzoberfläche mit ihren Isochronen graphisch dargestellt werden. Isochrone sind hierbei jene Gebiete, welche innerhalb eines bestimmten Zeitraumes (z.B. 0,5 ms) aktiviert werden (Abb. 5).

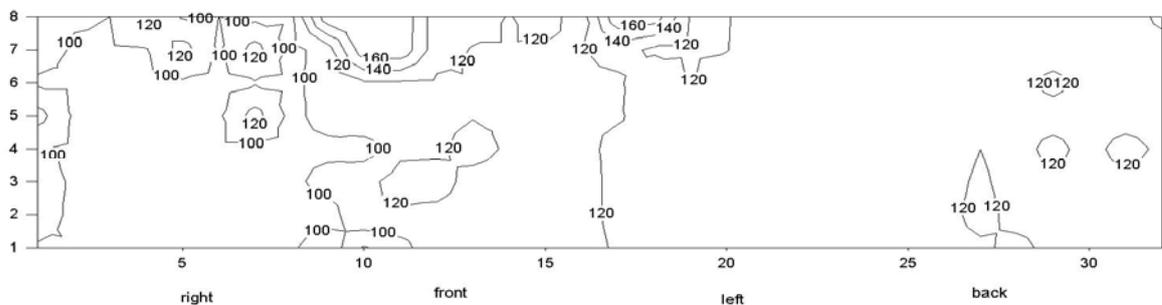


Abbildung 5: Beispiel einer Isochronendarstellung der Herzoberfläche

Erregungsursprungspunkte (BTP)

Bei der Analyse der Aktivierungszeiten wurden diejenigen herausgesucht, welche bereits vor den umliegenden Elektroden aktiviert waren. Diese können als Erregungsursprungspunkte (break-through-points (BTP), ARISI et al. 1983) betrachtet werden.

Die BTP wurden auch für die weiteren Herzaktionen bestimmt und der Prozentsatz gleich lokalisierter BTP errechnet, wobei eine Abweichung bis 1 mm gegenüber dem Kontrollschlag als gleich anerkannt wurde. So war es möglich, die Ähnlichkeit im Muster der Erregungsursprungspunkte quantitativ zu erfassen.

In vorangegangenen Studien war unter einem Wert von 50% BTP-Übereinstimmung das Auftreten von Arrhythmien als sehr wahrscheinlich und lediglich als eine Frage der Zeit angesehen wurden (DHEIN 1988, 1989, 1990, 1993).

Erregungsausbreitung (VEC)

Aus den Aktivierungszeitpunkten und der Lokalisation der Elektroden konnten Vektoren für die Erregungsausbreitungsrichtung konstruiert werden. Für jede der 36 zentral gelegenen Elektroden einer Platte wurde aus der Verrechnung der Aktivierungszeitpunkte der 8 umliegenden Elektroden, so fern sie noch nicht aktiviert waren, und aus ihrem jeweiligen Abstand der Aktivitätsvektor bestimmt. Diese 8 Einzelvektoren wurden zu einem resultierenden Aktivitätsvektor addiert (MÜLLER et al. 1991). Auch hier wurden dann einzelne Herzaktionen miteinander verglichen, indem die Ähnlichkeit der Vektoren geprüft wurde, wobei die Vektoren bis zu einer Abweichung von 5° als gleich akzeptiert wurden.

Gesamterregungszeit (TAT)

Für die vier Herzregionen wurden die Gesamterregungszeiten (total activation time, TAT) bestimmt. TAT ist das Zeitintervall zwischen Aktivierungszeitpunkt der ersten und der letzten aktivierten Elektrode im entsprechenden Areal.

ARI-Mapping

Die Potentialdauer (activation-recovery-interval, ARI) jeder einzelnen Elektrode wurde aus der Differenz zwischen Aktivitätszeitpunkt $t(dU/dt_{\min})$ (DHEIN et al. 1993, DURRER und VAN TWEEL 1954) und Repolarisationszeitpunkt $t(dU/dt_{\max})$ während der T-Welle errechnet (Abb. 6). Für die automatische Bestimmung der Repolarisationszeit musste vom Experimentator der ungefähre Bereich der T-Welle mit einem Cursor markiert werden, in dem der Rechner dann den Punkt der maximalen Steigung (für positive, negative und biphasische T-Wellen) suchte (STEINHAUS 1989, MILLAR et al. 1985, DHEIN et al. 1993).

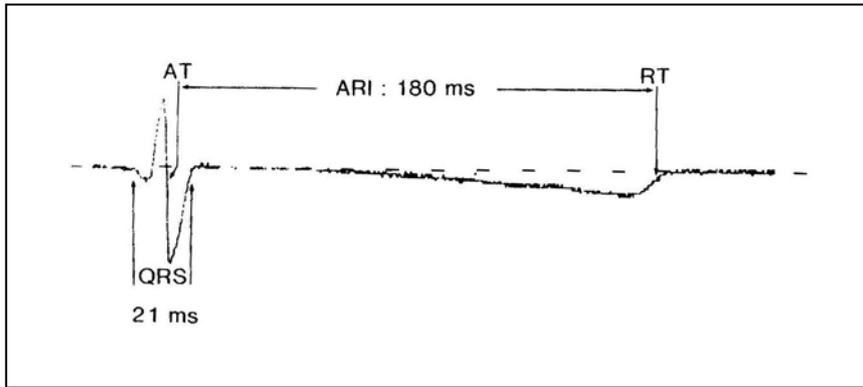


Abbildung 6: Activation-recovery-interval

Die mittlere Potentialdauer und ihr Standardfehler wurden für jedes Areal errechnet. Als weiterer Parameter wurde Δ -ARI als maximaler Unterschied der Potentialdauer zwischen den vier Herzarealen in die Analyse mit aufgenommen.

ARI-Dispersion

Die Dispersion (DISP) ist definiert als die Standardabweichung der Potentialdauer für ein Aktionspotential an allen 256 Elektroden (DHEIN 1992). Die Standardabweichung von ARI wurde zudem für jede Herzseite (front, back, right, left) separat errechnet, so dass die Dispersion auch für jedes Herzareal errechnet wurde.

Da das activation-recovery-interval der Refraktärzeit entspricht (SMEETS et al. 1986, RENSMA et al. 1988), kommt es bei einer Erhöhung der ARI-Dispersion zu einer gesteigerten Inhomogenität der Refraktärzeiten und nachfolgend zu Arrhythmieerscheinungen (DHEIN et al. 1990, LESH et al. 1989).

ST-Mapping

Die Gesamt-ST-Streckenhebung errechnete sich aus der Summe der Abweichungen von der isoelektrischen Linie der einzelnen Elektroden zur Hälfte der Potentialdauer (DHEIN 1992):

$$ST = \sum (P(x,t) - P_0(x))$$

mit $P(x,t)$ = epikardiales Potential am Ort x zum Zeitpunkt t ,

mit $P_0(x)$ = Nullpotential am Ort x (= isoelektrisches Potential am Ort x) und

mit t = Zeitpunkt 50% ARI (Hälfte der Strecke zwischen Spitze der R-Zacke und Ende der T-Welle)

Eine Zunahme der ST-Streckenhebung zeigt den Efflux von positiv geladenen Ionen während des Aktionspotentials an und kann somit beispielsweise ischämische Myokardbereiche kennzeichnen (DHEIN 1990, CARSON et al. 1986, JANSE et al. 1980). Auch können Veränderungen der ST-Strecke Vorboten sich entwickelnder lebensbe-

drohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien sein (ROSENBAUM et al. 1994, SMITH et al. 1988, NEARING et al. 1994).

EKG-Parameter

Es wurden des Weiteren noch die üblichen EKG-Parameter wie QRS-Dauer, PQ-Zeit und QT-Intervall bestimmt. Das frequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc) wurde nach der Formel von BAZETT 1920 errechnet und hat die Einheit Millisekunden:

$$QTc = (ARI / 1000) / \sqrt{(BCL / 1000)}$$

2.2.2 Funktionelle Parameter

Linksventrikulärer Druck (LVP in mmHg)

Über einen kleinen Schnitt im linken Atrium wurde ein 1,0 ml fassender Ballon in den linken Ventrikel eingebracht. Dieser war mit einem Druckmessumformer (Trantec Modell 800, Fa. Bentley, Irving, Californien, USA) verbunden, dessen Widerstand entsprechend der Kompression des Ballons verändert wurde. Über eine Wheatstone'sche Brücke (Gleichspannungsmessbrücke, Fa. Hugo Sachs Elektronik, Hugstetten) wurde die Widerstandsänderung bestimmt und kontinuierlich aufgezeichnet (Linearcorder Typ WTR 281, Fa. Hugo Sachs Elektronik, Hugstetten). Der Ballon wurde so mit Flüssigkeit aufgefüllt, dass ein enddiastolischer Druck von 4-8 mmHg entstand. Vor jedem Versuch wurde die Messbrücke kalibriert.

Basale Zykluslänge (BCL in ms)

Die basale Zykluslänge entspricht der Zeit zwischen zwei Herzaktionen und ist somit ein Maß für die Herzfrequenz:

$$HF = 1 / BCL$$

Pressure rate product (PRP in mmHg/min)

Das Produkt aus linksventrikulärem Druck und der Herzfrequenz ist ein objektives Maß für die erbrachte Leistung des Herzen.

Koronarer Fluss (CF in ml/min)

Entsprechend dem Aufbau der Langendorff-Apparatur floss die Tyrode über die Aortenkanäle in die Koronarien und versorgte das Myokard mit Nährstoffen und Sauerstoff. Anschließend sammelte sich das Perfusat im Sinus coronarius und mündete im rechten Atrium. Da das rechte Herz aufgrund der ligierten Hohlvenen keinen anderen Zufluss erhielt, konnte der koronare Fluss direkt über den kanülierten Truncus pulmo-

nalis bestimmt werden (LANGENDORFF 1895). Hierzu wurde der Auswurf eine Minute in einem Messzylinder gesammelt.

Der relative koronare Fluss ist ein Maß für die Effektivität der erbrachten Leistung des Herzens und wurde wie folgt errechnet:

$$\text{Rel. CF} = \text{CF} / \text{PRP}$$

2.3 Versuchsdurchführung

Im Folgenden wird versucht, einen Überblick über die Präparation und die Versuchsdurchführung zu geben.

2.3.1 Vorbereitung

Die Versuchsvorbereitung umfasste folgende Maßnahmen: circa eine Stunde vor Beginn Ansetzen der Tyrode (10 l) aus demineralisiertem und filtriertem Wasser, Glukose und drei vorgefertigten Stammlösungen, sowie Zugabe von Pharmaka (Dofetilid und Haloperidol) zu Anteilen der Tyrode, Befüllen und Vorbereiten der Langendorff-Apparatur mit Einstellung der Carbogenzufuhr und Beheizung mindestens 30 min vor Versuchsbeginn, Einstellen und Prüfen aller elektrischen Geräte, Eichung der Druckmessanlage, Vorbereiten des Präparationstisches und der dortigen Perfusionsapparatur. Um intrakoronaren Thrombosierungen während der Präparation vorzubeugen, wurden die Kaninchen 10 Minuten vor Beginn des Experiments mit Heparin (1000 IE/kg KG) i.v. prämediziert.

2.3.2 Herzpräparation nach Langendorff

Die Tötung des Tieres erfolgte per Genickschlag. Im Anschluss wurden die Karotiden zur raschen Entblutung eröffnet. Der Thorax wurde mittels Skalpell von Fell befreit und über einen Rippenbogenrandschnitt erfolgte die Eröffnung der Bauchhöhle. Durch Anheben des Sternums ließen sich die Oberbauchorgane mobilisieren. Das nun freigelegte Diaphragma konnte durchtrennt werden und es entstand ein Zugang zum Mediastinum und den Pleurahöhlen. Des Weiteren wurden die Costae und Claviculae bilateral durchtrennt und die vordere knöcherne Thoraxwand en bloc entfernt. Nach Eröffnung des Pericards erfolgte ein Schnitt in die Pulmonalarterie und einer in die Aorta. Zur Wiederherstellung der kardialen Perfusion wurde in die Aorta eine Kanüle eingeführt, oberhalb der Koronarabgänge fixiert und mit begaster Tyrodelösung (Raumtemperatur) perfundiert. Bis zu diesem Zeitpunkt war das Herz einer Ischämie ausgesetzt, welche maximal 2 Minuten andauerte. Im Truncus pulmonalis wurde eine Kanüle zur Ableitung des Effluats fixiert. Die Tyrode gelangt über die Aortenkanüle in die Aorta ascendens. Aufgrund des vorgegebenen Druckes von 70 cm Wassersäule bleiben die Aortenklappen verschlossen. Das Perfusat durchfließt die Koronarien, sammelt sich im Sinus co-

ronarius, mündet im rechten Atrium und wird aus dem rechten Ventrikel in den Truncus pulmonalis ausgeworfen. Im Anschluss wurde die Vena cava superior aufgesucht und möglichst herzforn ligiert, um sicher den Sinusknoten zu schonen. Die übrigen Gefäße (Vena cava inferior, Venae pulmonalis) wurden mittels einer Massenligatur unterbunden und abgetrennt. Nach endgültiger Entnahme wurde das Herz unverzüglich an die Langendorff-Apparatur angeschlossen.

2.3.3 Anschluss an das Mapping-System

Nachdem das Kaninchenherz an der Langendorff-Apparatur angeschlossen war und mit 37°C warmer Tyrode perfundiert wurde, erholte es sich binnen weniger Sekunden. Dies war in einem Herzfrequenzanstieg (von ca. 30 bpm auf ca. 160 bpm) und einer Zunahme der Kontraktilitätsgeschwindigkeit zu ersehen. Des Weiteren sei erwähnt, dass für den Zeitraum des Experiments die Temperatur im Labor bei über 25°C lag und Fenster und Türen geschlossen blieben, um das freihängende Herz nicht zu irritieren. Für den Fall, dass zu diesem Zeitpunkt Rhythmusstörungen in Form von Asystolie oder Kammerflattern auftraten, bestand die Möglichkeit, eine manuelle Herzdruckmassage durchzuführen oder auch mit extra für diese Versuchskonditionen entwickelte Miniaturpaddels zu defibrillieren. Der Drucksensor (vgl. 2.2.2 Linksventrikulärer Druck) wurde via linkem Atrium im linken Ventrikel installiert.

Im Folgenden wurden die Elektrodenplatten an die vier Herzwände angelegt, wobei die vordere und hintere Platte plan und die zwei seitlichen entsprechend der Herzoberfläche konkav waren. Zu beachten war hierbei, dass die Platten nicht die Herzfunktion beeinträchtigten. Während des Anlegens wurden der linksventrikuläre Druck, der koronare Fluss und besonders die ST-Strecke im EKG kontrolliert. Die Platten waren an ihren Kabeln elastisch aufgehängt, so dass sie den Bewegungen des Herzens folgen konnten. Auf dem Monitor waren exemplarisch 8 (zwei von jeder Herzseite) EKG-Ableitungen permanent visualisiert. Dies ermöglichte die Lokalisationskontrolle der Platten, da jede Verschiebung sich sofort in einer drastischen Änderung der entsprechenden Ableitungen, insbesondere des QRS-Komplexes, gezeigt hätte.

2.3.4 Versuchsablauf und Dokumentation

Während der gesamten Dauer des Experiments zeigten die Herzen spontane Herzaktionen. Nach einstündiger Äquibrierung mit Tyrodelösung unter Kontrollbedingungen wurden Aufnahmen der Erregungsausbreitung und der übrigen Parameter durchgeführt. Hierbei zeichnete man auch den Doppelschlag auf, um die maximale Ähnlichkeit zweier aufeinander folgender Herzaktionen verifizieren zu können.

Etappenweise wurden im weiteren Verlauf des Experiments Bedingungen herbeigeführt, denen bei der Arrhythmogenese der TdP besondere Bedeutungen beigemessen

werden. Dies beinhaltete an erster Stelle eine Verringerung der Kalium- und Magnesiumkonzentration (TSUJI et al. 1994, JUSTO et al. 2005). Nach einstündiger Äquilibrierungszeit mit Standardtyrodelösung (5,4 mmol/l Kalium, 1,05 mmol/l Magnesium) wurde die Kaliumkonzentration auf 2,4 mmol/l und die Magnesiumkonzentration auf 0,53 mmol/l erniedrigt. Des Weiteren wurden der Tyrode zur Simulation des Tonus des vegetativen Nervensystems das Parasympathomimetikum Carbachol bis zu einer resultierenden Konzentration von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ und der Neurotransmitter des Sympathikus Noradrenalin bis zu einer resultierenden Konzentration von 0,01 $\mu\text{mol/l}$ beigefügt. Die erzielten Konzentrationen von Noradrenalin und Carbachol sind einem niedrigen vegetativen Ruhetonus genähert, so dass eine geringfügige Bradykardisierung resultiert. Ihre Anwesenheit ist von Bedeutung, um eine eventuell vorhandene vegetative Wirkkomponente des Haloperidols miterfassen zu können. Um nun die proarrhythmogene Wirkung der Medikamente bei prophylaktischer Gabe verifizieren zu können, wurden die Pharmaka in aufsteigender Konzentration verabreicht. Unter Berücksichtigung der Plasmaeiweißbindung entsprachen die Konzentrationen den minimalen bis supramaximalen therapeutischen Wirkspiegeln. Während jeder dieser Versuchsphasen wurden die Erregungsbilder aufgenommen und die Parameter dokumentiert.

2.4 Versuchsserien

Es wurden drei Versuchsserien mit jeweils $n = 7$ durchgeführt.

2.4.1 Versuchsreihe mit Dofetilide

Eine Versuchsreihe wurde mit dem Klasse III Antiarrhythmikum Dofetilide an jungen Kaninchenherzen durchgeführt. Diese Serie fungierte als Kontrollversuch, mit deren Wirkprofil die Ergebnisse aus den Haloperidolversuchen verglichen wurden.

2.4.2 Versuchsreihen mit Haloperidol

Mit dem Neuroleptikum Haloperidol wurden zwei Versuchsserien durchgeführt, eine mit jungen und die zweite mit alten Kaninchenherzen.

Die Herzen wurden für jeweils 10 Minuten mittels Langendorff-Apparatur mit den folgenden Konzentrationen perfundiert:

Tabelle 2: Aufsteigende Konzentrationen der Testsubstanzen

Substanz	1. Konz.	2. Konz.	3. Konz.	4. Konz.	5. Konz.
Dofetilide	0,001 $\mu\text{mol/l}$	0,01 $\mu\text{mol/l}$	0,02 $\mu\text{mol/l}$	0,1 $\mu\text{mol/l}$	0,2 $\mu\text{mol/l}$
Haloperidol	0,01 $\mu\text{mol/l}$	0,1 $\mu\text{mol/l}$	0,2 $\mu\text{mol/l}$	1 $\mu\text{mol/l}$	2 $\mu\text{mol/l}$

Während jeder dieser Stadien wurden Aufnahmen der Erregungsausbreitung gemacht und die funktionellen Parameter erfasst.

2.5 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten weibliche Kaninchen der Rasse *weißer Neuseeländer*. Die jungen Tiere waren 8 bis 12 Monate alt und ihr Körpergewicht betrug zwischen 1,5 bis 1,8 kg. Die alten Kaninchen waren mindestens 3 Jahre alt und wogen zwischen 4,5 bis 6 kg. Die Tiere wurden bei standardisierter Diät in klimatisierten Ställen gehalten und frühestens 5 Tage nach Erhalt verwendet.

2.6 Lösungen und Substanzen

2.6.1 Perfusionsmedium und Begasung

Vor jedem Versuch wurden die Perfusionslösungen aus demineralisiertem, filtriertem Wasser und drei vorgefertigten Stammlösungen hergestellt. Die Standardtyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung:

Tabelle 3: Zusammensetzung der Perfusionslösung

Na ⁺	161,02 mmol/l	Cl ⁻	147,86 mmol/l
K ⁺	5,35 mmol/l	HCO ³⁺	23,80 mmol/l
Ca ⁺⁺	1,80 mmol/l	H ₂ PO ⁴⁺	0,42 mmol/l
Mg ⁺⁺	1,05 mmol/l	Glukose	11,1mmol/l

Durch Modifikation der Stammlösungen konnte die Konzentration einzelner Ionen einfach variiert werden. Die Perfusionslösung für den Abschnitt des Experimentes nach der Äquilibration hatte eine Kaliumkonzentration von 2,50 mmol/l (Hypokaliämie) und eine Magnesiumkonzentration von 0,53 mmol/l.

Durch Begasung mit Carbogen (95 % O₂, 5 % CO₂) wurde die Lösung mit Sauerstoff gesättigt und ein physiologischer pH-Wert (zwischen 7,35-7,45) stellte sich ein.

2.6.2 Substanzen

Alle Substanzen wurden von der Firma Sigma (St. Louis, USA) bezogen, mit Ausnahme von Heparin von Firma Serva (Heidelberg, Deutschland).

Testsubstanzen

Dofetilide ist ein neueres antiarrhythmisches Medikament der Klasse III, welches selektiv die schnelle Komponente (I_{Kr}) des verzögerten K⁺-Kanals in Herzzellen blockiert (GWILT et al. 1991, CARMELIET 1992).

Der chemische Name für Dofetilide ist N-[4-(2-{2-[4-(Methan-sulfonamido)phenoxy]-N-methylethylamino}ethyl)phenyl]methansulfonamide.

Haloperidol (4-[4-(p-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'fluorobutyrophenone) ist ein stark antipsychotisch wirkendes Neuroleptikum der Klasse der Butyrophenone. Haloperidol wird bei der Behandlung von wahnhaft-erregten Patienten und im Delirium befindlichen intensivpflichtigen Patienten eingesetzt (TESAR und STERN 1988).

Vor jedem Experiment wurden sowohl für das Klasse III Antiarrhythmikum Dofetilide als auch für das Neuroleptikum Haloperidol frische Stammlösungen von 0,1 bis 1 mmol/l in DMSO (Dimethylsulfoxid, organisches Lösungsmittel) angesetzt.

Sonstige Substanzen

Die Antikoagulation der Kaninchen erfolgte mit Heparin, welches die gerinnungshemmende Wirkung von Antithrombin III vervielfacht.

Noradrenalin ist der physiologische, postganglionäre Neurotransmitter des sympathischen Nervensystems und wirkt im Herzen über die Aktivierung von β -Rezeptoren positiv chronotrop, dromotrop und inotrop.

Carbachol ist ein Struktur analogon des Acetylcholins und fungierte demzufolge als Parasympatomimetikum, um eine dezente Bradykardie und AV-Prolongation zu induzieren.

2.7 Statistik

Für jede Versuchsserie wurden $n = 7$ Versuche ausgewertet. Alle in dieser Arbeit angegebenen Werte sind Mittelwerte und die dazugehörigen Standardfehler ($MW \pm SEM$).

$$MW = (\sum x_n) / n$$

$$SD = \sqrt{(\sum (x - MW)^2 / (n - 1))}$$

$$SEM = (\sqrt{((\sum x^2 - (\sum x)^2 / n) / (n - 1))}) / \sqrt{n}$$

Signifikanzen wurden mit der multifaktoriellen Varianzanalyse berechnet (MANOVA). Wenn MANOVA (Multifactoriel Analyse Of Variance) signifikante Unterschiede aufzeigte, wurde für gepaarte Stichproben der gepaarte t-Test und für unabhängige Verteilungen der ungepaarte t-Test durchgeführt. Der Signifikanzgrad war $p < 0,05$.

Um den Einfluss verschiedener Parameter auf die Entstehung von TdP zu verifizieren, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Die statistischen Analysen wurden mit SYSTAT Vers. 11 und SigmaStat. Vers. 3.1 (Systat Incorp., Richmond, USA) ausgeführt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Versuchsserien aufgeführt. Hierbei soll mit einer Zusammenfassung der ersten Abschnitte aller Versuchsreihen begonnen werden, da diese bis zur Zugabe der Testsubstanzen im Ablauf identisch waren.

Die im folgenden Text oder Abbildungen aufgeführten Werte wurden als $MW \pm SEM$ angegeben.

3.1 Veränderungen der Parameter während identischer Versuchsbedingungen

Nach 60-minütiger Äquilibration wurden zu Beginn eines jeden Versuches die simulierten Risikofaktoren – wie verringerte Kaliumkonzentration von 2,4 mmol/l und Magnesiumkonzentration von 0,53 mmol/l – umgesetzt. Des Weiteren wurde Noradrenalin bis zu einer resultierenden Konzentration von 0,01 $\mu\text{mol/l}$ und Carbachol bis zu einer resultierenden Konzentration von 0,1 $\mu\text{mol/l}$ beigefügt. Durch Letzteres sollte ein parasympathomimetischer Effekt mit Bradykardie simuliert werden.

Für diese ersten identischen Etappen der Experimente wurden im Folgenden die am alten Herzen erhobenen Parameter denen der jungen Herzen gegenübergestellt (n = 14).

3.1.1 Linksventrikulärer Druck (LVP)

Der linksventrikuläre Druck war bei den alten Herzen von Anfang an niedriger als bei den jungen Herzen. In beiden Gruppen zeigte sich nach Zugabe von Carbachol eine Abnahme des linksventrikulären Druckes, bei den alten Herzen mit 10 % ausgeprägter als bei den jungen Herzen mit 5 %.

Tabelle 4: Veränderungen des LVP bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	96,6 \pm 9,5 mmHg	96,2 \pm 11,2 mmHg	96,3 \pm 11,4 mmHg	91,8 \pm 12,9 mmHg
Alt (n = 7)	88 \pm 8,6 mmHg	92,6 \pm 9 mmHg	83,3 \pm 8,3 mmHg	75,6 \pm 9,5 mmHg

3.1.2 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz der alten Herzen war von Beginn des Experimentes an etwas niedriger als die der jungen Herzen.

Durch Reduktion der Kalium- und Magnesiumkonzentration wurde in beiden Gruppen die Herzfrequenz nicht beeinflusst.

Die jungen Herzen reagierten auf Zugabe von Noradrenalin mit einer leichten Frequenzzunahme, demgegenüber zeigten die alten Herzen hierauf keine Reaktion. In beiden Gruppen führte die Zugabe von Carbachol zu einer Abnahme der Herzfrequenz, die bei den alten Herzen jedoch deutlich stärker ausgeprägt war.

In beiden Gruppen war die Frequenzabnahme im Vergleich der Kontrollwerte und der Werte nach Bereitstellung aller Risikofaktoren signifikant.

Tabelle 5: Veränderungen der Herzfrequenz bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, (*) **signifikant** verkürzt gegenüber Kontrollwert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	161 ± 10 bpm	160 ± 15 bpm	170 ± 19 bpm	142 ± 22 bpm(*)
Alt (n = 7)	154 ± 9 bpm	159 ± 12 bpm	156 ± 11 bpm	109 ± 13 bpm(*)

3.1.3 Leistung der Herzen (PRP)

PRP war zu Beginn der Experimente in beiden Gruppen gleich. Unter reduzierter Kalium- und Magnesiumkonzentration war in beiden Gruppen ein geringer Anstieg des PRP zu verzeichnen. Die jungen Herzen zeigten einen weiteren Leistungsanstieg unter Noradrenalinzugabe und einen deutlichen Leistungsabfall unter Carbacholeinfluss. Bei den alten Herzen war kontinuierlich eine Abnahme der Leistung zu vermerken, jedoch war der Carbacholeffekt stärker als bei den jungen Herzen.

Tabelle 6: Veränderungen des Pressure rate product bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	14,7 ± 1,8 mmHg/min	15,4 ± 2,7 mmHg/min	16,3 ± 4 mmHg/min	12,5 ± 2,6 mmHg/min
Alt (n = 7)	14,3 ± 1,8 mmHg/min	15,3 ± 2,1 mmHg/min	13,3 ± 1,9 mmHg/min	8,9 ± 1,9 mmHg/min

3.1.4 Koronarer Fluss (CF und relativer CF)

Der koronare Fluss nahm in beiden Gruppen kontinuierlich über die Versuchszeit ab. Von Beginn an war der koronare Fluss der jungen Herzen um 25 % geringer als bei den alten Herzen.

Tabelle 7: Veränderungen des koronaren Flusses bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt.

	Kontrolle	K ⁺ ↓, Mg ²⁺	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	45,1 ± 2,9 ml/min	42,4 ± 3,7 ml/min	37,7 ± 3,1 ml/min	35,4 ± 3,4 ml/min
Alt (n = 7)	59,1 ± 4,3 ml/min	55,6 ± 2,8 ml/min	52,6 ± 4,4 ml/min	47 ± 3,3 ml/min

Der relative koronare Fluss der jungen Herzen blieb unter reduziertem Kalium und Magnesium unverändert und nahm sowohl unter Noradrenalin- als auch unter Carbacholzugabe nur geringfügig ab.

Die alten Herzen hielten den relativen Koronarfluss konstant.

Die Werte für den relativen CF unterschieden sich bei den alten und jungen Herzen nicht.

Tabelle 8: Veränderungen des relativen koronaren Flusses bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt.

	Kontrolle	K ⁺ ↓, Mg ²⁺ ↓	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	4 ± 0,9 ml/mmHg	4 ± 1,2 ml/mmHg	3,7 ± 1,4 ml/mmHg	3,5 ± 0,7 ml/mmHg
Alt (n = 7)	4,4 ± 0,4 ml/mmHg	4,2 ± 0,8 ml/mmHg	4,4 ± 0,7 ml/mmHg	4,6 ± 1,3 ml/mmHg

3.1.5 PQ-Intervall

Insgesamt war das PQ-Intervall bei den alten Herzen zu Beginn der Versuche um 10 % länger als bei den jungen Herzen (nicht signifikant). Die PQ-Intervalle zeigten in beiden Gruppen während der verschiedenen Etappen ähnliche Veränderungen. So verlängerte sich PQ unter reduziertem Kalium und Magnesium, verkürzte sich unter Noradrenalinzugabe und verlängerte sich wieder nachdem Carbachol hinzugefügt wurde. Die PQ-Verlängerung war bei den jungen Tieren zwischen Kontrollwert und nach Carbacholzugabe signifikant (p<0,05). Bei den alten Tieren war sie zwar deutlich, aber ohne die statistische Signifikanz zu erreichen.

Tabelle 9: Veränderungen des PQ-Intervalls bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, (*) **signifikante** Verlängerung gegenüber Kontrollwert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	59,1 ± 3,6 ms	70,7 ± 5,1 ms	65,3 ± 4,2 ms	73,5 ± 4,4 ms(*)
Alt (n = 7)	66 ± 2,3 ms	71,5 ± 3,3 ms	67,2 ± 3 ms	73,2 ± 4,3 ms

3.1.6 QRS-Komplex

Sowohl bei den jungen als auch bei den alten Herzen verlängerte sich der QRS-Komplex nach Reduktion von Kalium und Magnesium und blieb dann sowohl unter Noradrenalin- als auch unter Carbacholzugabe unverändert.

Tabelle 10: Veränderungen des QRS-Komplexes bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	22,9 ± 0,2 ms	27 ± 0,5 ms	26,2 ± 0,6 ms	27,3 ± 0,6 ms
Alt (n = 7)	24,9 ± 0,7 ms	27,7 ± 1,3 ms	27 ± 1 ms	27 ± 1,8 ms

3.1.7 ST-Elevation

Die ST-Strecken-Hebung war von Beginn an bei den alten Herzen um 30 % höher als bei den jungen Herzen.

In beiden Gruppen verdoppelte sich die ST-Elevation nach Reduktion von Kalium und Magnesium. Noradrenalin zeigte keinen Einfluss auf die Höhe der ST-Strecke. Carbachol wiederum führte zu einer Absenkung, die bei den jungen Herzen sehr ausgeprägt war.

Tabelle 11: Veränderungen der ST-Strecken-Hebung bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, Einheit: arbitrary unit, genaugenommen 256*mV, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	24,6 ± 6,8 a.u.	60,8 ± 13,2 a.u.	67,7 ± 14,6 a.u.	36,6 ± 16,1 a.u.
Alt (n = 7)	35,6 ± 17,2 a.u.	80,9 ± 26,3 a.u.	79,5 ± 27,5 a.u.	74,9 ± 28,8 a.u.

3.1.8 Activation-recovery-interval (ARI gesamt und Δ -ARI)

Die Potentialdauer verkürzte sich in beiden Gruppen nach Reduktion der Kalium- und Magnesiumkonzentration.

Die Zugabe von Noradrenalin zeigte keinen Effekt auf ARI in der Gruppe der jungen Herzen und führte zu einer geringen Verkürzung des ARI bei den alten Herzen.

Unter dem Einfluss des minimal dosierten Parasympatomimetikums Carbachol verlängerte sich die Dauer des Aktionspotentials in beiden Gruppen, allerdings ohne die Signifikanzgrenze zu erreichen.

Tabelle 12: Veränderungen der Potentialdauer bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, alle Werte sind als MW \pm SEM dargestellt.

	Kontrolle	K ⁺ ↓, Mg ²⁺ ↓	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	160,1 \pm 7,2 ms	151,3 \pm 12,1 ms	152,3 \pm 14,4 ms	169,6 \pm 14,6 ms
Alt (n = 7)	159,4 \pm 11,7 ms	137 \pm 10 ms	130,5 \pm 12 ms	143,3 \pm 13,2 ms

Δ -ARI war von Beginn an bei den alten Herzen geringfügig größer als bei den jungen Herzen. Dieser Unterschied blieb im Verlauf des Experimentes bestehen.

Ein gleichförmiger Effekt der beiden Gruppen war während der verschiedenen Etappen des Versuchs nicht zu erkennen.

Insgesamt veränderte sich Δ -ARI in der Gruppe der jungen Herzen kaum, während bei den alten Herzen Δ -ARI kontinuierlich zunahm, allerdings ohne dass signifikante Unterschiede erreicht wurden.

Tabelle 13: Veränderungen des Δ -ARI bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, alle Werte sind als MW \pm SEM dargestellt.

	Kontrolle	K ⁺ ↓, Mg ²⁺ ↓	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	28,8 \pm 4,2 ms	24,9 \pm 4,5 ms	27,7 \pm 3,7 ms	26,8 \pm 4 ms
Alt (n = 7)	29,2 \pm 4,9 ms	32,8 \pm 5,8 ms	33,2 \pm 4,8 ms	34,8 \pm 6,1 ms

3.1.9 Totale Aktivierungszeit (TAT)

Bereits der Ausgangswert der Gesamterregungszeit war bei den alten Herzen länger als bei den jungen. Nach Reduktion der Kalium- und Magnesiumkonzentration nahm diese in beiden Gruppen deutlich zu, wobei sich die Gesamterregungszeit der alten Herzen um 43 % (signifikant) gegenüber 18 % bei den jungen Herzen verlängerte. Sowohl Noradrenalin als auch Carbachol zeigten keinen Effekt auf die TAT.

Tabelle 14: Veränderungen der totalen Aktivierungszeit bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, (*) **signifikant** gegenüber Kontrolle ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	10,3 ± 1,3 ms	12,2 ± 1,6 ms	11,9 ± 1,8 ms	12,6 ± 1,7 ms
Alt (n = 7)	11,6 ± 0,9 ms	16,6 ± 1,7 ms(*)	16,3 ± 2,4 ms	17,3 ± 3 ms(*)

3.1.10 ARI-Dispersion

Die Dispersions-Werte hatten zu Beginn der Experimente in beiden Gruppen den gleichen Umfang und zeigten während des Versuchsablaufs die gleichen Veränderungen. Nach Reduktion von Kalium und Magnesium erhöhte sich die Dispersion signifikant, während sowohl die Zugabe von Noradrenalin und als auch von Carbachol keinen Effekt zeigten.

Tabelle 15: Veränderungen der Dispersion bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, (*) **signifikant** gegenüber Kontrollwert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+}$	+ Noradrenal	+ Carbachol
Jung (n = 14)	14,5 ± 1,2 ms	19,3 ± 1,6 ms(*)	19,1 ± 2,1 ms(*)	20,1 ± 2,4 ms(*)
Alt (n = 7)	15,4 ± 1,8 ms	20,4 ± 2,5 ms(*)	18,7 ± 2,6 ms(*)	20,9 ± 2,9 ms(*)

3.1.11 Vektorfeldähnlichkeit (VEC)

Die Vektorfeldähnlichkeit nahm in beiden Gruppen nach Reduktion von Kalium und Magnesium sprunghaft um über 60 % ab (signifikant) und verblieb unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol unverändert.

Zu Beginn der Versuche hatten die alten Herzen eine geringere Vektorfeldähnlichkeit als die jungen Herzen, jedoch hat sich diese Differenz aufgrund der anteilig stärkeren Abnahme der VEC bei den jungen Herzen im Verlauf fast ausgeglichen.

Tabelle 16: Veränderungen der Vektorfeldähnlichkeit bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, (*) **signifikante** Reduktion gegenüber Kontrollwert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	37,2 ± 4,9	14,9 ± 2,1(*)	13,7 ± 1,9(*)	13,43 ± 2,1(*)
Alt (n = 7)	30,5 ± 4,6	13,5 ± 2,1(*)	10,3 ± 1,1(*)	11 ± 1,2(*)

3.1.12 Break-trough-points (BTP)

Der Prozentsatz an übereinstimmenden BTP nimmt bei beiden Versuchsreihen über die Zeit ab, jedoch am ausgeprägtesten nach Reduktion von Kalium und Magnesium (nicht signifikant).

Tabelle 17: Veränderungen der BTP bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	79,7 ± 6,1 %	71 ± 5,2 %	71 ± 5 %	68 ± 5,3 %
Alt (n = 7)	87,1 ± 3,5 %	74,7 ± 3,1 %	75,4 ± 4 %	69,3 ± 2,7 %

3.1.13 QTc-Intervall

Die Länge des frequenzkorrigierten QT-Intervalls zeigte Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Zum einen ist es von Beginn an bei den alten Herzen kürzer als bei den jungen Herzen und zum anderen nimmt es bei den alten Herzen kontinuierlich in jeder Etappe an Dauer ab. Bei den jungen Herzen verändert sich das QTc-Intervall innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht.

Tabelle 18: Veränderungen des QTc-Intervalls bei jungen und alten Herzen unter reduziertem Kalium und Magnesium und unter Zugabe von Noradrenalin und Carbachol, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

	Kontrolle	$K^+ \downarrow, Mg^{2+} \downarrow$	+ Noradrenalin	+ Carbachol
Jung (n = 14)	260 ± 9,2 ms	241 ± 12 ms	243 ± 21 ms	252 ± 23 ms
Alt (n = 7)	235 ± 18 ms	222,8 ± 17,1 ms	207 ± 17 ms	188 ± 16 ms

3.1.14 Zusammenfassung der Ergebnisse der identischen Versuchsbedingungen alter und junger Herzen vor Testsubstanzgabe

Zu Beginn der Versuche unterschieden sich die alten und jungen Herzen hinsichtlich einiger funktioneller Parameter. Bei den alten Herzen waren sowohl der linksventrikuläre Druck als auch die Herzfrequenz niedriger als bei den jungen Herzen.

Bei den elektrophysiologischen Ausgangswerten bestand eine deutliche Differenz der beiden Vergleichsgruppen. Die ST-Strecken-Hebung war von Beginn an bei den alten Herzen höher und nahm im Verlauf weiter zu und die Dauer des frequenzkorrigierten QT-Intervalls war bei den alten Herzen initial kürzer und nahm im Verlauf weiter ab.

Resümierend kann gesagt werden, dass durch Senkung des Kalium- und Magnesiumspiegels die Herzfrequenz signifikant verringert wurde, die Vektorfeldähnlichkeit signifi-

kant abgenommen hat, und die Dispersion signifikant zugenommen hat, was insgesamt eine zunehmende Beat-to-beat-Variabilität des elektrophysiologischen Aktivitätsmusters anzeigt.

Während der gesamten Vorbehandlungszeit vor Dofetilid-/Haloperidolzugabe entwickelten sich keine Arrhythmien – vor allem keine TdP.

3.2 Haloperidol im Vergleich zu Dofetilide

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen an jungen Herzen gemeinsam aufgeführt. Die eine Gruppe wurde mit dem I_{Kr} -Blocker Dofetilid und die andere mit dem Neuroleptikum Haloperidol getestet.

Die verwendeten Konzentrationen für Dofetilide und Haloperidol entsprechen den minimalen und maximalen Wirkspiegeln der Substanzen und sind nicht identisch (vgl. Kap. 2.4.2). Daher sind die im Folgenden aufgeführten Konzentrationen lediglich nummeriert. Als Initialwerte für den Vergleich der Wirkung von Haloperidol gegenüber der Wirkung von Dofetilide fungierten im folgenden Abschnitt immer die letzten gemessenen Werte vor Zugabe der Testsubstanzen, d.h. die Werte nach Zugabe von Noradrenalin und Carbachol.

3.2.1 Linksventrikulärer Druck (LVP)

Der linksventrikuläre Druck nahm über die Zeit ab und war nicht von Haloperidol- oder Dofetilide-Einfluss abhängig.

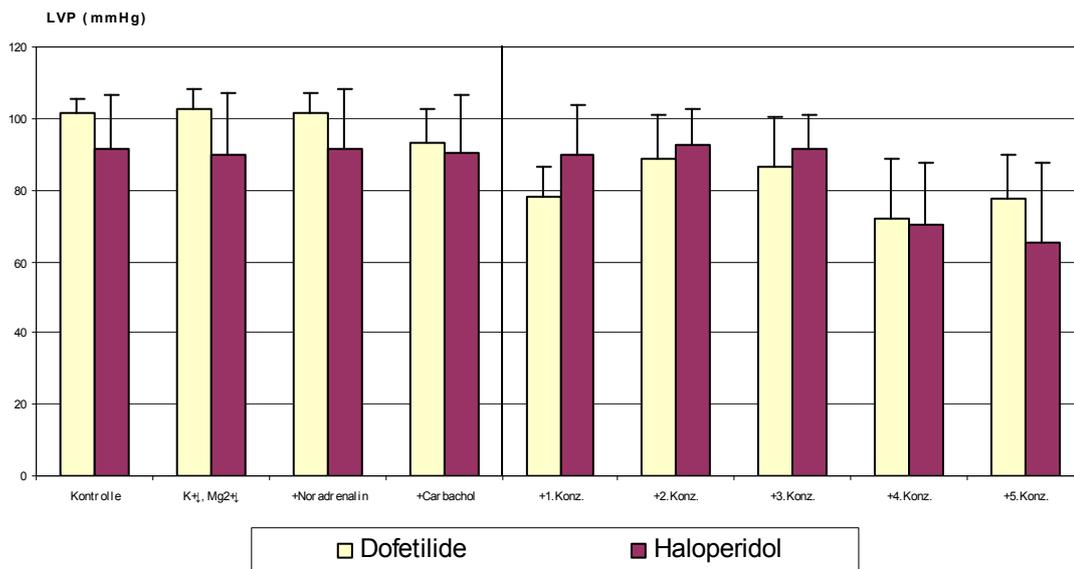


Abbildung 7: Konzentrationsabhängige Veränderungen des LVP unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.2 Herzfrequenz

Die Gabe von Haloperidol bewirkte ebenso wie auch die Gabe von Dofetilide eine deutliche Senkung der Herzfrequenz. Diese Abnahme der Frequenz war unter Dofetilide ab einer Konzentration von 1 nmol/l und unter Haloperidol ab 1 μ mol/l signifikant.

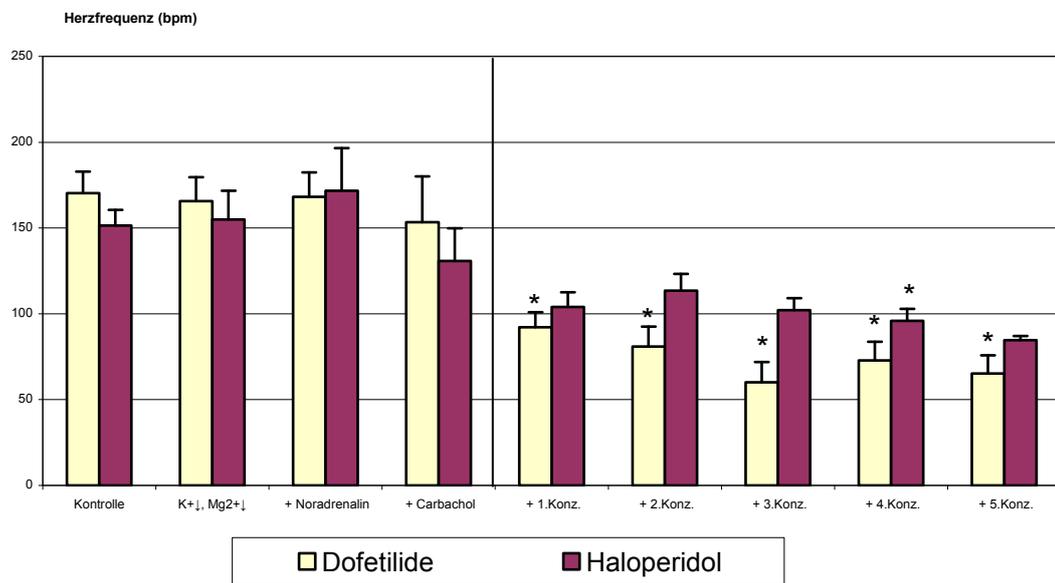


Abbildung 8: Konzentrationsabhängige Veränderungen der Herzfrequenz unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, (*) **signifikant** gegenüber Carb.-Wert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.3 Leistung der Herzen (PRP)

Das aus dem linksventrikulären Druck und der Herzfrequenz errechnete Produkt ist ein Wert für die vom Herzen erbrachte Leistung. Diese Leistung nahm unter dem Einfluss von aufsteigend dosiertem Haloperidol wie auch unter dem Einfluss von aufsteigend dosiertem Dofetilide ab. Nach der Feststellung der Abnahme des linksventrikulären Druckes über die Zeit (Wirkstoff unabhängig), muss die Abnahme des rechnerischen Wertes PRP differenziert betrachtet werden.

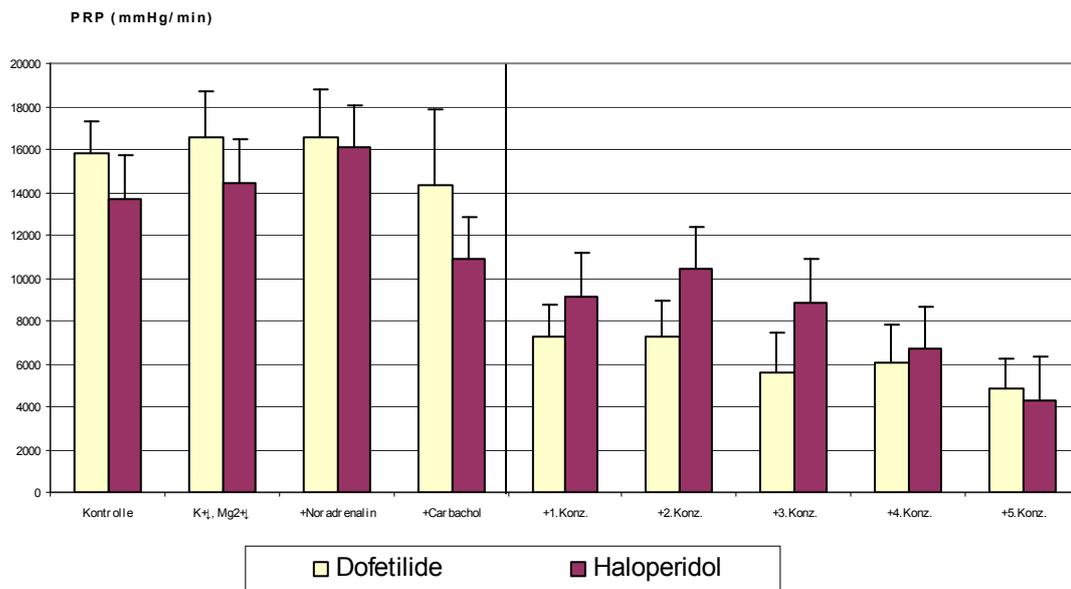


Abbildung 9: Konzentrationsabhängige Veränderungen des pressure rate product unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.4 Koronarer Fluss (CF und relativer CF)

Der koronare Fluss zeigte in beiden Testreihen eine zeitabhängige Abnahme.

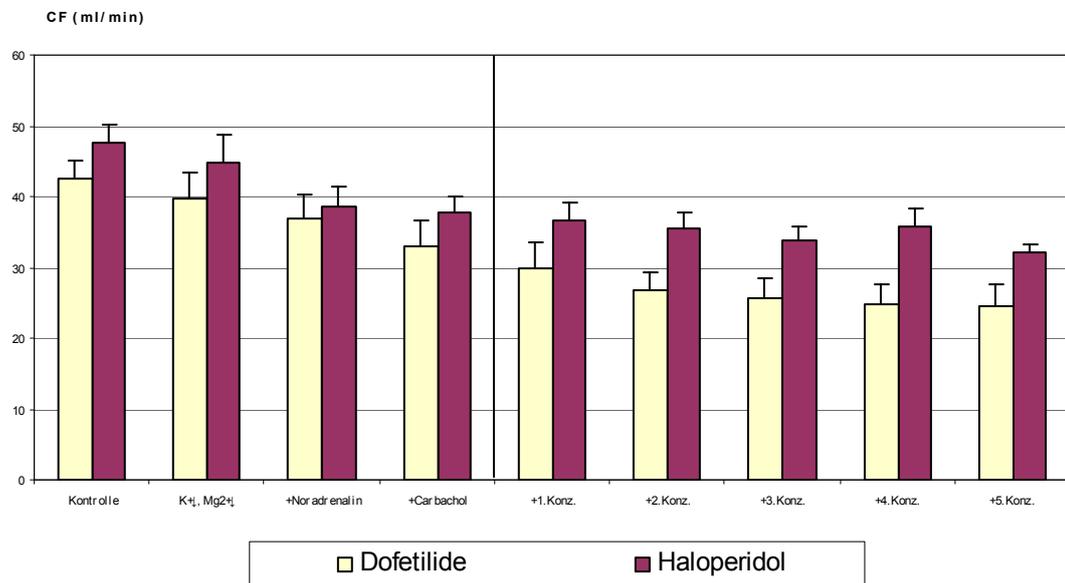


Abbildung 10: Konzentrationsabhängige Veränderungen des koronaren Flusses unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

Der relative koronare Fluss stieg in der Haloperidol- sowie in der Dofetilideversuchsreihe an, so dass geschlussfolgert werden kann, dass trotz abnehmendem koronarem Fluss und PRP, die Effektivität der erbrachten Leistung tendenziell zunimmt (Abb. 11).

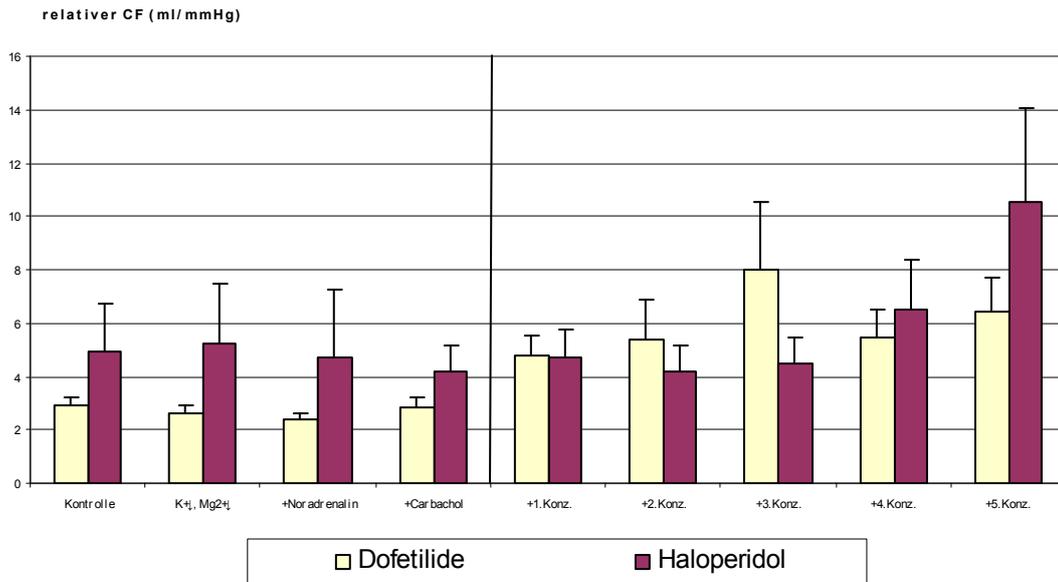


Abbildung 11: Konzentrationsabhängige Veränderungen des relativen koronaren Flusses unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.5 PQ-Intervall

Sowohl Dofetilide als auch Haloperidol zeigten keinen Einfluss auf die Dauer des PQ-Intervalls.

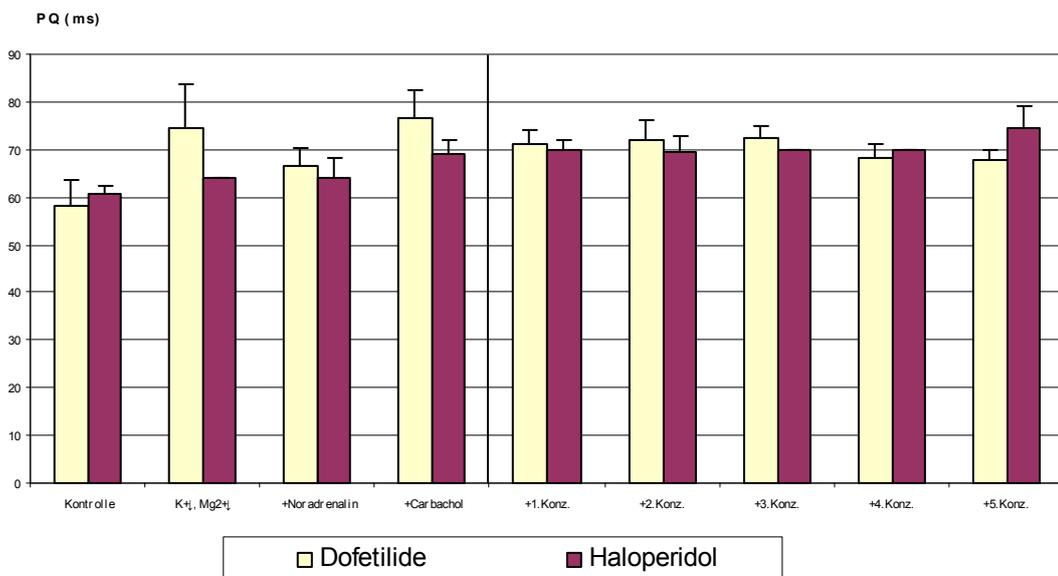


Abbildung 12: Konzentrationsabhängige Veränderungen des PQ-Intervalls unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.6 QRS-Komplex

Ebenso wie Dofetilide veränderte auch Haloperidol die Länge des QRS-Komplexes nicht.

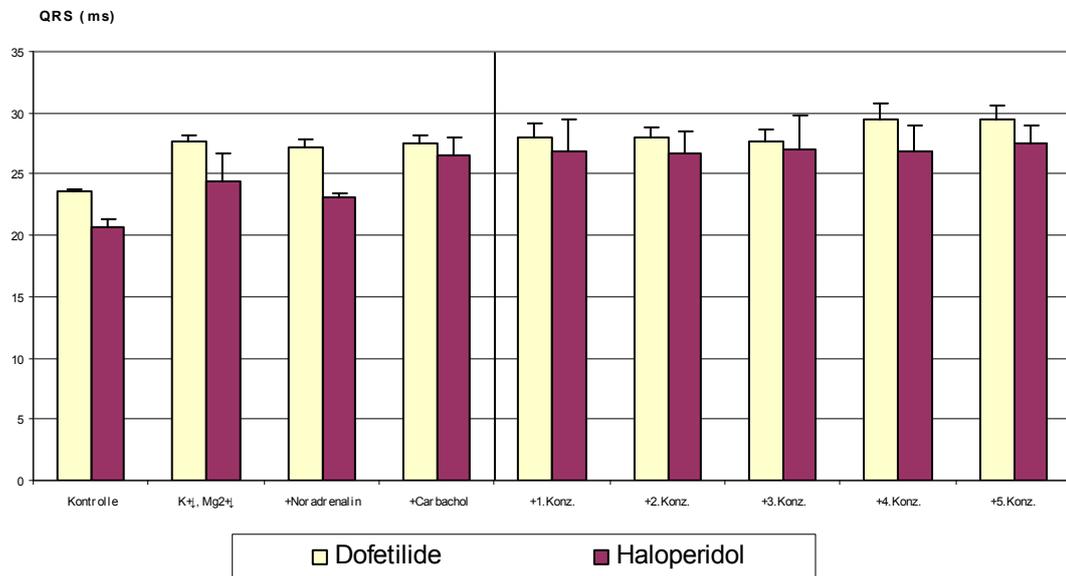


Abbildung 13: Konzentrationsabhängige Veränderungen der Länge des QRS-Komplexes unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.7 ST-Elevation

Während unter dem Einfluss von Dofetilide die ST-Streckenhebung signifikant abnahm, senkte sich unter Haloperidol die ST-Strecke zwar anfänglich, veränderte sich aber praktisch nicht (Abb. 14).

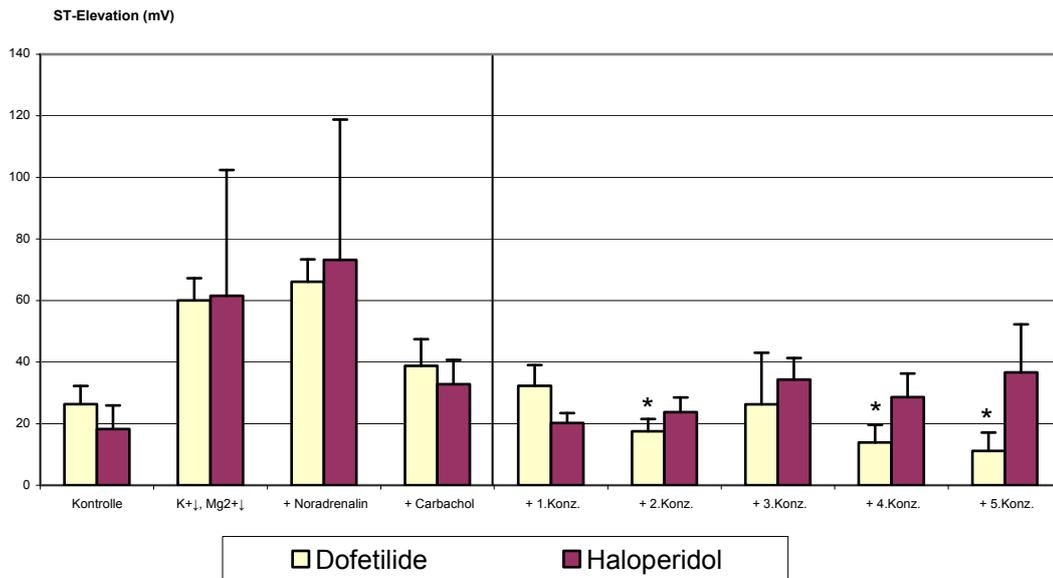


Abbildung 14: Konzentrationsabhängige Veränderungen der ST-Elevation unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, (*) **signifikant** gegenüber Carb.-Wert, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.8 Activation-recovery-interval (ARI gesamt und Δ -ARI)

Ebenso wie Dofetilide ab einer Konzentration von 10 nmol/l eine signifikante Zunahme des ARI bewirkte, wurde auch unter Haloperidol-Einfluss ein signifikanter Zuwachs ab 200 nmol/l beobachtet. Bei der Auswertung des ARI zeichneten sich beachtliche Unterschiede zwischen den vier Herzseiten ab. Aus diesem Grund wurde Δ -ARI als zusätzlicher Parameter in die Auswertung mit aufgenommen. Δ -ARI wurde als die maximale Differenz der Potentialdauer der vier Herzseiten definiert. Unter dem Einfluss von Dofetilide stieg Δ -ARI kontinuierlich an, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen. Ebenso erhöhte sich auch Δ -ARI der Haloperidol-Reihe, jedoch konnte hier beobachtet werden, dass bereits ab einer Konzentration von 100 nmol/l signifikant hohe Werte erzielt wurden (Abb. 15 und 16).

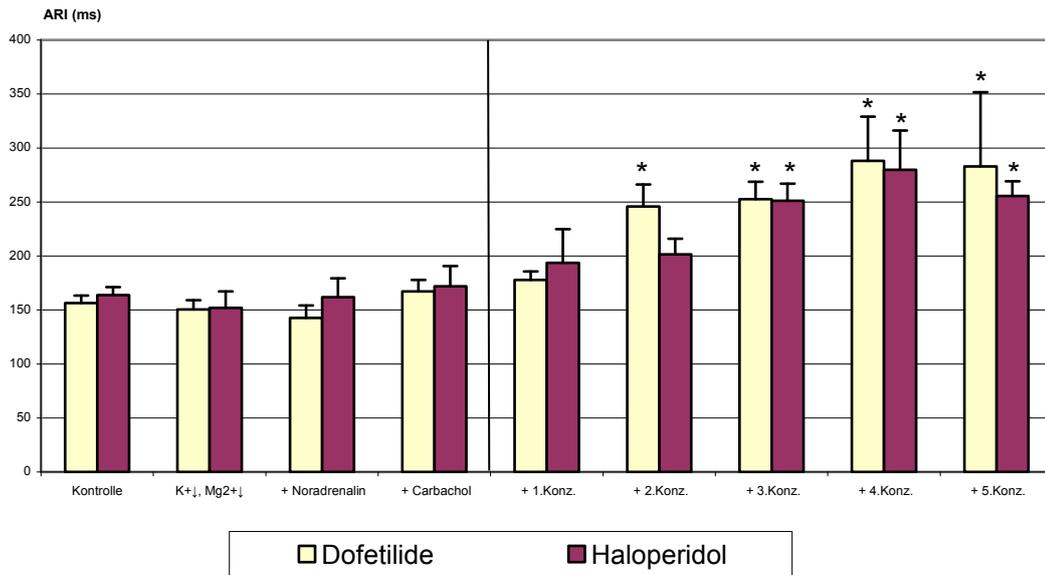


Abbildung 15: Konzentrationsabhängige Veränderungen der Potentialdauer unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, (*) **signifikant** gegenüber Carb.-Wert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

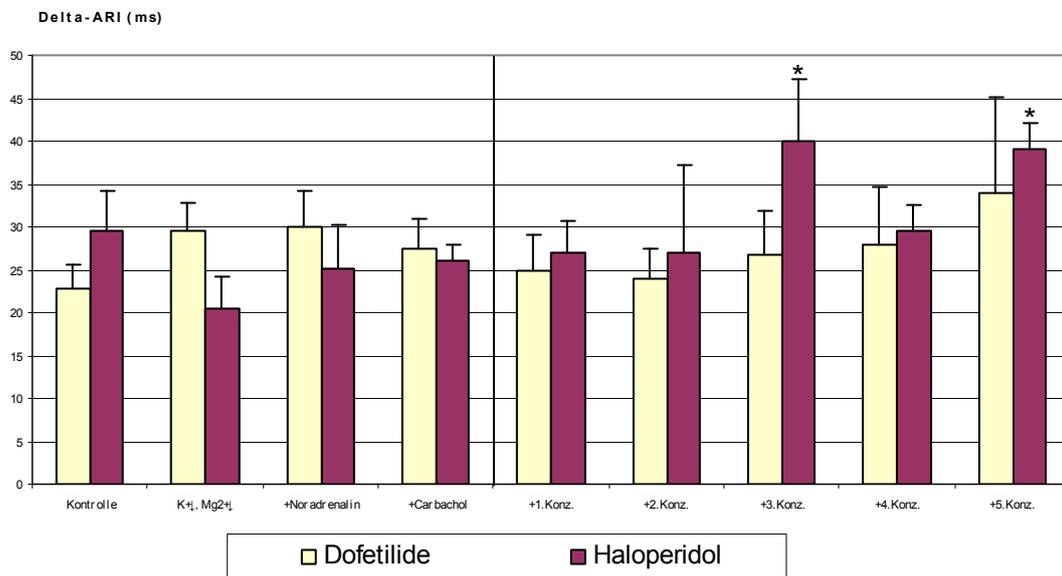


Abbildung 16: Konzentrationsabhängige Veränderungen des Δ -ARI unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, (*) **signifikant** gegenüber Carb.-Wert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.9 Totale Aktivierungszeit (TAT)

Die totale Aktivierungszeit wurde durch die Gabe von Haloperidol nicht beeinflusst und betrug konstant zwischen 10 und 11 ms. Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Herzareale zeichneten sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen den vier Herzseiten ab. Die mittlere Aktivierungszeit der Vorderseite der Herzen entsprach mit initial $8,6 \pm 0,7$ und final $10,5 \pm 1$ ms fast der Gesamtaktivierungszeit der Herzen. Im Vergleich dazu war die mittlere Aktivierungszeit der Rückseite mit initial $7 \pm 1,2$ ms und final $5,1 \pm 1,2$ ms signifikant kleiner.

Demgegenüber resultierte die Gabe von Dofetilide in einer gewissen Variabilität der totalen Aktivierungszeit und war am Ende der Testreihe sogar unter dem Ausgangswert, ohne eine Signifikanz zu erreichen.

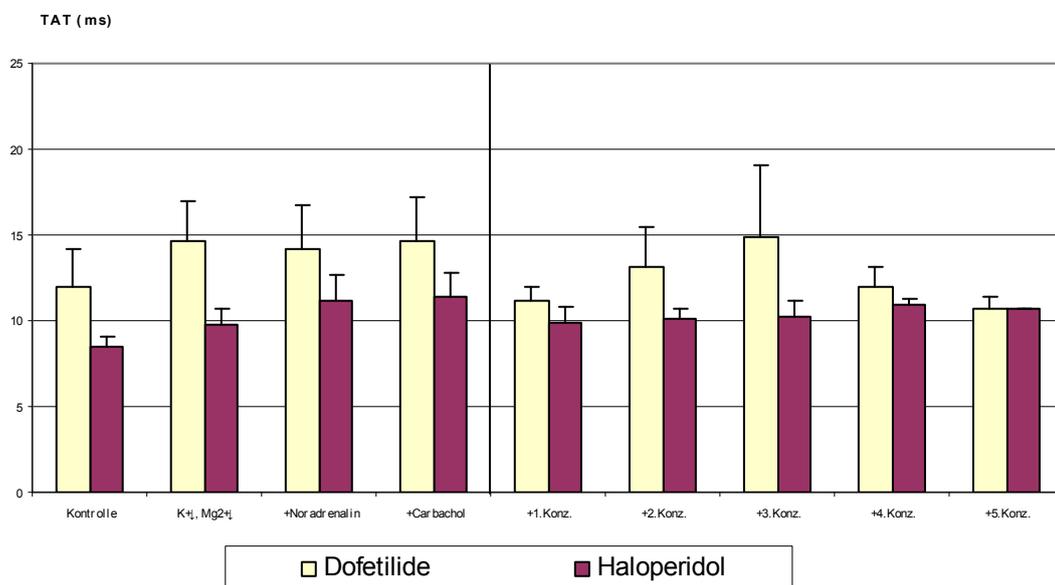


Abbildung 17: Konzentrationsabhängige Veränderungen der TAT unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.10 ARI-Dispersion

Die Dispersion nahm unter dem Einfluss von Haloperidol gleichermaßen zu, wie unter Gabe von Dofetilide, wobei kein Signifikanzniveau erreicht wurde. Die Dispersionszunahme unter Haloperidol verlief rapider und erreichte bereits bei 100 nmol/l ihr Maximum, während die Dispersion unter Dofetilide-Einfluss erst nach einer initialen Abnahme ab einer Konzentration von 20 nmol/l anstieg.

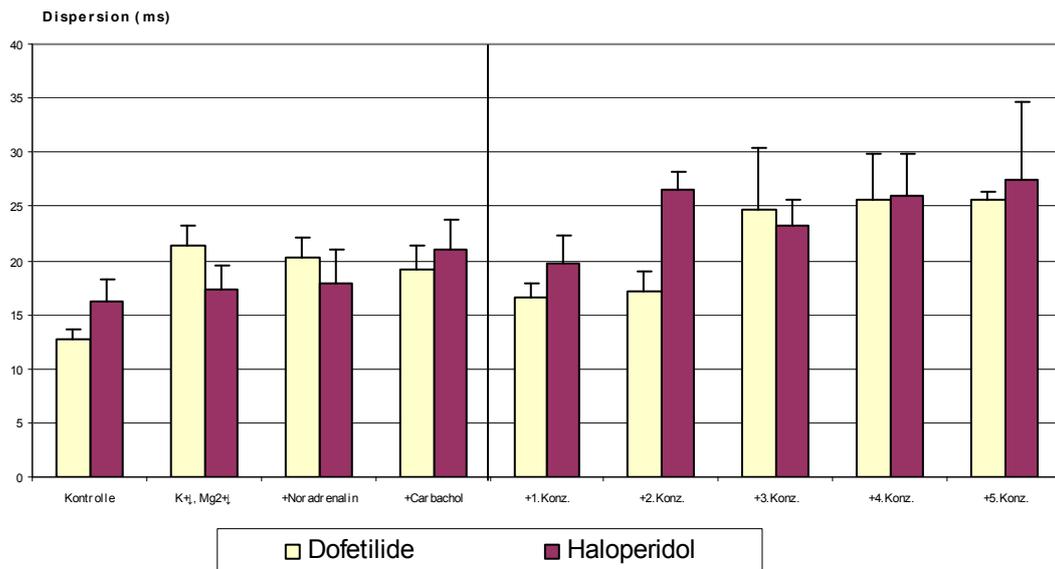


Abbildung 18: Konzentrationsabhängige Veränderungen der ARI-Dispersion unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.11 Vektorfeldähnlichkeit (VEC)

Unter Haloperidol und Dofetilide blieb die Ähnlichkeit der Vektorfelder nahezu unverändert (Abb. 19).

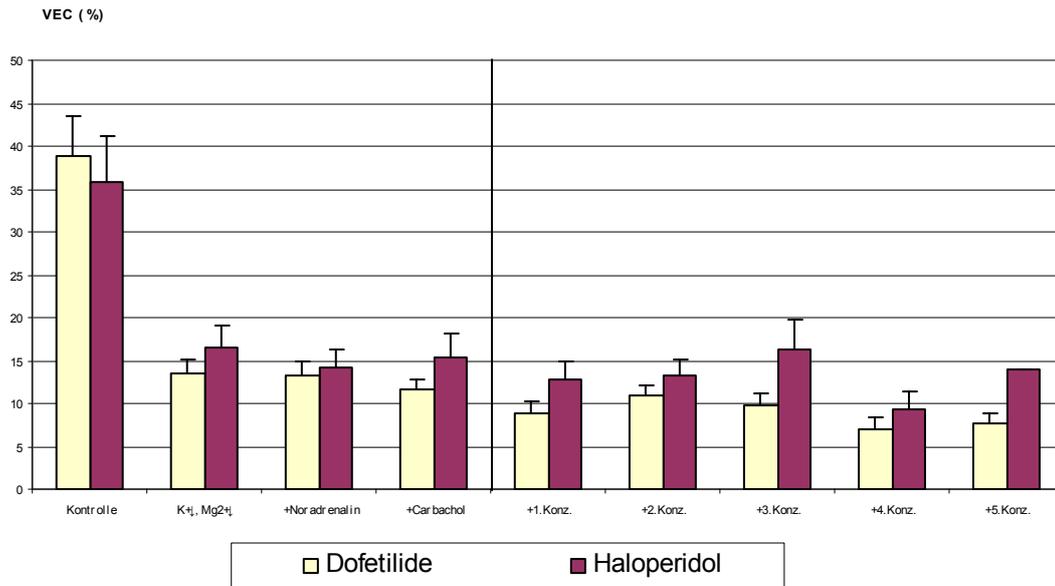


Abbildung 19: Konzentrationsabhängige Veränderungen der VEC unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.12 Break-trough-points (BTP)

Der Anteil an übereinstimmenden Erregungsursprungsorten, der sich bis zur Zugabe der Testsubstanzen in beiden Versuchsgruppen etabliert hatte, blieb unter Haloperidol wie auch unter Dofetilide prozentual erhalten.

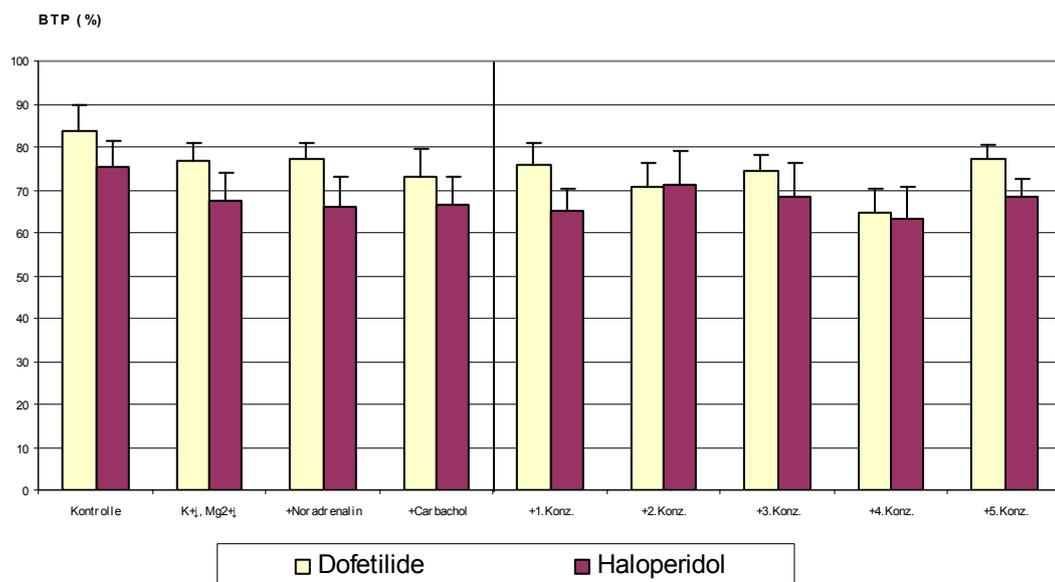


Abbildung 20: Konzentrationsabhängige Veränderungen der BTP unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.13 QTc-Intervall

Ebenso wie unter Dofetilide-Einfluss verlängerte sich das frequenzkorrigierte QT-Intervall unter dem Einfluss von Haloperidol kontinuierlich mit ansteigender Dosierung. In beiden Gruppen sind die QTc-Verlängerungen signifikant ($p < 0,05$); unter Dofetilide ab 10 nmol/l und unter Haloperidol ab 1 µmol/l.

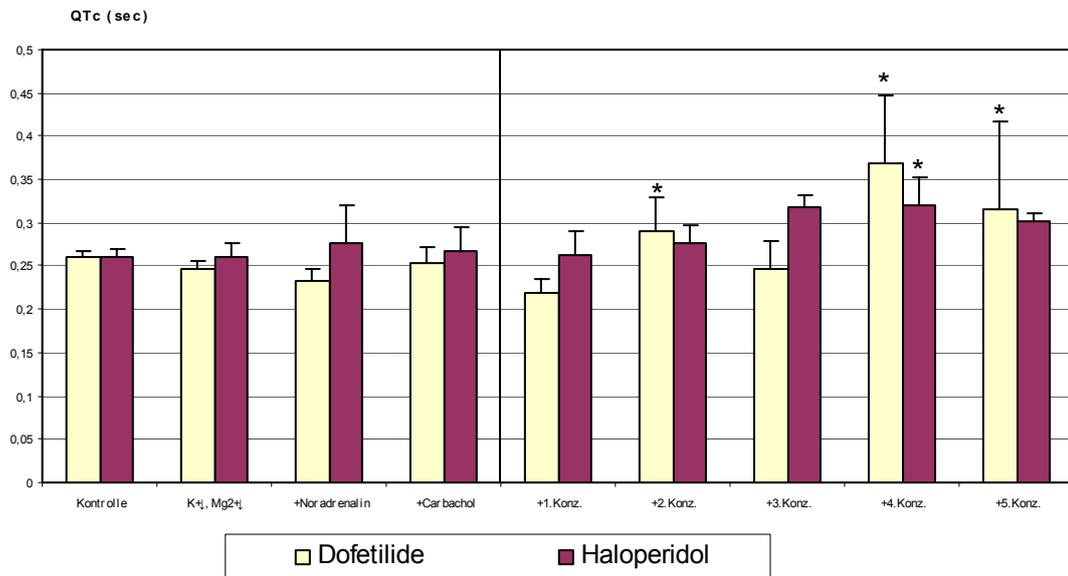


Abbildung 21: Konzentrationsabhängige Veränderungen des QTc-Intervalls unter Dofetilide und Haloperidol beim jungen Herzen, (*) **signifikant** gegenüber Carb.-Wert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt, Konzentrationen 1-5 vgl. Kap. 2.4.2

3.2.14 Arrhythmien

In diesem Abschnitt werden die unter Haloperidol- und Dofetilide-Einfluss aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien zusammengefasst, wobei das Hauptaugenmerk auf die ventrikulären Arrhythmien ab Grad IVb nach Lown (LOWN und WOLF 1971) gelegt wurde. In der Dofetilide-Versuchsreihe entwickelten vier der Herzen R-auf-T-Phänomene, von denen drei im weiteren Verlauf Torsade de Pointes entwickelten.

Tabelle 19: Konzentrationsabhängig aufgetretene ventrikuläre Arrhythmien unter Dofetilide (n = 7)

	10 ⁻⁹ mol/l	10 ⁻⁸ mol/l	2*10 ⁻⁸ mol/l	10 ⁻⁷ mol/l	2*10 ⁻⁷ mol/l	Gesamt
Salven	0	0	1	0	0	1
R-auf-T	0	1	2	1	0	4
TdP	0	0	2	1	0	3

Unter dem Einfluss von Haloperidol wies ein Herz Salven auf und drei Herzen entwickelten Torsade de Pointes, von denen alle zuvor R-auf-T-Phänome entwickelt hatten. Drei Herzen entwickelten keine höher als Grad IVb nach Lown klassifizierte ventrikuläre Arrhythmie.

Tabelle 20: Konzentrationsabhängig aufgetretene ventrikuläre Arrhythmien unter Haloperidol (n = 7)

	10^{-8} mol/l	10^{-7} mol/l	$2 \cdot 10^{-7}$ mol/l	10^{-6} mol/l	$2 \cdot 10^{-6}$ mol/l	Gesamt
Salven	0	0	1	0	0	1
R-auf-T	0	1	2	0	1	4
TdP	0	0	2	0	1	3

3.2.15 Zusammenschau der konzentrationsabhängigen Veränderungen elektrophysiologischer Parameter unter Haloperidol und Dofetilide

Resümierend kann gesagt werden, dass Haloperidol sämtliche Parameter in vergleichbarer Art und Weise beeinflusst hat wie Dofetilide. Beide Testsubstanzen führten zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz. In beiden Gruppen resultierte die Zugabe des Pharmakons in einer signifikanten Verlängerung der Potentialdauer (ARI) und des QTc-Intervalls. Sowohl Δ -ARI als auch die ARI-Dispersion nahmen zu; in dessen Folge in der Dofetilide-Reihe drei TdP ab einer Konzentration ≥ 20 nmol/l und in der Haloperidol-Reihe ebenfalls drei TdP ab einer Konzentration von ≥ 200 nmol/l entstanden. Unter Dofetilidezugabe blieben zwei Herzen und unter Haloperidolzugabe drei Herzen ohne höhergradige ventrikuläre Arrhythmie.

3.3 Kardiale Wirkung von Haloperidol am alten und jungen Herzen

Im folgenden Abschnitt werden die Wirkungen von Haloperidol am jungen Herzen den Wirkungen am alten Herzen gegenübergestellt, wobei als Referenzwert immer der letzte Wert vor Haloperidolgabe angenommen wird, sozusagen nach Herstellung der Haloperidol-unabhängigen Ausgangssituation (reduzierte Elektrolytkonzentration und nach Noradrenalin- und Carbacholgabe).

3.3.1 Linksventrikulärer Druck (LVP)

Der linksventrikuläre Druck nimmt bei den alten und den jungen Herzen kontinuierlich über die Zeit (Haloperidol-unabhängig) ab. Im Gegensatz zum LVP der jungen Herzen ist der Druck der alten Herzen von Beginn an geringer.

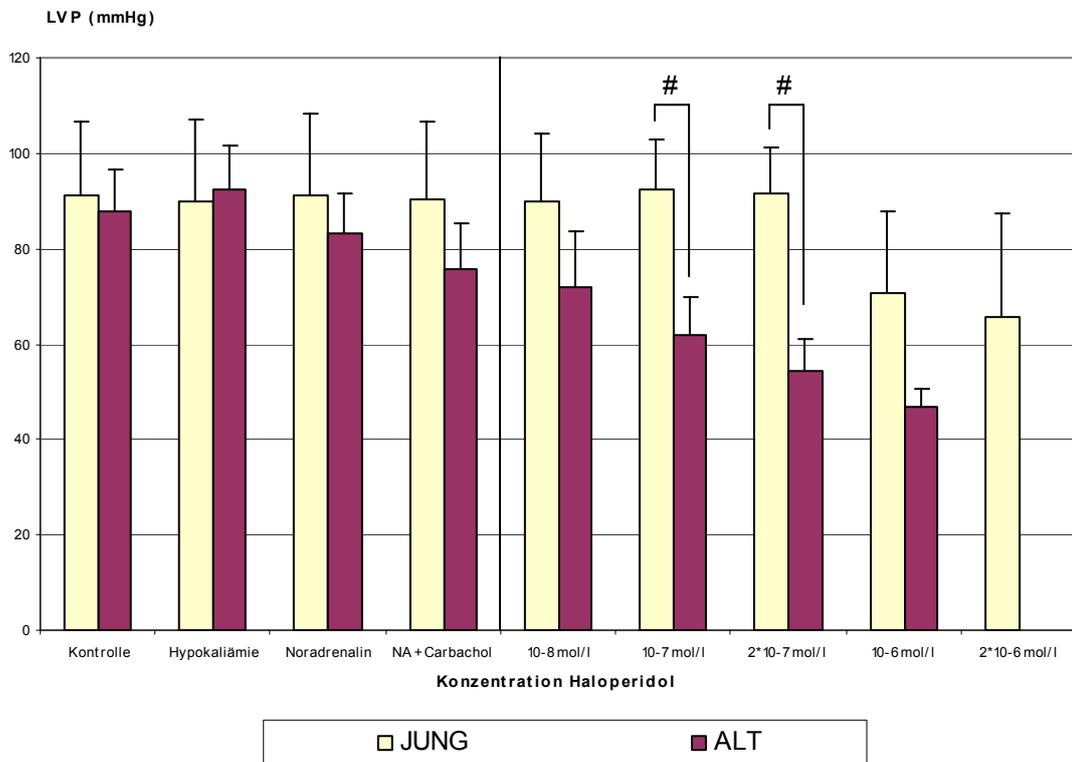


Abbildung 22: Konzentrationsabhängige Veränderungen des linksventrikulären Druckes unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, (#) **signifikanter** Unterschied zwischen alt und jung ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

3.3.2 Herzfrequenz

Während bei den jungen Herzen unter Haloperidolgabe die Herzfrequenz kontinuierlich abnahm (signifikant ab $1\mu\text{mol/l}$), wurde bei den alten Herzen die Schlagfrequenz (nach Carbacholgabe) nicht weiter beeinflusst.

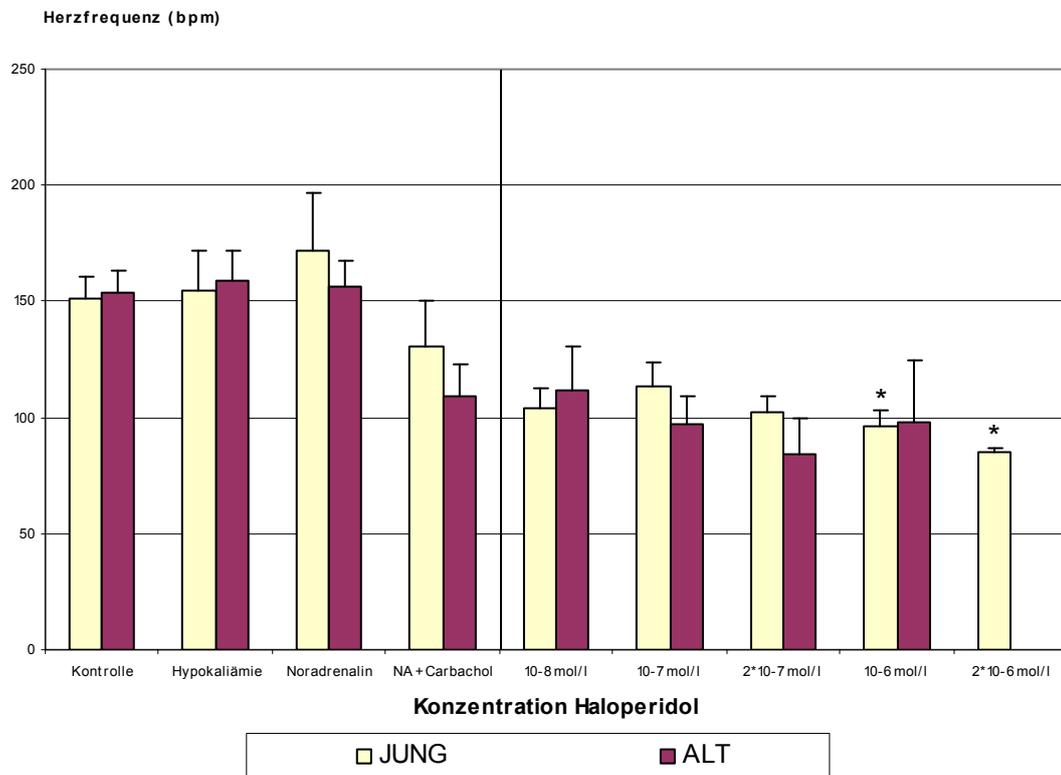


Abbildung 23: Konzentrationsabhängige Veränderungen der Herzfrequenz unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, (*) **signifikant** gegenüber Carb.-Wert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

3.3.3 Leistung der Herzen (PRP)

Bereits vor der Zugabe von Haloperidol hatte das alte Herz ein kleineres pressure rate product. Diese Differenz blieb bis zum Ende des Experimentes erhalten. Mit ansteigender Dosierung von Haloperidol nahm die Herzleistung in beiden Gruppen ab.

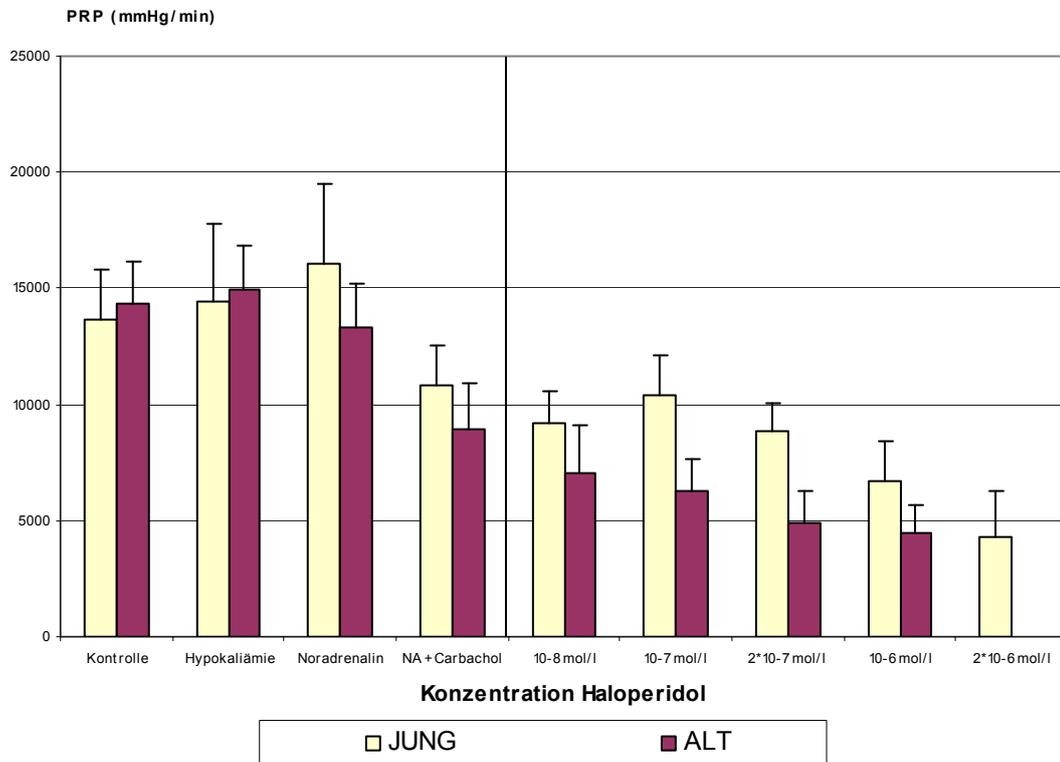


Abbildung 24: Konzentrationsabhängige Veränderungen des PRP unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt.

3.3.4 Koronarer Fluss (CF und relativer CF)

Der koronare Fluss nahm in beiden Gruppen im Verlauf der Versuche kontinuierlich über die Zeit ab. Von Beginn an war der koronare Fluss der alten Herzen höher als der der jungen Herzen (Abb. 25 und 26).

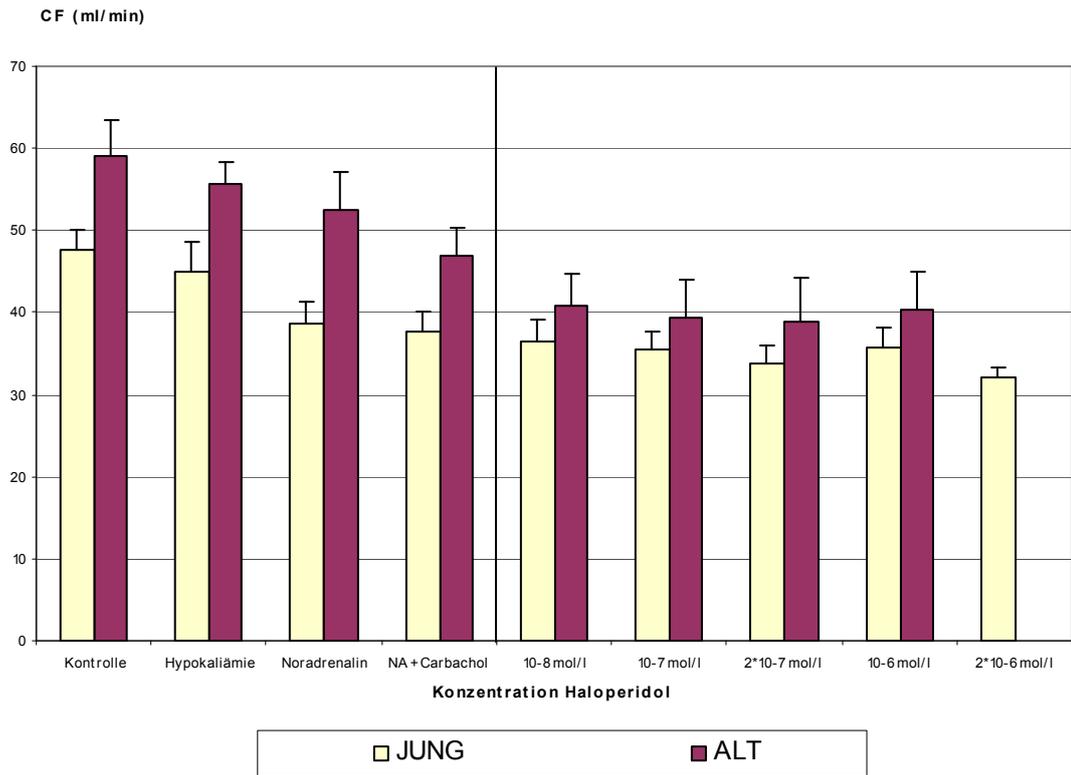


Abbildung 25: Konzentrationsabhängige Veränderungen des CF unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt.

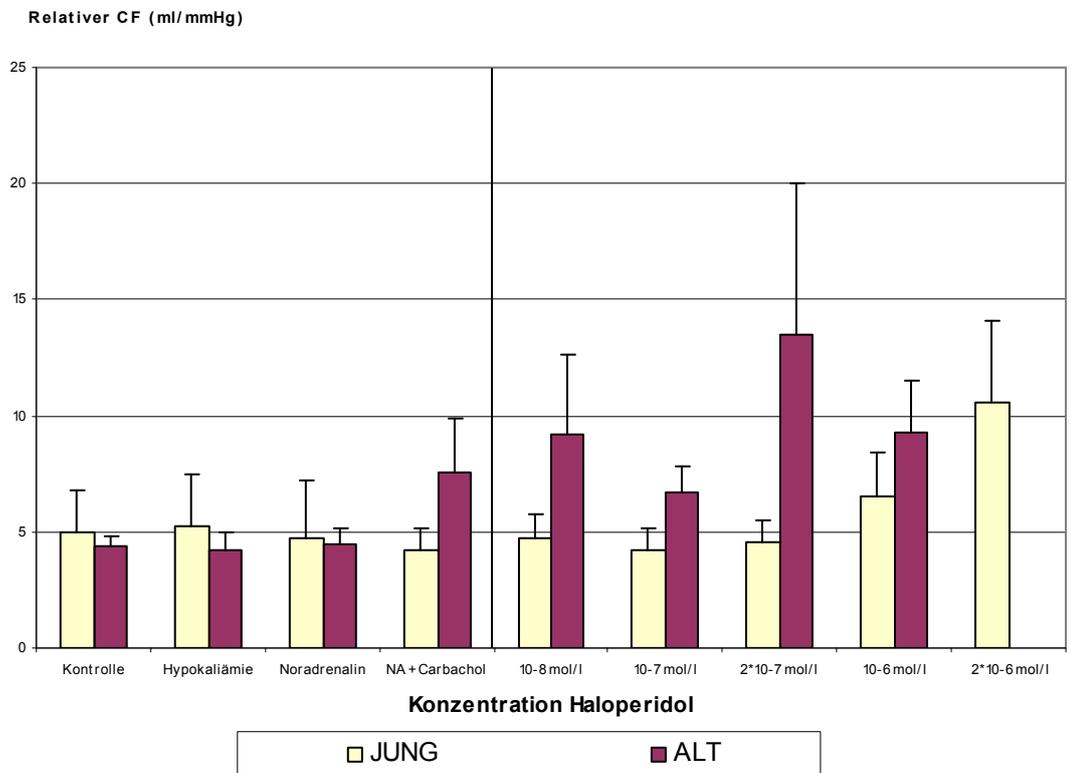


Abbildung 26: Konzentrationsabhängige Veränderungen des relativen CF unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt.

3.3.5 PQ-Intervall

Während Haloperidol bei den jungen Herzen keinen Effekt auf die Länge des PQ-Intervalls zeigte, führte es bei den alten Herzen zu einer nicht signifikanten Verlängerung.

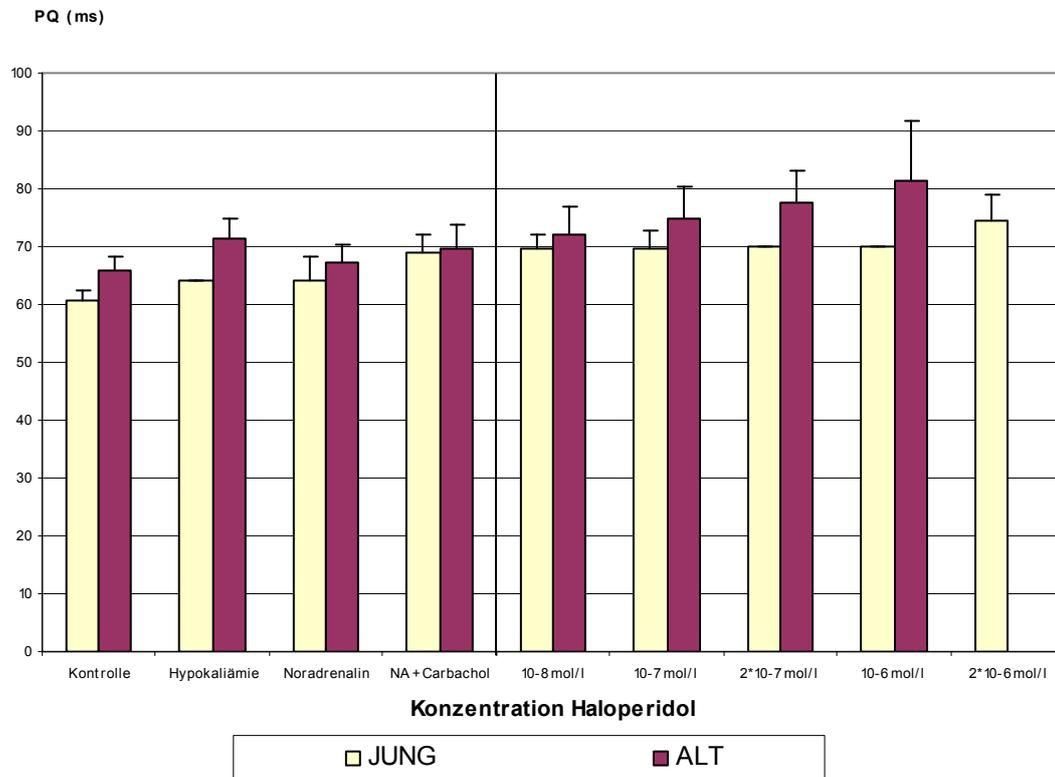


Abbildung 27: Konzentrationsabhängige Veränderungen des PQ-Intervalls unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

3.3.6 QRS-Komplex

Sowohl beim jungen als auch beim alten Herzen bleibt die Länge des QRS-Komplexes durch Haloperidol unbeeinflusst.

3.3.7 ST-Elevation

Die ST-Streckenhebung zeigte unter Haloperidolgabe bei den jungen und alten Herzen praktisch keine Veränderung, da die Streuungen auch relativ groß sind.

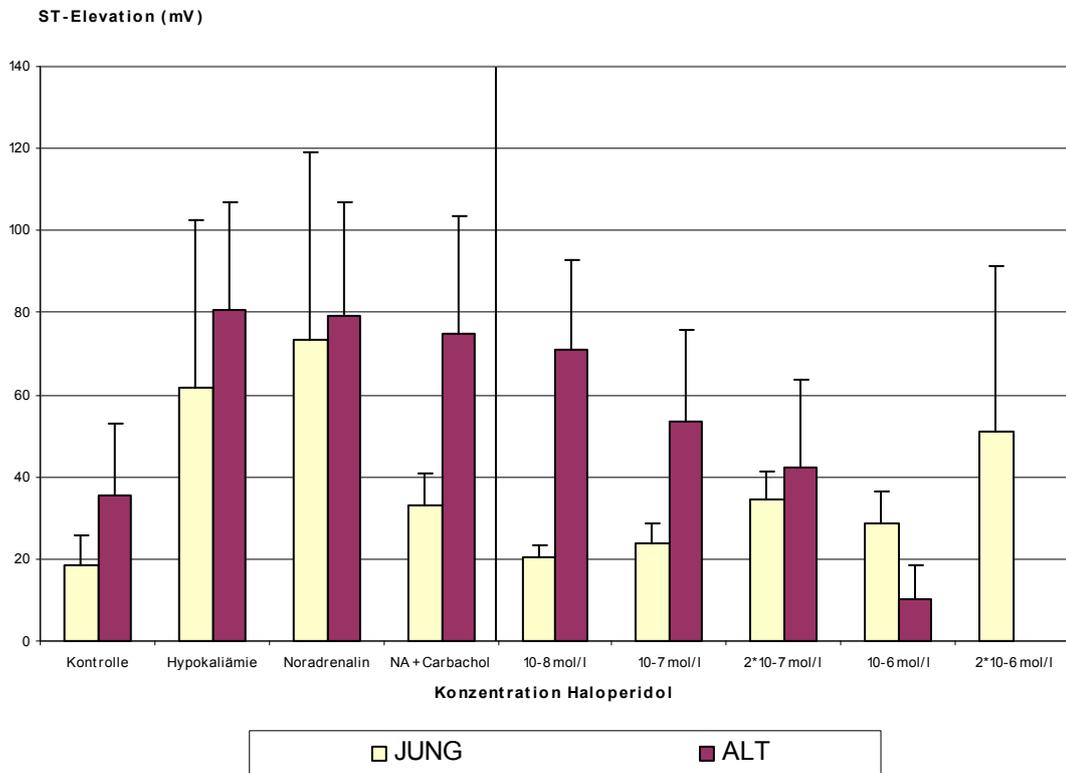


Abbildung 28: Konzentrationsabhängige Veränderungen der ST-Elevation unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt.

3.3.8 Activation-recovery-interval (ARI und Δ -ARI)

Ebenso wie die Potentialdauer der jungen Herzen zunahm (signifikant ab 200 nmol/l), verlängerte sich ARI unter Haloperidol auch bei den alten Herzen, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen. Die Potentialdauer der alten Herzen war bereits vor Zugabe von Haloperidol signifikant kürzer als die der jungen Herzen. Diese Differenz blieb bis Versuchsende bestehen.

Die maximale Differenz der Potentialdauer der vier Herzseiten (Δ -ARI) nahm bei den jungen Herzen unter ansteigender Dosierung von Haloperidol zu. Bei den alten Herzen war Δ -ARI zu Beginn höher. Diese Differenz hob sich mit steigender Haloperidol-Konzentration auf (Abb. 29 un 30).

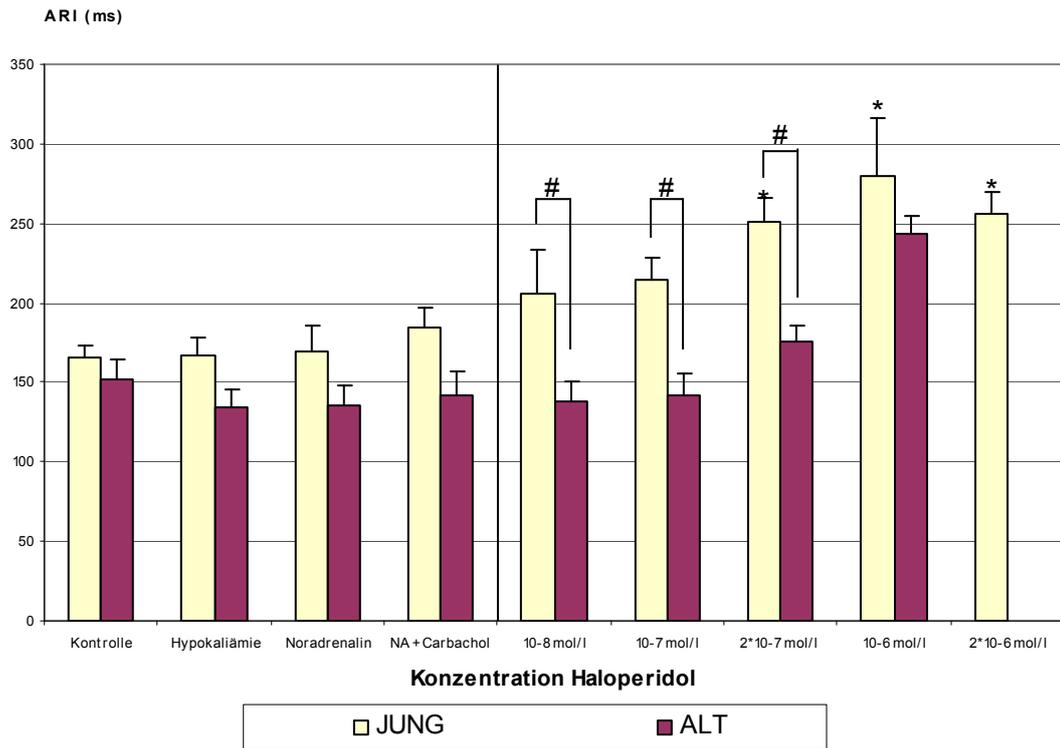


Abbildung 29: Konzentrationsabhängige Veränderungen der Potentialdauer unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, (*) **signifikant** gegenüber Carb.-Wert ($p < 0,05$), (#) **signifikanter** Unterschied zwischen alt und jung ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

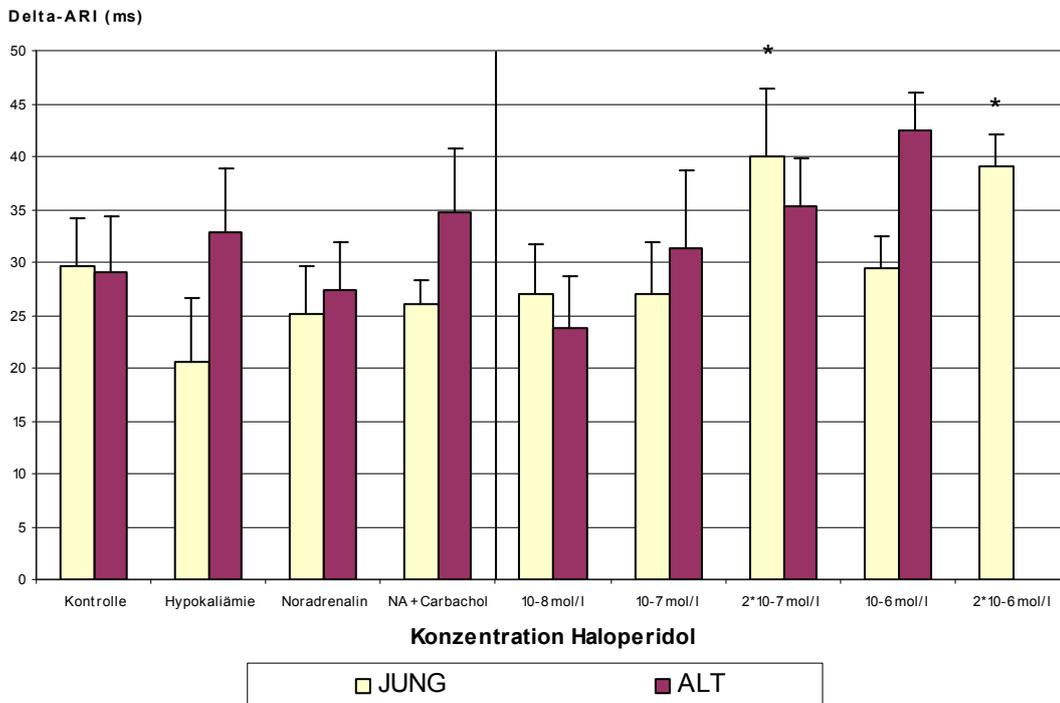


Abbildung 30: Konzentrationsabhängige Veränderungen des Δ -ARI unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, (*) **signifikant** gegenüber Carb.-Wert ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

3.3.9 Totale Aktivierungszeit (TAT)

Die totale Aktivierungszeit wurde durch die Gabe von Haloperidol weder beim alten noch beim jungen Herzen beeinflusst. Bei den alten Herzen lag diese Zeit mit Werten von durchschnittlich 17 bis 18 ms signifikant über der von den jungen Herzen benötigten Aktivierungszeit von Werten zwischen 10 und 11 ms.

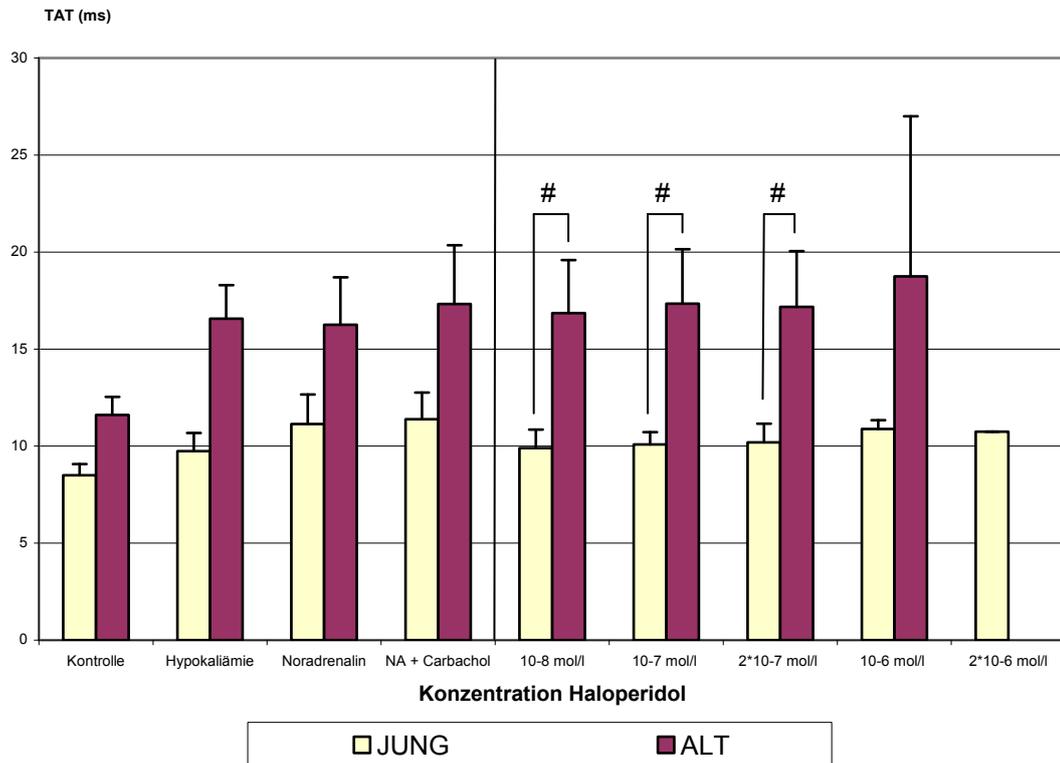


Abbildung 31: Konzentrationsabhängige Veränderungen der TAT unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, (#) **signifikanter** Unterschied zwischen alt und jung ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

3.3.10 ARI-Dispersion

Auch die ARI-Dispersion nahm in der alten und jungen Gruppe kontinuierlich mit steigender Haloperidol-Dosierung zu, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen. Wobei bei den jungen Herzen vorgeifend zu bemerken ist, dass ein sprunghafter Anstieg der Dispersion bereits zwischen 10 und 100 nmol/l zu verzeichnen war. Die TdP-Arrhythmien die sich entwickelten, zeigten sich bei dieser Konzentration.

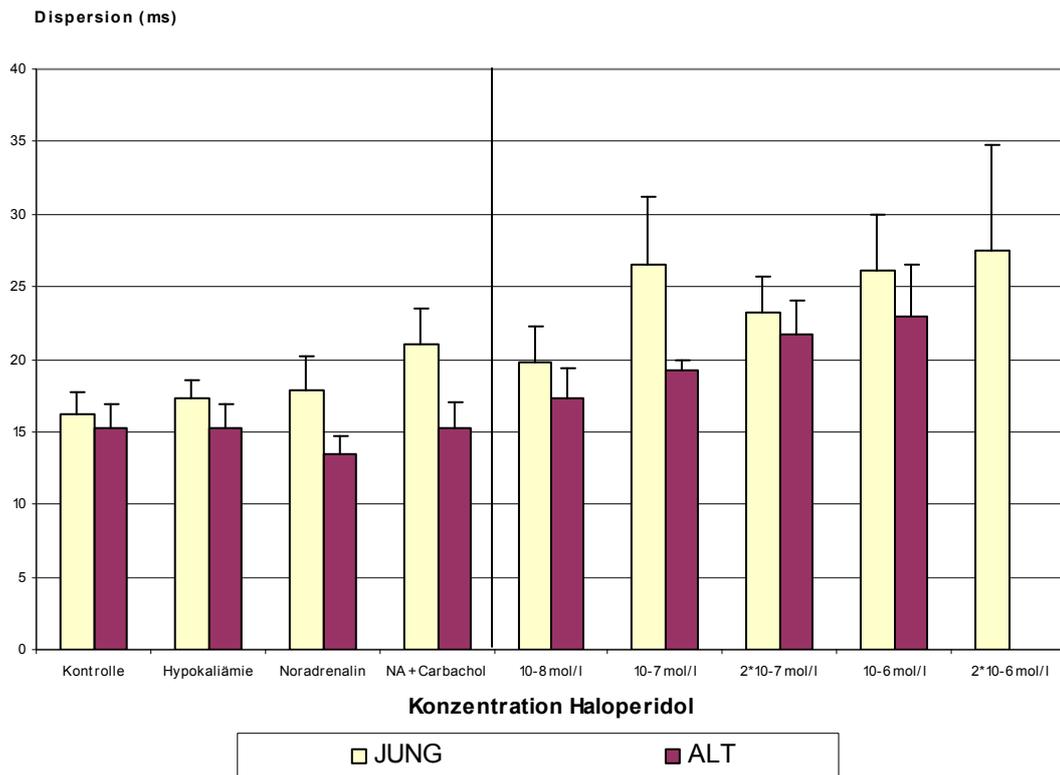


Abbildung 30: Konzentrationsabhängige Veränderungen der ARI-Dispersion unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, alle Werte sind als MW±SEM dargestellt.

3.3.11 Vektorfeldähnlichkeit (VEC)

Durch Gabe von Haloperidol war in beiden Gruppen eine nicht signifikante Reduktion der Vektorfeldähnlichkeit zu verzeichnen. Jedoch unterschritten die alten Herzen eine Vektorfeldähnlichkeit von 10 % und es trat Kammerflimmern auf.

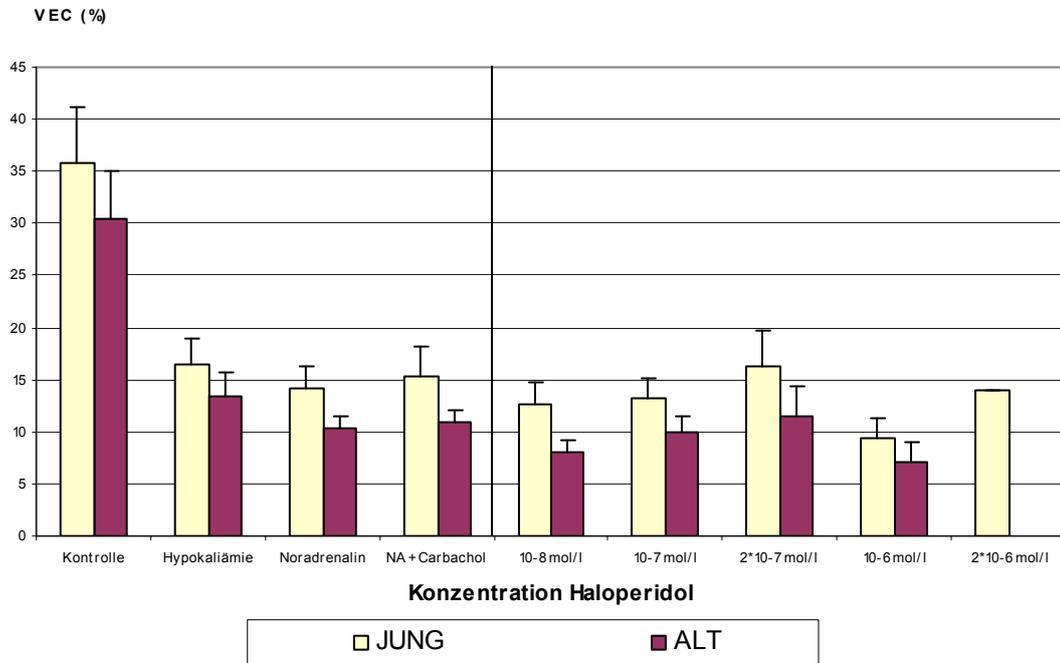


Abbildung 33: Konzentrationsabhängige Veränderungen der Vektorfeldähnlichkeit unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

3.3.12 Break-trough-points (BTP)

Durch Zugabe von Haloperidol wurde die Übereinstimmung der Erregungsursprungsorte in beiden Gruppen nicht verändert und sank bei alten und jungen Herzen nicht unter 60 %.

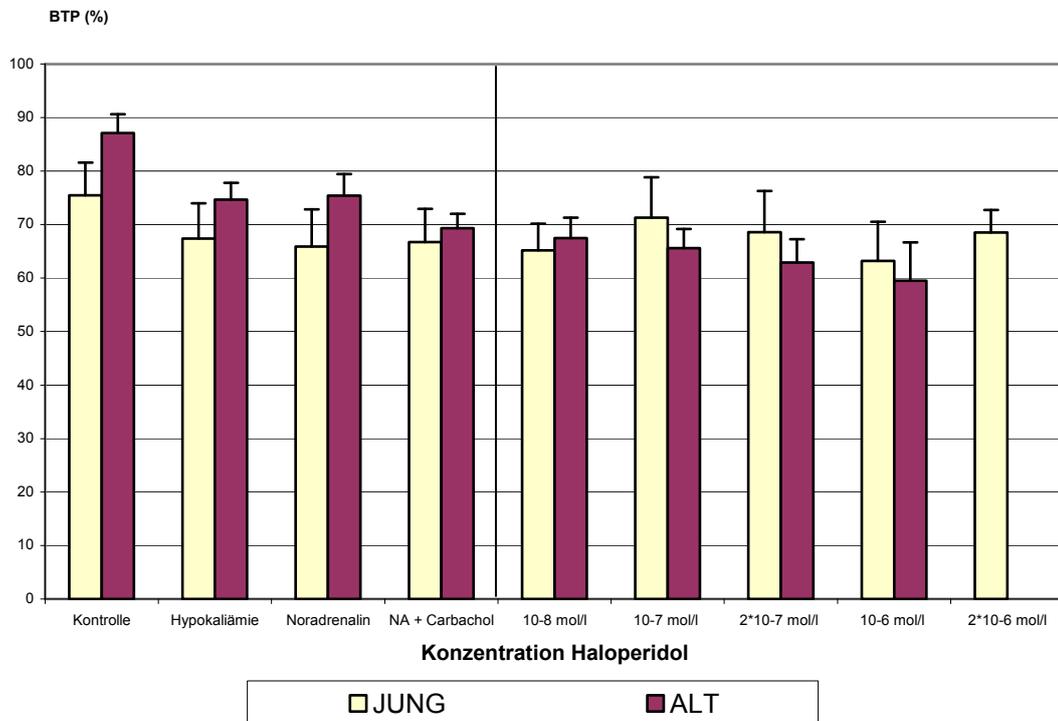


Abbildung 34: Konzentrationsabhängige Veränderungen der BTP unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

3.3.13 QTc-Intervall

Das frequenzkorrigierte QT-Intervall der alten Herzen war von Beginn an signifikant kürzer als das der jungen Herzen ($p < 0,05$). Bei den jungen Herzen verlängerte sich das QTc-Intervall unter Haloperidolzugabe; eine Signifikanz wurde erst ab einer Konzentration von $1 \mu\text{mol/l}$ erreicht. Während das QTc-Intervall der alten Herzen von Haloperidol relativ unbeeinflusst blieb (Abb. 35).

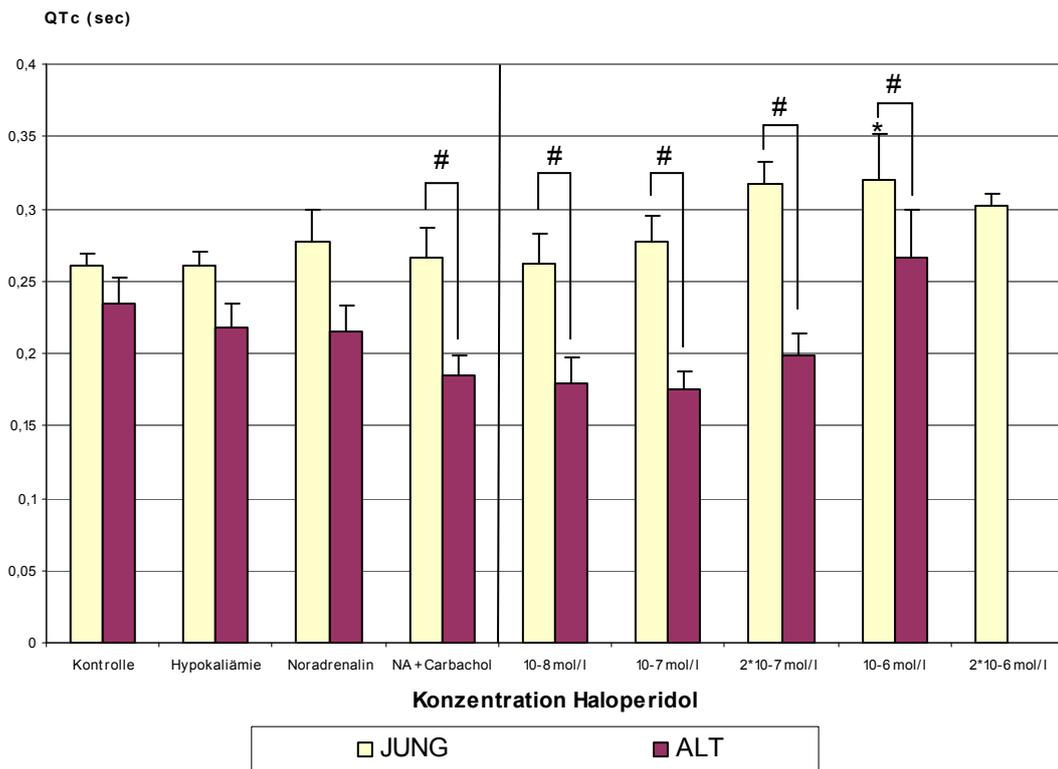


Abbildung 35: Konzentrationsabhängige Veränderungen des QTc-Intervalls unter Haloperidol beim jungen und alten Herzen, (*) **signifikant** gegenüber Carb.-Wert ($p < 0,05$), (#) **signifikanter** Unterschied zwischen alt und jung ($p < 0,05$), alle Werte sind als $MW \pm SEM$ dargestellt.

3.3.14 Arrhythmien

Von den jungen Herzen wies unter dem Einfluss von Haloperidol ein Herz Salven auf und drei Herzen entwickelten Torsade de Pointes, von denen 4 zuvor R-auf-T-Phänomene gezeigt hatten. Drei Herzen entwickelten keine höher als Grad IVb nach LOWN klassifizierte ventrikuläre Arrhythmie.

Tabelle 21: Konzentrationsabhängig aufgetretene ventrikuläre Arrhythmien unter Haloperidol beim jungen Herzen (n = 7)

	10 ⁻⁸ mol/l	10 ⁻⁷ mol/l	2*10 ⁻⁷ mol/l	10 ⁻⁶ mol/l	2*10 ⁻⁶ mol/l	Gesamt
Salven	0	0	1	0	0	1
R-auf-T	0	1	2	0	1	4
TdP	0	0	2	0	1	3

In die Auswertung der bei den alten Herzen aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien wurde der Grad IIIb nach Lown (Bigeminus) mit einbezogen, da bei drei Herzen diese

Rhythmusstörung in sehr manifester und rezidivierender Weise aufgetreten war. Des Weiteren endeten vier der sieben Experimente aufgrund des Auftretens von schwerwiegenden Tachyarrhythmien; im Detail entwickelte ein Herz Torsade de Pointes, eines Kammerflattern und zwei Kammerflimmern. Insgesamt verblieben zwei alte Herzen über die gesamte Dauer des Experimentes frei von höhergradig als IIIb nach Lown klassifizierten ventrikulären Arrhythmien.

Tabelle 22: Konzentrationsabhängig aufgetretene ventrikuläre Arrhythmien unter Haloperidol beim alten Herzen (n = 7)

	10^{-8} mol/l	10^{-7} mol/l	$2 \cdot 10^{-7}$ mol/l	10^{-6} mol/l	$2 \cdot 10^{-6}$ mol/l	Gesamt
Bigeminus	2	1	0	0	0	3
R-auf-T	0	0	0	0	0	0
TdP	0	0	0	1	0	1
K.-flattern	0	0	0	1	0	1
K.-flimmern	0	1	0	1	0	2

3.3.15 Zusammenfassung der Wirkung von Haloperidol am jungen und alten Kaninchenherzen

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Haloperidol die Parameter beim alten und jungen Herzen in gleichförmiger Art und Weise verändert, obwohl diese häufig aufgrund der unterschiedlichen konstitutionellen Voraussetzungen von jungen und alten Herzen differente Ausgangswerte aufwiesen. So war beispielsweise der anfängliche koronare Fluss der alten Herzen höher, der linksventrikuläre Druck niedriger und die totale Aktivierungszeit länger als bei den jungen Herzen.

In beiden Gruppen kam es über die Dauer des Experimentes zu einer Abnahme des linksventrikulären Druckes, des koronaren Flusses und der Leistung der Herzen. Auch bezüglich der elektrophysiologischen Parameter wiesen beide Gruppen überwiegend homogene Reaktionen auf. So führte die Gabe von Haloperidol bei alten und jungen Herzen zur Zunahme der Potentialdauer, des Δ -ARI und der Dispersion und zu einer weiteren Abnahme der Herzfrequenz und der Vektorfeldähnlichkeit.

Als eindrucklichste Differenz zwischen alten und jungen Herzen verbleibt das QTc-Intervall, welches von Beginn der Haloperidolgabe an bei den jungen Herzen signifikant größer war als bei den alten Herzen und unter zunehmender Haloperidolkonzentration signifikant zunahm, während das QTc-Intervall der alten Herzen relativ unbeeinflusst blieb. Junge Herzen entwickelten drei TdP unter Haloperidolgabe und die alten Herzen nur eine. Jedoch unterschritt die Vektorfeldähnlichkeit der alten Herzen 10 % und Kammerflimmern und -flattern traten vermehrt auf.

3.4 Torsade de Pointes

Wie auch in der Dofetilide-Gruppe entwickelten sich bei den jungen Kaninchenherzen unter Haloperidolgabe bei 3/7 Torsade de Pointes ab Konzentrationen ≥ 100 nmol/l, denen allen gemeinsam eine early Afterdepolarisation (R-auf-T im EKG) vorausging. Beim Vergleich der alten mit den jungen Herzen unter Haloperidol stehen 3/6 Torsade de Pointes Arrhythmien bei den jungen Herzen 1/7 in der Gruppe der alten Herzen gegenüber, denen ebenfalls allen gemeinsam ein R-auf-T-Phänomen vorausging. Bei den jungen Herzen beschränkte sich das Rhythmusstörungsmuster, mit Ausnahme 1/7 Herzen mit Salven, auf TdP. Die alten Herzen entwickelten hingegen anderweitige Rhythmusstörungen, wie stark ausgeprägte Bigemini (3/7), Kammerflimmern (2/7) und Kammerflattern (1/7), wobei einzelne Herzen verschiedene Rhythmusstörungen aufwiesen und 2/7 Herzen bis zur höchsten Haloperidol-Konzentrationstufe von 2 μ M frei von höhergradig als IIIb nach Lown klassifizierten ventrikulären Arrhythmien verblieben (vgl. Kap. 3.3.14).

3.4.1 Verlauf einer Torsade de Pointes

Bei stark inhomogener Repolarisation der vorausgegangenen Aktion gingen jeder TdP R-auf-T-Extrasystolen voraus. Wobei die Initiierung der TdP an der Stelle der R-auf-T-Extrasystole erfolgte, wenn eine lange Potentialdauer (ARI-Zunahme und QTc-Intervall-Zunahme siehe Kap. 3.2.8, 3.2.13, 3.3.8 und 3.3.13) bei erhöhter lokaler Dispersion zu beobachten war. Zudem zeigte sich eine Zunahme der Dispersion an der rechten Ventrikelwand (Abb. 36), welche von Beginn an die Wand mit dem höchsten Grad der Dispersion war.

Zusätzlich führte die Gabe von Haloperidol zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme der QTc-Differenz zwischen linker und rechter Ventrikelseite (Abb. 37). Solch ein QTc-Differenz-Effekt konnte für Dofetilide nicht nachgewiesen werden.

In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass weder die alleinige QTc-Intervall-Verlängerung, noch die alleinige Herzfrequenzsenkung, noch die Dispersionszunahme Torsade de Pointes induzierten, sondern dass die lineare Kombination dieser Parameter als unabhängige Variable hochsignifikant TdP prognostizieren können (bereinigtes R^2 0,896, $p < 0,001$; alle Variablen wurden mit $p < 0,05$ eingebracht: Dispersion $p = 0,005$, QTc $p = 0,04$, HF $p = 0,01$). Zum gleichen Ergebnis gelangte man, wenn anstelle der Dispersion lediglich die Dispersion der rechten Ventrikelwand eingesetzt wurde.

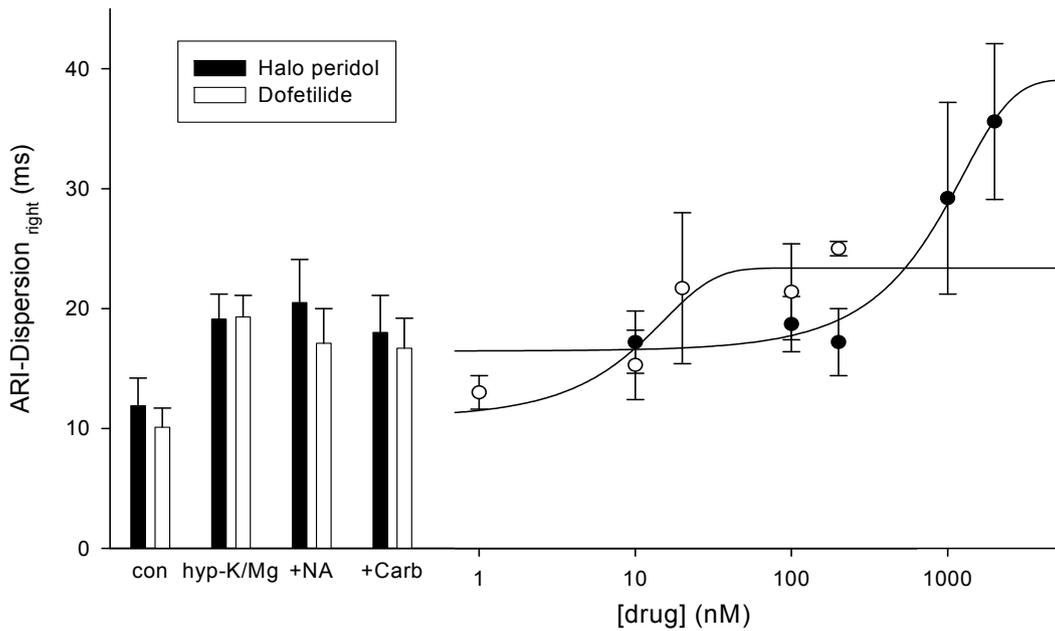


Abbildung 36: ARI-Dispersion der rechten Ventrikelwand, vgl. Haloperidol/Dofetilide bei jungen Herzen

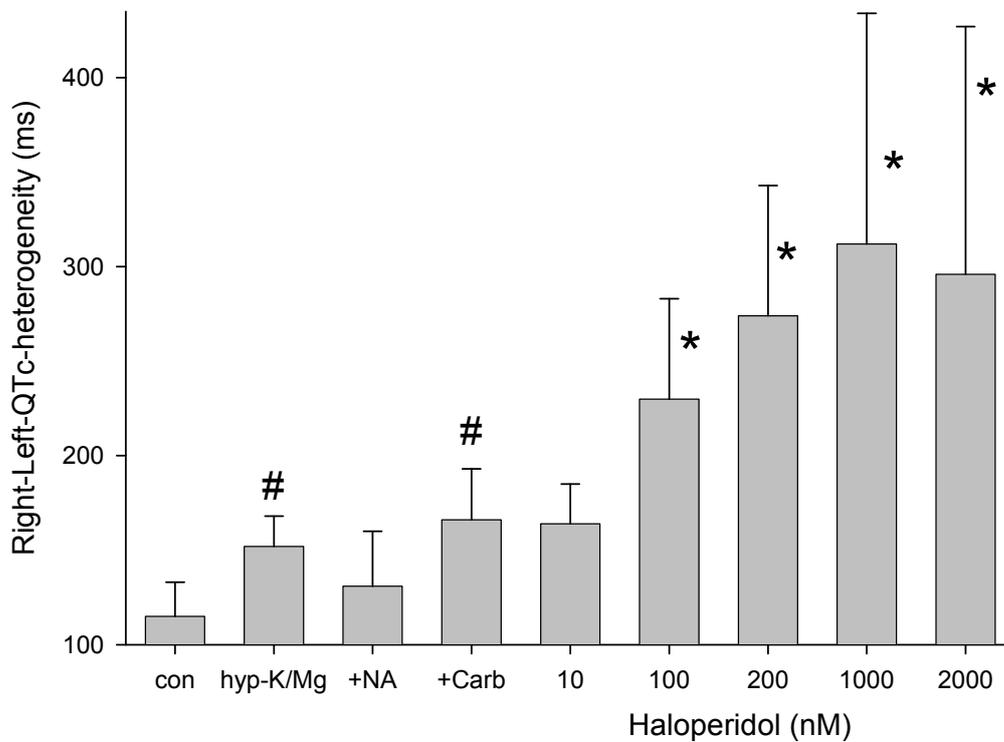


Abbildung 37: Entwicklung der Rechts-links-QTc-Heterogenität unter Haloperidol, (#) zeigt Signifikanz gegenüber den Kontrollwerten an, (*) zeigt Signifikanz gegenüber den Werten nach Carbacholzugabe an

3.4.2 Torsade de Pointes Entstehung an einem konkreten Beispiel (beim jungen Herzen unter 0,2 μ M Haloperidol)

Die Torsade de Pointes wurde initiiert durch eine early Afterdepolarisation in der linken Herzwand, wo zu diesem Zeitpunkt die Aktionspotentialdauer mit im MW von 95 ms relativ kurz und die Dispersion moderat erhöht (18 ms) war, während in den anderen Regionen die Dispersion exzessiv erhöht (rechts-29 ms, front-39,3 ms und back-38,8 ms) und auch die Potentialdauer verlängert (rechts-190 ms, front-151 ms und back-146 ms) war.

Dieser early Afterdepolarisation folgte typischerweise eine zweite mit Entstehung (BTP) in einer anderen Herzregion. Diese initiierte ein komplexes Aktivierungsausbreitungsmuster, lief in langen ununterbrochenen Bahnen mehrfach um das Herz und zeigte das charakteristisch undulierende elektrokardiographische Bild (Abb. 38).

Die Drehung des QRS-Komplexes um die isoelektrische Linie kann durch den Wechsel der Ausbreitungsrichtung erklärt werden (Abb. 39 und 40). Man kann während des ersten Zyklus sehen, dass die letzte aktivierte Region die Hinterwand – mit einer Wellenausbreitung von links-frontal nach rechts – war. Im Anschluss entwickelte sich stufenweise eine Blockzone im rechts-frontalen Herzspitzenbereich und ab Schlag 6 kristallisierte sich eine Wellenteilung – gefolgt von elektrophysiologischen Aktionen mit inverser Ausbreitungsrichtung (Verlauf: beginnend an der Vorderseite über links-hinten und endend rechts) – heraus.

Die Terminierung erfolgte bei eher homogenem Aktivitätsmuster (Schlag 8 mit mehr oder weniger 1 Wellenfront) und langsamer Ausbreitung (160 ms) spontan. Der nächste Schlag (9) ist wieder Sinusrhythmus. In diesem Beispiel ist der nächste Schlag (10) wieder eine R-auf-T-Extrasystole.

Alle beobachteten Torsade de Pointes in dieser Studie zeigten gleichartige Charakteristika in der Entstehung, Unterhaltung und Termination der TdP.

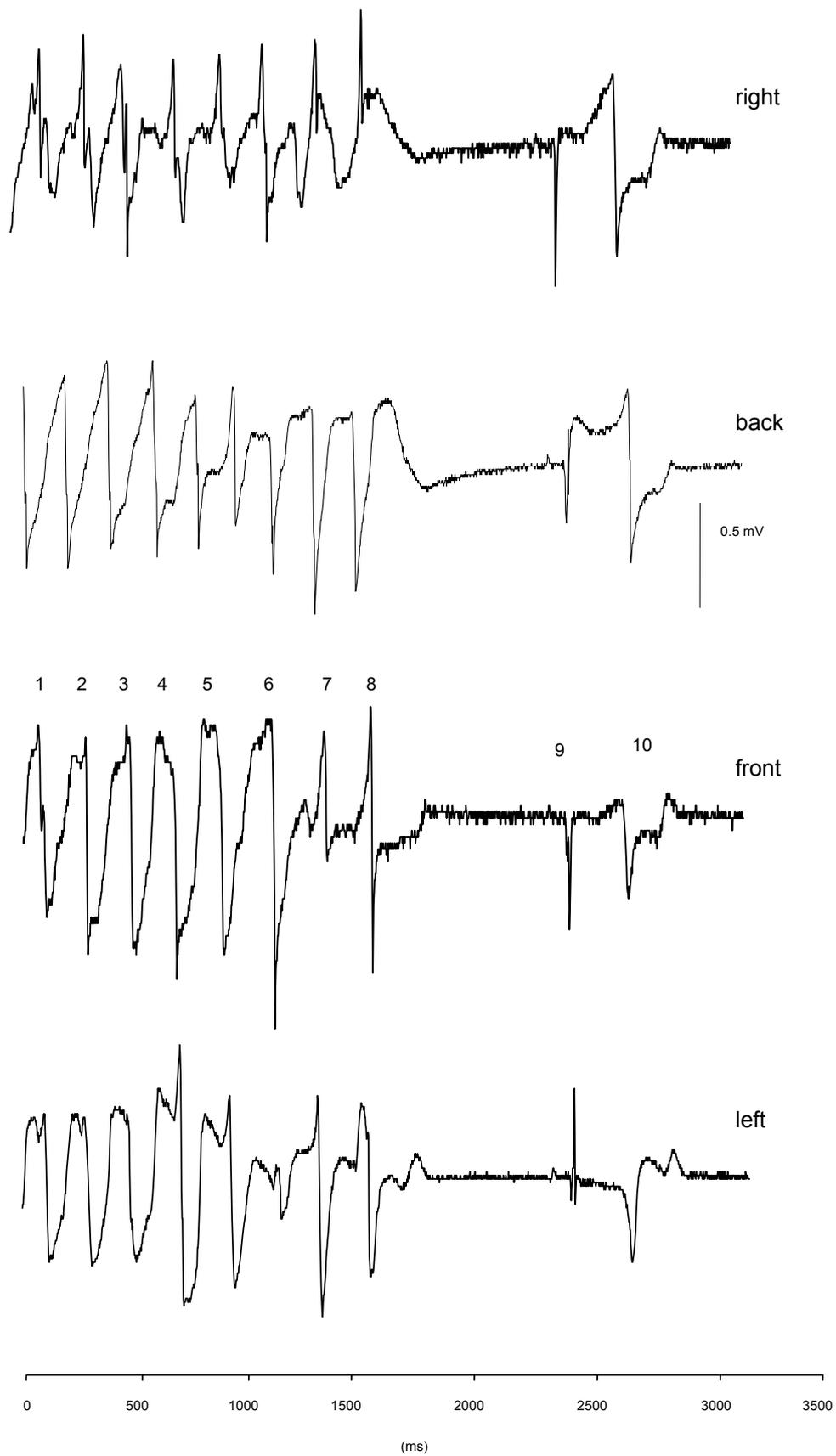


Abbildung 38: Elektrokardiographisches Bild der TdP mit repräsentativer Darstellung der 4 Herzseiten

Ergebnisse

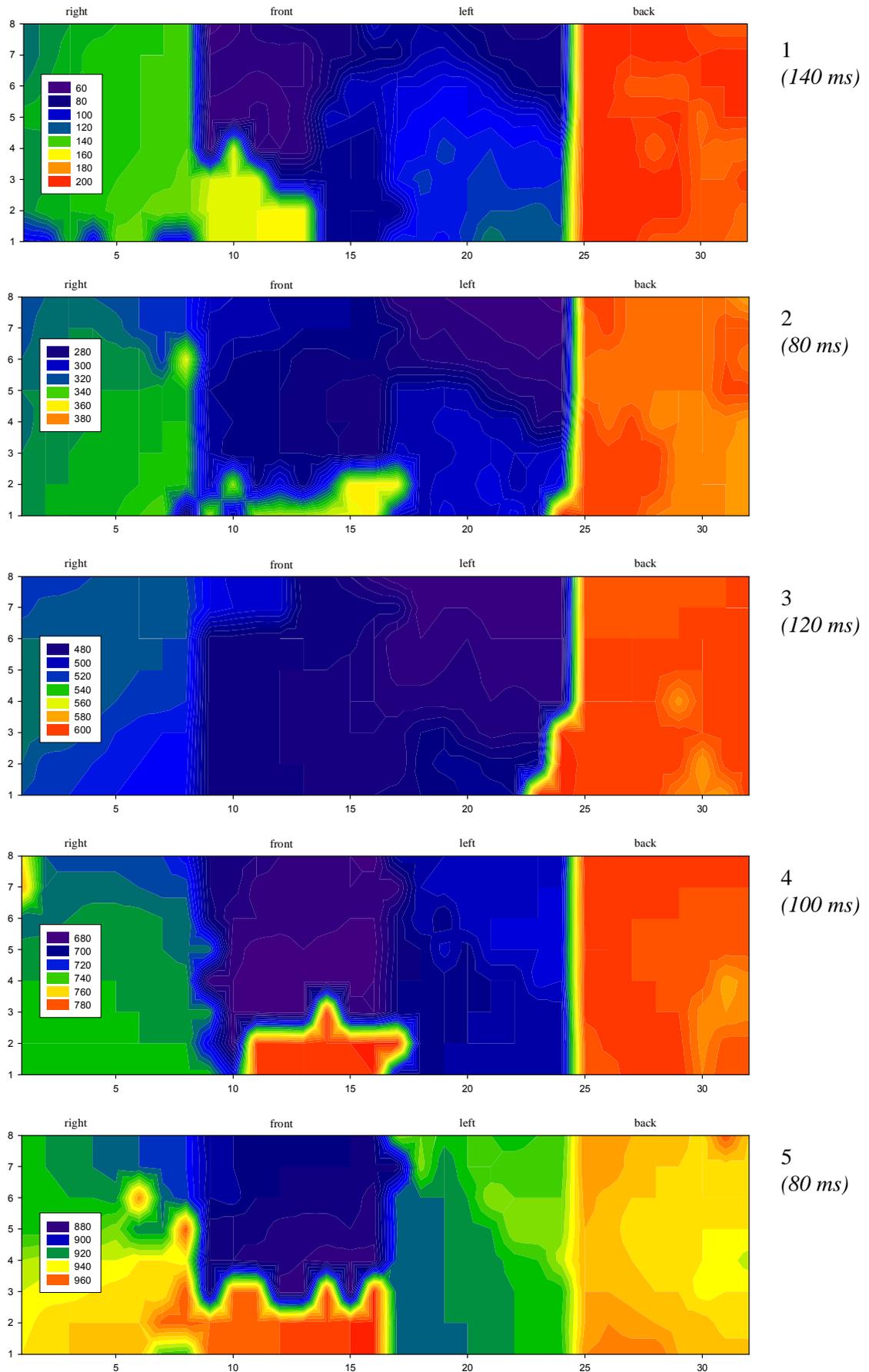


Abb. 39: Graphische Darstellung der Herzoberfläche mit ihren Isochronen, Schlag 1-5

Ergebnisse

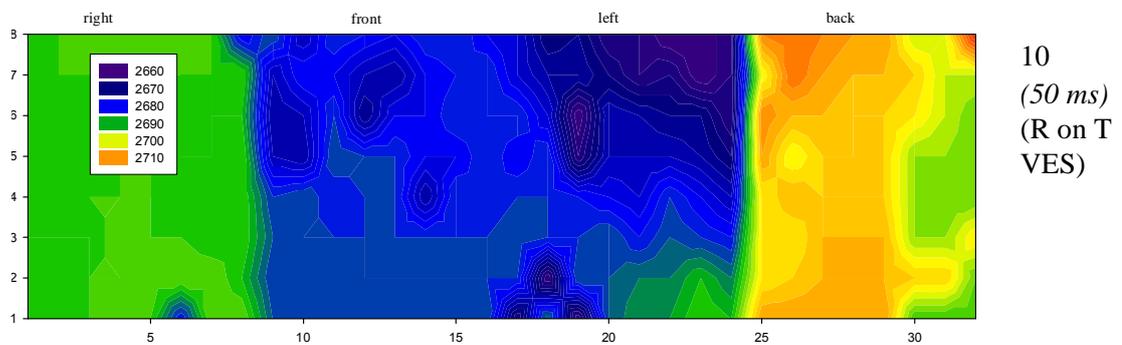
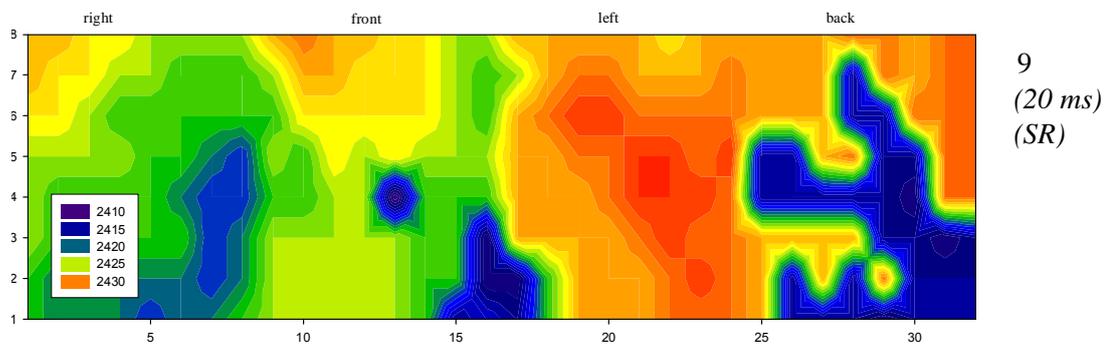
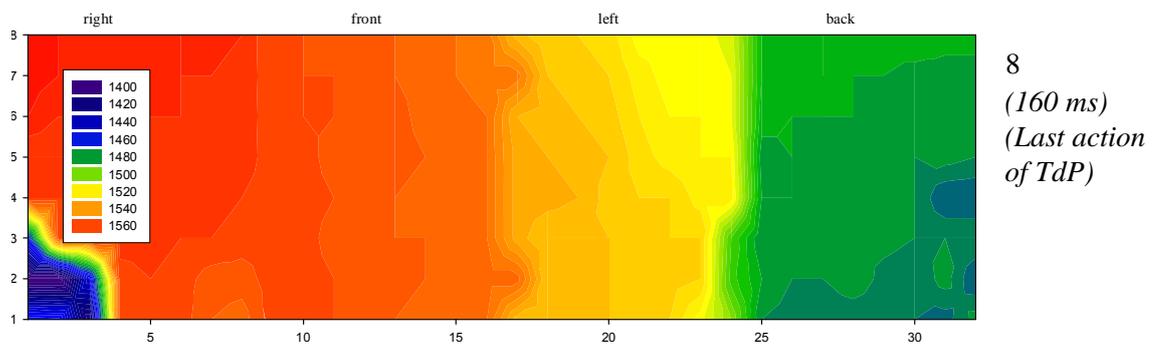
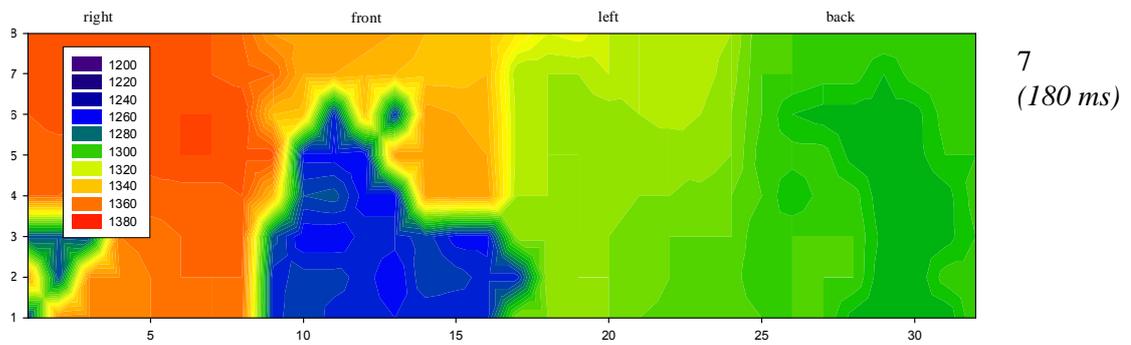
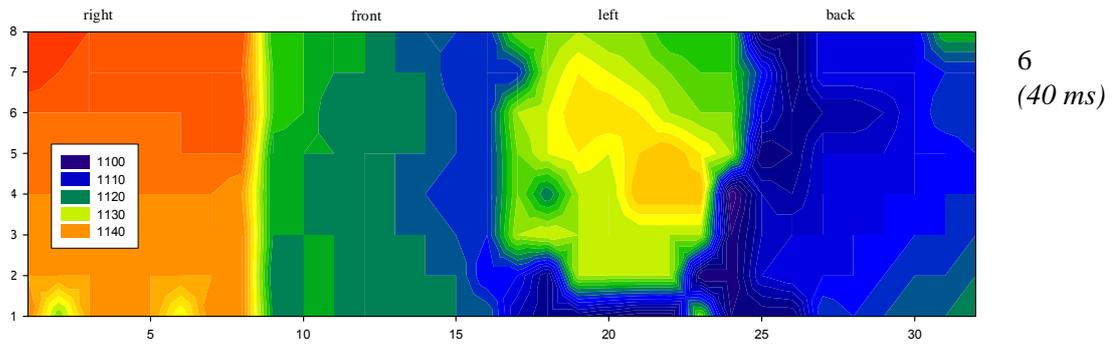


Abb. 40: Graphische Darstellung der Herzoberfläche mit ihren Isochronen, Schlag 6-10

4 Diskussion

4.1 Methodische Aspekte

Der folgende Abschnitt widmet sich der Betrachtung des verwandten Modells hinsichtlich seiner Eignung auf die Fragestellung.

Nachdem die präparierten Kaninchenherzen an der Langendorff-Apparatur angebracht waren, mit Tyrodelösung retrograd perfundiert wurden und sich stabilisiert hatten, wurde mittels epikardialen Potentialmappings das epikardiale Erregungsmuster registriert und anschließend analysiert.

Der Erregungsprozess konnte durch die an den vier Herzseiten angebrachten 256 Elektroden visualisiert werden. Durch eine elastische Aufhängung der vier Elektrodenplatten war gewährleistet, dass die Elektroden während der Herzaktionen nicht dislozieren und das Herz nicht mechanisch irritieren bzw. behindern (DHEIN 1988, 1990, 1993). Die genaue Lokalisation der Elektroden wurde über die gesamte Dauer der einzelnen Experimente via repräsentativem online EKG der vier Herzseiten – welche ihre QRS-Morphologie nicht änderten – kontrolliert. Im Nachgang konnte die korrekte Platzierung anhand der kontinuierlichen Präsenz der Break-trough-points bewiesen werden. Vor und nach Kontaktherstellung der Elektrodenplatten mit dem Myokard wurden die hämodynamischen Parameter koronarer Fluss und linksventrikulärer systolischer und diastolischer Druck gemessen und im direkten Vergleich dieser Parameter konnte eine hämodynamisch relevante Irritation des Ventrikels ausgeschlossen werden. Wohingegen andere Verfahren beispielsweise der Annaht der Elektroden an das Myokard bedürfen und hierdurch weitaus invasiveren Einfluss auf die myokardiale Erregungsausbreitung haben. Durch solch eine strukturelle Schädigung kann sowohl ein proarrhythmischer Reiz als auch eine Barriere der physiologischen Erregungsausbreitung gesetzt werden.

YAN et al. entwickelten 1998 das Modell des isolierten arteriell durchbluteten Keilstückes des linken Herzventrikels. Hierfür wird aus der Wand der linken Herzkammer eine schmale transmurale Scheibe präpariert, welche über einen Ast der deszendierenden linken Koronararterie durchblutet wird. Indem transmembrane Aktionspotentiale simultan von der epikardialen, midmyokardialen und der endokardialen Wandschicht mittels schwimmender Mikroelektroden abgeleitet werden, bietet diese Methode Informationen über die transmurale Heterogenität der Repolarisation. Somit ist die Methode zwar sehr gut geeignet die QT-verlängernde und proarrhythmische Fähigkeit eines Medikamentes detailliert zu erfassen, eignete sich jedoch nicht für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit, da sie nur einen sehr kleinen Ausschnitt des Herzens erforscht. Außerdem kann eine TdP dort nicht auftreten, da diese – wie die Versuche gezeigt haben – um

das ganze Herz kursiert. Jedoch können mit dieser Methode Aussagen über die transmuralen Unterschiede der Repolarisationszeiten getroffen werden. Eine Erhöhung dieser transmuralen Repolarisationsdispersion ist ebenfalls sehr eng mit der Entstehung von Arrhythmien assoziiert. Es wurde gezeigt, dass die Gabe von Dofetilide zu einer unverhältnismäßigen Verlängerung der Aktionspotentialdauer in den midmyokardialen Zellen der Ventrikelwand führt, welche einer Zunahme der transmuralen Repolarisationsdispersion entspricht (WU et al. 2005). Seit von ZABEL et al. in einer früheren Studie 1997 an isolierten Kaninchenherzen beschrieben wurde, dass die genaue Beurteilung der Inhomogenität der Repolarisation für das Verständnis von Torsade de Pointes wichtig ist, bedarf es einer Methode, das komplexe Erregungsmuster der gesamten Herzoberfläche beurteilen zu können. Wie die vorliegende Studie zeigt, ist für die Prognose einer TdP die Messung der räumlichen Dispersion in hoher Auflösung unabdingbar.

Das epikardiale Mapping-Verfahren ist zwar sehr zeitaufwendig und bedarf eines erfahrenen Wissenschaftlers für die Auswertung und ist somit als Screening-Verfahren mit hoher Durchlaufzahl nicht geeignet. Jedoch für die tiefergreifendere Untersuchung von Medikamenten mit mehr als nur vermutetem Risikopotential stellt es ein solides Verfahren dar, mit dem Vorteil, dass Arrhythmiepattern zugleich analysiert und identifiziert werden können. Zusammenfassend gibt es kein Allround-Verfahren, aber die Kombination verschiedener Verfahren sollte eine korrekte Risikoabschätzung ermöglichen (vgl. Abschnitt 4.4-4.7).

Bei der Wahl des Versuchstieres musste ein Kompromiss zwischen der Vergleichbarkeit zur Spezies Mensch und den experimentellen Möglichkeiten geschlossen werden. Als dem menschlichen Herzen am nächsten verwandt, gelten neben Primatenherzen die Herzen von Schwein und Hund. In Abwägung der Vorteile der Verwendung von Herzen großer Säugetiere gegenüber denen von kleinen Säugetieren, werden aber in einer Langendorff-Apparatur im Allgemeinen nur sehr selten die Herzen großer Säugetiere verwendet (HEARSE und SUTHERLAND 2000). Die Nachteile der Herzen von großen Säugetieren bestehen in der notwendigen Größe der Apparatur, dem benötigten Volumen an Perfusatflüssigkeit, der Möglichkeit der Haltung der Tiere, dem operativen Aufwand und den damit verbundenen Kosten. Eine zu 100 % sichere Übertragbarkeit auf den Menschen kann im Tiermodell jedoch nie erreicht werden.

Das Kaninchenherz wurde als Studienmodell ausgewählt, da wesentliche elektrophysiologische Charakteristika des Herzmuskelgewebes beim Kaninchen auch auf das Myokard des Menschen zutreffen (MUDERS und ELSNER 2000, MARIAN 2005). Die Aktionspotential-Morphologie des Kaninchenherzens ist der des Menschenherzens sehr ähnlich und weist im Gegensatz zur Maus mit 35 % der BCL eine ähnlich lange

Plateauphase auf (ECKARDT et al. 1998). HONDEGHEM und SNYDERS zeigten 1990 jedoch, dass das Kaninchenherz weniger I_{Ks} -Kanäle besitzt als der Mensch und die Repolarisation überwiegend auf I_{Kr} -Ionenströmen beruht.

Die Apparatur entspricht in ihren wesentlichen Eigenschaften jener, die von Oscar Langendorff 1895 ausgearbeitet worden ist. Die Perfusion des isolierten Säugetierherzens mit dieser Methode ist seit damals akzeptiert und wurde in unzähligen Versuchen angewendet und den jeweiligen Bedürfnissen angepasst. Die „Ballonmethode“, mit Hilfe derer die Erfassung der Funktionsmesswerte des linken Herzens möglich geworden ist, wurde 1904 von GOTTLIEB und MAGNUS eingeführt. In der hier angewendeten Form erlaubt die Langendorff-Apparatur die Untersuchung der kontraktile Leistung des linken Herzens sowie des Koronarflusses bei einem konstanten Druck. Bei der Beurteilung des gemessenen Koronarflusses muss berücksichtigt werden, dass der ermittelte Absolutwert des Flusses größer ist als der, welcher bei der Reperfusion mit Blut vorhanden wäre, da die Tyrodelösung als saline Lösung aufgrund ihrer geringeren Viskosität gegenüber Blut auch einen geringeren Strömungswiderstand bei gleichem Perfusionsdruck hat.

Eine der standardmäßig verwendeten salinen Lösungen bei der Perfusion des isolierten Herzens in der Langendorff-Apparatur ist die Tyrodelösung. Es existieren zahlreiche Studien auch unter Verwendung des Kaninchenherzens, in denen sie Anwendung findet (HWANG et al. 2006, KIM et al. 2005, MALORNY 1955). Ihre Zusammensetzung variiert in den unterschiedlichen Studien geringfügig; es handelt sich aber immer um eine gepufferte Salzlösung, deren Ionenzusammensetzung der des Blutes nachempfunden ist. Im Vergleich zu einer kommerziell erhältlichen Tyrode unterscheidet sich die in dieser Versuchsreihe verwendete Lösung durch einen auf den Plasma-Calciumwert der Spezies Kaninchen angepassten Calciumgehalt von 1,8 mmol/l, verglichen zu den bei den anderen Autoren meist sehr hohen Calciumgehalten von 2,5 mmol/l, sowie durch einen höheren Glukosegehalt von 11 mmol/l. Retrospektiv betrachtet hätte die Tyrode mit Insulin angereichert sein können – wie dies in Studien von YOTSUMOTO et al. 2003 und KUHN-RÉGNIER et al. 2000 modifiziert worden war. Die Annahme besteht in einer besseren Energieversorgung und Glukoseaufnahme der Myozyten. 2003 zeigten FISCHER-RASOKAT und DOENST, dass der Zusatz von Insulin die myokardiale Erholung signifikant verbessert. Allerdings wird Glukose durch die Glukosetransporter GLUT 1 und GLUT 4 in die Kardiomyozyten transportiert (CUSHMAN et al. 1980, YOUNG et al. 1997), wobei GLUT 1 insulinunabhängig funktioniert. Ein Nachteil der Tyrodelösung besteht im fehlenden Gehalt von Kolloiden. Durch den somit nicht vorhandenen kolloidosmotischen Druck kommt es mit zunehmender Perfusionsdauer und in Abhängigkeit vom gewählten hydrostatischen Druck zur Ödembildung.

Die ausreichende Begasung der Tyrode mit Carbogen (95 % O₂, 5 % CO₂) ist aus mehreren Gründen wichtig. Zum einen fehlt der Tyrode ein Sauerstoffträger – wie beispielsweise die Erythrozyten im Blut. Der Sauerstoff ist nur physikalisch gelöst, weshalb ein unphysiologisch hoher Sauerstoffpartialdruck notwendig ist, um das Herz ausreichend zu versorgen (POIZAT et al. 1994). Zum anderen nimmt die Begasung durch den resultierenden CO₂-Gehalt an der Regulierung des pH-Wertes teil.

4.2 Risikofaktoren

Bereits 1983 bemerkten ABINDER und SHAHAR, dass Frauen nach der Einnahme des Antiarrhythmikum Prenylamin ein höheres Risiko für Torsade de Pointes-Arrhythmien haben. MAKKAR et al. summierten 1993, dass 70 % der Patienten mit Medikamenten induzierten TdP Frauen sind. Dass Frauen ein längeres QTc-Intervall haben als Männer (BAZETT 1920), ist schon geraume Zeit bekannt. Von Bazett stammt auch die Formel zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls:

$$QTc = \frac{QT(s)}{\sqrt{BCL}}$$

McGILL et al. (1980) sowie STUMPF et al. (1977) stellten fest, dass Kardiomyozyten geschlechtshormonspezifische Rezeptoren vor allem für Testosteron und Östrogen aufweisen, welche wichtige Modulatoren der ventrikulären Repolarisation darstellen und vor allem eine zu diesem Zeitpunkt noch nicht genau erforschte Bedeutung bei der Regulierung der verschiedenen Ionenkanälen haben. In Untersuchungen von MILOU et al. 1996 wurde die Korrelation von vorhandenem Östrogen und der Verlängerung der QT-Zeit nachgewiesen. EBERT et al. zeigten 1998, dass weibliche Kaninchenherzen eine geringere I_{Kr}-Dichte aufweisen. Dies erklärt zum einen die längeren QT-Intervalle beim weiblichen Herzen (LIU et al. 1998) und zum anderen ein höheres Risiko Medikamenten-induzierte TdP (LEHMANN et al. 1996, RODRIGUEZ et al. 2001) zu entwickeln. Aufgrund dieser Kenntnisse werden tierexperimentelle Untersuchungen zum Thema Torsade de Pointes vornehmlich mit weiblichen Herzen durchgeführt.

Es wurde zwar gezeigt, dass Carbachol keinen Einfluss auf den Ventrikel hat, da Carbachol supraventrikulär am M₂-Rezeptor ansetzt, welcher wiederum am Ventrikel kaum von Bedeutung ist (DHEIN et al. 2001). Jedoch erzeugt Carbachol supraventrikulär eine Bradykardisierung und eine Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung und setzt in dieser Form weitere bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von TdP um. Bei Bradykardie nimmt die Dauer des Aktionspotentials zu und der Repolarisationsverlängernde Effekt von I_{Kr}-Inhibitoren wird bei langsamer Herzfrequenz verstärkt „reverse use-dependence“ (HONDEGHEM und SNYDERS 1990, ADAMANTIDIS 1995).

Die Hypokaliämie ist ein bekannter proarrhythmogener Faktor. YANG und RODEN zeigten 1996, dass Hypokaliämie zu einer Aktivitätsabnahme von I_{Kr} führt und zudem die inhibierende Wirkung von I_{Kr} -Blockern wie Dofetilide verstärkt wird.

JUSTO et al. konstatierten 2005 in ihrer Arbeit, dass die Kombination von Risikofaktoren – wie niedrige Kalium-/Magnesiumspiegel, Bradykardie und weibliches Geschlecht – und die Einnahme QT-verlängernder Medikamente Torsade de Pointes induzieren. In Anlehnung daran könnte vermutet werden, dass die Einnahme von Haloperidol ohne bestehende Hypokaliämie/Hypomagnesämie und ohne Bradykardie keine TdP auslösen würde. Niedrige Kalium- und Magnesiumspiegel führten in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von LACROIX et al. (1999) zu einer Verkürzung des Aktionspotentials (ARI). Deswegen wurden diese Risikofaktoren (Kalium-/Magnesiumreduktion, weibliches Geschlecht und Zugabe von Noradrenalin und Carbachol) im Experiment abgebildet und führten zu einer Abnahme der Vektorfeldähnlichkeit, Dispersionszunahme und Zunahme der links-rechts QTc-Differenz. Interessanterweise induzierten die Risikofaktoren aber kein verlängertes QTc-Intervall. ARI und QTc-Intervall entsprachen direkt vor Dofetilid- und Haloperidolzugabe wieder den Ausgangswerten. Dies könnte eine interessante Erkenntnis dieser Untersuchung darstellen, da entsprechend der dargestellten Arrhythmiepattern TdP nicht einfach ein Resultat der Aktionspotentialverlängerung ist und das Nebenwirkungsrisiko von Medikamenten auch ohne LQT-Syndrom simuliert wird. TdP sind assoziiert mit langem QT-Intervall, können aber auch ohne langes QT-Intervall auftreten (JUSTO et al. 2005, GLASSMANN und BIGGER 2001).

4.3 Elektrophysiologische Grundlage der Herzaktion

Zum Verständnis der beobachteten Veränderungen elektrophysiologischer Parameter sollen im Folgenden die zugrunde liegenden Mechanismen, die sich auf zellulärer Ebene abspielen, kurz zusammengefasst werden.

Die Reizbildung des Herzens entsteht im Reizbildungs- und Reizleitungssystem des Myokards autonom. Dieses System besteht aus Sinusknoten, AV-Knoten, His-Bündel, den Tawara-Schenkeln und den Purkinjefasern und besitzt die Fähigkeit zur spontanen Reizbildung, so dass das Herz bei entsprechender Versorgung außerhalb des Körpers weiter schlägt (HARMEYER et al. 2000). Die einzelnen Herzzellen sind durch Doppelmembranen (so genannte Glanzstreifen) zum einen voneinander abgegrenzt und zugleich über Gap junction Kanäle elektrisch leitend miteinander verbunden (functional syncytium) (DHEIN 1998). Jeder Herzschlag wird durch ein Aktionspotential ausgelöst, welches das Ergebnis verschiedener ein- und auswärts fließender Ionenströme an aufeinanderfolgenden Zeitpunkten durch transmembranäre porenbildende Kanalprotei-

ne ist (RODEN et al 2002). Die verschiedenen Ionenkanäle weisen hierbei eine unterschiedliche Selektivität für die beteiligten Ionen auf.

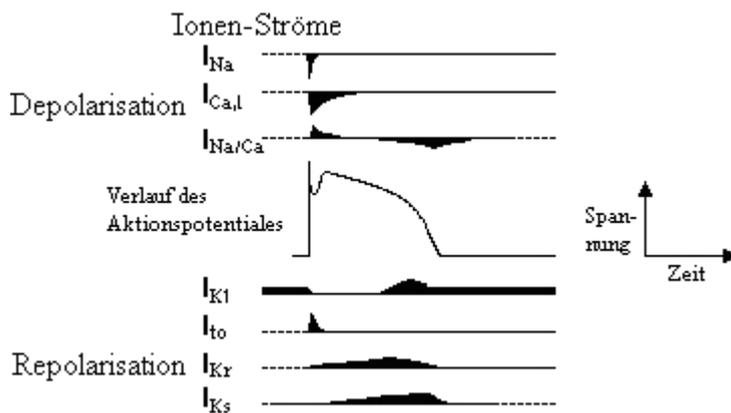


Abbildung 41: Aktionspotential des Herzmuskels mit zeitlicher Darstellung der Ionenströme

KEATING und SANGUINETTI (2001) teilen das Aktionspotential des Herzens in 5 Phasen ein (0-4). Die Phase 0 wird durch die rasche Aktivierung der spannungs- und zeitgesteuerten Na-Kanäle initialisiert, führt zu einem massiven Na-Ionen-Einstrom und repräsentiert die Depolarisation der Myozyten. Kurze Zeit später werden die ebenfalls spannungs- und zeitgesteuerten Ca-Kanäle aktiviert. HAGIWARA et al. unterscheiden 1988 dabei den L-Typ (long-lasting) und den T-Typ (high threshold) Ca-Kanal. Die L-Calciumkanäle haben die Aufgabe die Depolarisation zu verstärken und direkt zu einer Ca-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum zu führen. Auf diese Weise wird anteilig das Plateau des Aktionspotentials gebildet.

Die Phase 1 ist die initiale Repolarisation im direkten Anschluss an die Depolarisation („notch“) und entsteht zum einen durch das Schließen der Natriumkanäle und zum anderen durch den spannungsabhängigen inaktivierbaren Kaliumkanal I_{to} (KENYON und GIBBONS 1979, MONSUEZ 1997). Die I_{to} -Kaliumkanäle weisen quantitative regionale Varianz auf und sind im Epikardium mehr als im Endokardium vorhanden (LITOVSKY und ANTZELEVITCH 1988, DI DIEGO et al. 1991).

Die Phase 2 ist die sogenannte Plateauphase, bei der die Nettoladungsverschiebung fast gleich null ist. Sie wird durch einen Na^+/Ca^{2+} -Austauscher (HAAS 1986, MULLIN 1981), den L-Typ-Ca-Kanal und einen kompensatorischen Kaliumausstrom gebildet. In dieser Phase ist das Herz refraktär (unempfindlich) und ist durch einen Reiz nicht erregbar. In dieser Phase können bereits geringe Veränderungen des Ionenstroms zu deutlichen Veränderungen des Verlaufs des Aktionspotentials führen (KEATING und SANGUETTI 2001).

Die Phase 3 wird maßgeblich von auswärtsgerichteten spannungsabhängigen Kaliumströmen bestimmt (SNYDER 1999). Dabei spielt für die Repolarisation der verzögerte Gleichrichterstrom I_K mit seiner schnell ($r = \text{rapid}$) aktivierenden I_{Kr} und seiner langsam ($s = \text{slow}$) aktivierenden Komponente I_{Ks} eine entscheidende Rolle (SANGUINETTI und JURKIEWICZ 1990). Im Myokard sind beide Ströme in unterschiedlicher Dichte verteilt, was zu starker Beeinflussung des Aktionspotentials führen kann (VISWANATHAN et al. 1999, KURKOKAWA et al. 2001). Sowohl beim Menschen wie auch beim Kaninchen sind I_{Ks} geringerer Anzahl exprimiert als I_{Kr} (LI et al. 1996). Die Repolarisation ist in höherem Maße vom I_{Kr} abhängig und reagiert sensitiver auf die Blockade dieses Kanals (HONDEGHEM et al. 2001). SANGUINETTI et al. zeigten 1995, dass auf dem HERG-Gen die I_{Kr} -Kanaleinheit kodiert ist. Genetische Defekte dieser Kanaleinheit gehen mit dem kongenitalen (LGTS2 und LQTS6) und dem erworbenen langen QT-Syndrom einher (TSENG 2001, HAVERKAMP et al. 2000). Die Leitfähigkeit von I_{Kr} steigt mit zunehmender Repolarisation und sinkt bei Depolarisation, so dass dieser Ionenkanal wesentlich für die terminale Repolarisation verantwortlich ist und dies vorrangig bei normalen bis niedrigen Herzfrequenzen. Der I_{Ks} hat nur eine sehr geringe Stromdichte. Die durch pharmakologische I_{Ks} -Blockade hervorgerufene Aktionspotentialverlängerung ist unter Isoproterenol deutlich ausgeprägter als ohne adrenerge Stimulation (HAN et al. 2001, SCHREIECK et al. 1997). Somit ist I_{Ks} funktionell als Reservestrom unter Bedingungen eines erhöhten Repolarisationsbedarfs zu bewerten, um beispielsweise bei erhöhten Herzfrequenzen die Aktionspotentialdauer zu verkürzen. Bei Verzögerung der Repolarisation durch Faktoren wie Anwesenheit eines I_{Kr} -Blockers, Hypokaliämie, Bradykardie oder genetischen I_{Kr} -Kanalerkrankungen (LQTS2 und LQTS6) nimmt die Bedeutung von I_{Ks} zu und kann als Repolarisationsreserve fungieren (VARRO et al. 2000). Durch diese Funktion von I_{Ks} können kritische Aktionspotentialverlängerungen partiell verhindert werden. Störungen dieses Systems, wie beispielsweise durch I_{Ks} -Mutationen (LQTS1), können zu Rhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod führen, die charakteristischerweise in Situationen erhöhter sympathischer Aktivierung auftreten. Patienten mit LQTS1 fehlt die physiologische Verkürzung des QT-Intervalls bei Belastung (SWAN et al. 1999) und bei lediglich 25 % der Patienten mit KCNQ1-Mutation lassen sich in Ruhe QT-Verlängerungen nachweisen.

Die unterschiedliche Verteilung von I_{Ks} und I_{Kr} führt zu deutlichen Aktionspotentialunterschieden bei den verschiedenen Spezies (GINTANT 1995). Wobei I_{Kr} bei Kaninchen und Menschen vorherrschend ist (VELDKAMP 1998) und sich das Aktionspotential von Mensch und Kaninchen mit seiner deutlich ausgeprägten Plateauphase sehr ähnlich ist, was die besondere Eignung des Kaninchenherzens als Untersuchungsobjekt in unserer Untersuchung verdeutlicht.

Die Phase 4 des Aktionspotentials wird als Ruhepotential bezeichnet, wobei das Membranpotential wieder zu seiner Ausgangsspannung um -85 mV zurückkehrt. Dabei bestimmt der Kaliumgleichrichterstrom I_{K1} , welcher erst in der terminalen Repolarisation permeabel wird und während des Aktionspotentials inaktiviert ist, das Ruhepotential wesentlich (CARMELIET 1982, LOPATIN et al. 2001). Das Ruhepotential entspricht der Diastole des Ventrikels.

Differenziert werden sollten, die von HONDEGHEM et al. (2001) postulierten unterschiedlichen Formen der Aktionspotentialverlängerung durch Antiarrhythmika der Klasse III, zum einen in Form von Triangulation und zum anderen die Verlängerung der Plateauphase bei Erhaltung der eckigen Form des Aktionspotentials. Der Begriff Triangulation beschreibt die Formänderung des Aktionspotentials durch vermehrte I_{Kr} -Hemmung und die damit verbundene langsamere Potentialänderung in Phase 3 (Repolarisation).

4.4 Dofetilide

Dofetilide wirken antiarrhythmisch gegenüber supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien und haben eine eindeutige Wirksamkeit gegenüber Vorhofflimmern. Zusätzlich beeinflussen Dofetilide bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen weder das kardiale Reizleitungssystem noch die Funktionen des Sinusknotens (SE-DGWICK et al. 1992, NADEMANEE et al. 1998). In den DIAMOND-Studien konnte bei Patienten mit erheblichen organischen Herzerkrankungen wie manifeste Herzinsuffizienz (TORP-PEDERSON et al. 2001) und deutlich reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion nach Myokardinfarkt (KØBER et al. 2000) gezeigt werden, dass Dofetilide Vorhofflimmern in Sinusrhythmus konvertieren und diesen auch erhalten können. Jedoch senkte in keiner der beiden Studien der rhythmusstabilisierende Effekt von Dofetilide die Sterblichkeit gegenüber Placebo. Der wichtigste faßbare klinische Nutzen der Rhythmusstabilisierung waren seltenere Krankenhausaufnahmen. Diesem Nutzen standen jedoch lebensbedrohliche Torsade de Pointes-Tachykardien mit einer Häufigkeit von 3-3,3 % gegenüber (KØBER et al. 2000, TORP-PEDERSON et al. 2001). Dofetilide scheinen also hinsichtlich proarrhythmischer Effekte gefährlicher zu sein als Beta-Blocker. Für andere Klasse III Antiarrhythmika wie Sotalol wurde eine TdP-Inzidenz von 2,1-3,6 % (HAVERKAMP et al. 1997) und für Amiodaron von 1 % TdP (HOHNLOSER et al. 1994) nachgewiesen.

Dofetilide (Tikosyn®) ist aktuell in den USA zugelassen. Vorgeschrieben ist aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen, den Therapiebeginn nur stationär zu initiieren.

In unserer Studie lösten Dofetilide TdP in Kaninchenherzen bei einer Konzentration von ≥ 20 nmol/l aus (therapeutischer freier Plasmaspiegel beim Menschen ≤ 5 nmol/l). Somit war Dofetilide bestens als sozusagen Referenzpharmazeutikum geeignet, um

eine direkte Vergleichbarkeit der proarrhythmischen Wirkung gegenüber der elektrophysiologischen Wirkung Haloperidols zu haben.

4.5 Haloperidol

In dieser Studie konnte Haloperidol im Kaninchenherz eine TdP-induzierende Wirkung nachgewiesen werden. Dieser Effekt zeigte sich bei suprathérapeutischer Dosierung Haloperidol von ≥ 100 nmol/l (therapeutischer freier Plasmaspiegel beim Menschen ≤ 10 nmol/l). Aufgrund der niedrigen Fallzahl von $n < 10$ muss das Risiko der TdP-Auslösung in diesen hohen Konzentrationen nachgewiesen werden, nicht zuletzt um TdP (aktuelle Studie vier von 14 Herzen, jung und alt) nachweisen zu können. Somit wird das Risiko erfasst und kann auf den niedrigeren therapeutischen Konzentrationsspiegel in vivo extrapoliert werden.

Haloperidol ist ein stark antipsychotisch wirkendes Neuroleptikum der Klasse der Butyrophenone. Bei der Behandlung von wahnhaft-erregten Patienten und im Delirium befindlichen intensivpflichtigen Patienten wird Haloperidol eingesetzt (TESAR und STERN 1988). Einige Kliniker haben für diese Indikation sehr hohe Dosierungen von Haloperidol intravenös (bis zu 925 mg pro 24h) vorgeschlagen (TESAR und STERN 1988). In der Literatur gibt es zahlreiche Fälle von QT-verlängertem Intervall und von Torsade de Pointes, die mit der Einnahme von Haloperidol assoziiert sind (FAYER 1986, HENDERSON et al. 1991, O'BRIAN et al 1999). SHARMA et al. berichtete 1998, dass mit der Einnahme von Haloperidol bei sehr kranken Patienten eine TdP-Inzidenz von 3,6 % assoziiert sei.

Da die Verwendung von Haloperidol in hohen Dosierungen bei schwer kranken Patienten weit verbreitet ist, wurde 2004 von RASTY et al. der Zusammenhang von Haloperidol-Dosierung und elektrophysiologischem Effekt untersucht und zeigte eine Dosisabhängigkeit der ventrikulären Aktionspotentialdauer und des QT-Intervalls. WITCHEL et al. definierten 2003 den oberen Normwert der QT-Zeit mit 440 ms und ein TdP-Risiko ab 500 ms. Im Einklang mit der Literatur zeigte die vorliegende Studie eine signifikante Erhöhung des QTc-Intervalls und der Potentialdauer durch Haloperidolgabe. Zudem erhöhte Haloperidol die räumliche Dispersion und rechts-links QTc-Heterogenität. Bereits 2001 wurden von TISDALE et al. QTc-Verlängerung und Zunahme der Dispersion durch Haloperidolgabe aufgezeigt. Allerdings wurden die Parameter in jener Studie via 12-Kanal-Oberflächen-EKG ausgewertet und konnten somit im Vergleich zu einem 256-Kanal-Mapping lediglich partiell die räumliche Inhomogenität der Repolarisation widerspiegeln.

WETTWER et al. untersuchten 2003 den Effekt von Haloperidol auf die Repolarisationsströme des Herzens und belegten Aktionspotentialverlängerung mit der Hemmung von I_{Kr} , I_{Ks} und I_{K1} .

Die Carbachol-Effekte am Herzen (dromochrop: PQ-Verlängerung, chronotrop: Frequenzabnahme) wurden durch Haloperidol nicht antagonisiert. In den ansteigenden Haloperidoldosierungen aus der vorliegenden Arbeit war keine anticholinerge Wirkung durch Haloperidol am Herzen zu registrieren.

Das Risiko für TdP-Entwicklung nach Haloperidolgabe konnte durch multiple lineare Regression der Parameter: QTc-Verlängerung, Herzfrequenzsenkung und Dispersionserhöhung eindeutig angezeigt werden, jedoch nicht für einen dieser Parameter alleine (DHEIN et al. 2008).

4.6 Vergleich der Wirkung von Dofetilide mit Haloperidol

Interessanterweise zeigten die Ergebnisse, dass die TdP-auslösende Konzentration von Dofetilide mit ≥ 20 nmol/l nur der vierfachen therapeutischen Plasmakonzentration beim Menschen und die TdP-auslösende Konzentration von Haloperidol mit ≥ 100 nmol/l dem zehnfachen der therapeutischen Konzentration entspricht. Im Einklang mit den klinischen Erfahrungen bedeutet dies, dass Dofetilide ein höheres Risiko aufweist Torsade de Pointes auszulösen als Haloperidol. Des Weiteren sind die ermittelten Konzentrationen den mittleren inhibitorischen Medikamentenkonzentrationen (IC₅₀), die für die Blockade von I_{Kr} ermittelt wurden, sehr nahe. Für Haloperidol liegt die IC₅₀-Konzentration zwischen 63 nmol/l (KATCHMAN et al. 2006), 174 nmol/l (MARTIN et al. 2004) und 1000 nmol/l (SUESSBRICH et al. 1997) und für Dofetilide zwischen 12 nmol/l (SNYDERS und CHAUDARY 1996) und 100 nmol/l (WEERAPURA et al. 2004). Die ausgeprägten Unterschiede der Daten hängen vermutlich mit den genutzten Untersuchungsmethoden zusammen. Zudem geben MARTIN et al. (2004) zu bedenken, dass die Fokussierung auf den hERG-Kanal den Medikamenteneffekt auf das komplexe Muster der Repolarisation allzu sehr vereinfacht. Die in der vorliegenden Studie ermittelten Konzentrationen zur Auslösung von Torsade de Pointes sind bei beiden Wirkstoffen nur minimal höher als die niedrigste ermittelte IC₅₀ für hERG, so dass die Vermutung nahe liegt, dass für die Auslösung einer TdP zusätzliche Faktoren – wie beispielsweise die Zunahme der Inhomogenität – benötigt werden.

4.7 Afterdepolarisation, Dispersion der Repolarisation und Re-entry

Im Einklang mit bestehenden Erkenntnissen zeigte diese Studie, dass eine verlängerte Repolarisation, wenn gleichzeitig eine Zunahme der Dispersion der Repolarisation auftritt, vermutlich in einer After-Depolarisation resultiert und sich die Wahrscheinlichkeit von Re-entry-Erzeugung und TdP-Provokation erhöht (SURAWICZ 1989, VERDUYN 1997). Eine höhere Affinität, solche Phänomene zu entwickeln, haben die His-Purkinje Fasern und bestimmte Zellen der mittleren Myokardschicht, die sogenannten M-Zellen (ANTZELEVITCH et al. 1994). Verglichen mit subendokardialen und subepikardialen

Zellen zeigen M-Zellen eine deutliche Verlängerung des Aktionspotentials als Antwort auf I_{Kr} -Blockade (ANTZELEVITCH et al. 1994). Diese Eigenschaft resultiert in einer ausgeprägten Dispersion der Repolarisation. Solch heterogene Dispersion wiederum lässt eine funktional-refraktäre Zone in der mittleren Myokardschicht entstehen, welche wahrscheinlich anteilig die Grundlage des Re-entry bildet, der die TdP unterhält. Zudem wurden 1999 von WOLK et al. eigene Repolarisationsprofile für links- und rechtsventrikuläre Ableitungen beschrieben.

Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass TdP bei einer Haloperidolkonzentration ≥ 100 nmol/l auftraten und die signifikanteste Parameterveränderung zu diesem Zeitpunkt die QTc-Seiteninhomogenität war. Dies lässt vermuten, dass eher die QTc-Seitendifferenz und nicht die reine QTc-Verlängerung zur Auslösung der Torsade de Pointes führt. Zusätzlich spielen Bradykardie und Verlangsamung der atrio-ventrikulären Überleitung eine Rolle. QTc-Verlängerung wurde bei einer mittleren effektiven Konzentration von 139 nmol/l beobachtet, dies entspricht in etwa der mittleren inhibitorischen Konzentration für die Blockade von I_{Kr} durch Haloperidol (SUESSBRICH et al. 1997, TITIER et al. 2005). Die in dieser Arbeit dargestellte TdP zeigt das gleiche elektrophysiologische Entstehungsmuster, beginnend mit einer early Afterdepolarisation (LACROIX et al. 1999, LAZZARA 1997) zeitgleich mit erhöhter Dispersion und QTc-Heterogenität und schwankenden QRS-Komplexen (ASANO et al. 1997). Bradykardie korreliert in unseren Daten mit der Dispersionszunahme ($R^2=0,75$, $p=0,0024$) und mit der links-rechts QTc-Differenz ($R^2=0,84$, $p=0,0005$). Bradykardie ist ein wichtiger Faktor für die Entstehung von TdP. Klinisch kann Bradykardie aus einem AV-Block resultieren, welcher auch ein Risiko für TdP darstellt (SCHREINER et al. 2004).

Zum Verständnis des Mechanismus einer TdP muss unterschieden werden zwischen Auslösemechanismen und den speziellen Konditionen, die das spezifische Ausbreitungsmuster einer TdP unterstützen.

Bezüglich der Auslösung einer TdP gibt es zwei Hypothesen. Zum einen die early Afterdepolarisation (DAVIDENKO et al. 1989, ANTZELEVITCH et al. 1991, SICOURY und ANTZELEVITCH 1993) und zum anderen die Dispersionshypothese (SURAWICZ 1989, EL-SHERIF et al. 1996, ANTZELEVITCH 2005).

In dieser Arbeit konnte die Initiation durch early Afterdepolarisation auf der Basis von erhöhter Dispersion und abnehmendem Aktivitätsmuster aufgezeigt werden, das heißt die Auslösung der TdP resultierte aus der Kombination beider Hypothesen. Die zunehmende Dispersion könnte anhand der vorliegenden Ergebnisse die Folge des reduzierten Kalium- und Magnesiumspiegels und der Bradykardie sein, aber auch – wie in vorherigen Untersuchungen aufgezeigt – dem Wechsel aus kurzen und langen Schlägen und anschließender Pause (EL-SHERIF et al. 1999, LIU und LAURITA

2005). Zusätzlich gibt es Hinweise, dass die räumliche Inhomogenität der Aktionspotentialverlängerung durch Dofetilide und hERG-Blocker einer inhomogenen Expression von hERG geschuldet ist (STOLL et al. 2008).

Bezüglich der Unterhaltung der TdP wird das komplexe Ausbreitungsmuster von der nunmehr voreilenden Aktivitätswelle bestimmt. Diese Aktivitätswelle trifft in Folge der langsamen Ausbreitung der vorherigen Welle (braucht meist zirka 100 ms, anstelle von <10 ms im Sinusrhythmus) auf der gesamten Herzwand auf Myozyten unterschiedlichen Repolarisationszustandes. Im Resultat bedeutet das, dass die Fähigkeit zur Erregungsausbreitung von Schlag zu Schlag variiert. Unterstützt wird dieser Mechanismus des Weiteren durch die QTc-Heterogenität und die erhöhte Dispersion.

Die Beendigung der Torsade de Pointes stellte sich in folgender Form dar. Zwei eher homogene lange Erregungswellen mit TAT von ≥ 160 ms wanderten mit in etwa gleicher Ausbreitungsrichtung über die Herzoberfläche und bildeten dabei einen so breiten Aktivitätsgradienten, dass dieser annähernd ein diastolisches Intervall darstellte, so dass am Ende dieser langen Erregungswellen wieder große homogene Areale entstanden sind, und der Sinusrhythmus wieder die Kontrolle übernehmen konnte.

4.8 Vergleich der TdP-auslösenden Haloperidolwirkung an alten und jungen Herzen

Die Überlegung, warum ältere Menschen häufiger Rhythmusstörungen entwickeln, bietet multiple Ansatzpunkte zur Ursachenforschung. Wenn man den Menschen als ganzheitliches Organsystem betrachtet, mit dem bei fortgeschrittenem Alter arteriosklerotisch veränderten Gefäßsystem und den daraus resultierenden funktionellen Belastungen des Herzens, tritt im höheren Alter zunehmend eine Herzinsuffizienz auf. In der vorliegenden Untersuchung war dies an dem niedrigeren LVP der alten Herzen zu sehen, welchen man einer kompensierten Herzinsuffizienz zuschreiben könnte.

In der Arbeit von GOTTWALD et al. (1997) wurden junge und alte Kaninchenherzen elektrophysiologisch und im Anschluss histologisch untersucht. Die alten Herzen zeigten eine Verlängerung der PQ-Zeit. Diese verzögerte Reizweiterleitung konnte histologisch in einer Zunahme von Fett- und Bindegewebe im AV-Knoten objektiviert werden. Zudem wurde in der gleichen Studie eine höhere Variabilität des Aktivierungsmusters, eine Zunahme der Dispersion und der totalen Aktivierungszeit des alten Kaninchenherzens aufgezeigt und die Vermutung aufgestellt, dass dies durch die histologisch nachgewiesenen Bindegewebsstränge im Ventrikelmyokard und deren Separation der Herzmuskelfasern zu erklären sein könnte. Von DHEIN und HAMMERATH wurde 2001 gezeigt, dass in alten Herzen die transversal zur Faserrichtung gelegenen Zellverbindungen reduziert sind. Dies äußert sich ebenfalls in einer erhöhten Dispersion bei verlangsamer transversaler Reizleitung und erhöhter Anisotropie. SALAMEH et al. wiesen

2009 als Korrelat für das längere Aktionspotential bei alten versus jungen Herzen eine geringere I_{CaL} -Dichte nach, was zu einer Aktionspotentialverlängerung durch Verlängerung der Plateauphase (ohne Triangulation) führt. In dieser Studie konnten diese Alterseffekte nicht in gleicher Manier beobachtet werden, so war die Potentialdauer wie auch die Dispersion der jungen Herzen von Beginn an länger als bei den alten Herzen. Diese Differenz blieb während der gesamten Versuchsdauer erhalten.

Unter Haloperidolzugabe entwickelten sich die Parameter, die für die Entstehung von TdP von Bedeutung sind – Aktionspotentialdauer und Dispersion – sowohl bei den jungen als auch bei den alten Herzen in gleicher Manier. Ebenfalls traten in beiden Gruppen Torsade de Pointes auf, wobei der numerische Unterschied von drei jungen versus einem alten Herz bei der Anzahl $n < 10$ besteht. Jedoch stieg das frequenzkorrigierte QT-Intervall bei den jungen Herzen signifikant an und bei den alten Herzen nahm es unter steigender Haloperidolkonzentration nur mäßig zu. Die Vektorfeldähnlichkeit nahm in beiden Gruppen ab, wobei diese bei den alten Herzen bis unter 10 % fiel und Kammerflimmern und -flattern auftraten. So dass festgestellt wurde, dass sowohl junge als auch alte Herzen unter Haloperidolgabe TdP entwickeln, jedoch aufgrund von anderweitigen Arrhythmien bei den alten Herzen eine Prävalenz für die junge Gruppe gezeigt wurde.

4.9 Klinische Eignung des Langendorffmodells als TdP-Modell zur Risikoabschätzung für Medikamente

Das in-vitro-Modell hat seine Eignung zur Detektion einer TdP mit Entstehung, Unterhaltung und Selbstlimitation gezeigt. Mit einer geringen Fallzahl ($n < 10$) können unter supratherapeutischen Medikamentenkonzentrationen TdP ausgelöst und das Risiko stratifiziert werden. Das somit gesicherte Risiko kann im Anschluss auf therapeutische Konzentrationen nach unten extrapoliert werden. Die generelle Testung mit dem Langendorffmodell eines jeden neuen Medikamentes stünde in keiner Kosten-Nutzen-Relation, da die Durchführung der Experimente unter anderem sehr personalaufwendig ist. Die International Conference of Harmonisation (ICH) ist eine Gemeinschaftsveranstaltung von Industrie und Behördenvertretern der USA, Japan und Europa. Im November 2005 wurde eine technische Richtlinie – ICH E 14 – verabschiedet, welche die klinische Prüfung der QT/QTc-Intervall-Verlängerung eines jeden neuen Arzneimittels empfiehlt, die keine Antiarrhythmika sind. ICH E 14 lässt durchaus Spielraum zur alternativen Gestaltung entsprechender Studien, wobei klare Aussagen zur kardiovaskulären Sicherheit bereits in einem sehr frühen Entwicklungsstadium an überschaubaren Probandenzahlen sinnvoll sind. Bei vorhandenem Nachweis eines proarrhythmischen Risikos – beispielsweise in Form einer QT-Verlängerung – ist der Einsatz des tierexperimentellen Langendorffmodells zur Risikoverifizierung äußerst sinnvoll.

5 Zusammenfassung

Während bereits bekannt war, dass Dofetilide und Haloperidol zu QTc-Verlängerung und TdP führen können, hat die vorliegende Arbeit die Auslösung von TdP in vitro am Langendorff-Kaninchenherzen unter Haloperidol- und unter Dofetilidegabe in gleicher Weise gezeigt (unter Haloperidol ab einer Konzentration $\geq 100 \mu\text{M}$ und unter Dofetilide ab $\geq 20 \text{ nmol/l}$).

Nicht allein die Verlängerung der Potentialdauer (ARI), die Reduktion der Herzfrequenz, die Zunahme der Dispersion oder die Zunahme der Repolarisationsinhomogenität (links-rechts QTc-Seitendifferenz) löste eine TdP aus, sondern das Risiko eine TdP zu entwickeln stieg durch das Zusammentreffen multipler Parameterveränderungen, in der vorliegenden Untersuchung ab einer Dispersionserhöhung $>25 \text{ ms}$ gemeinsam mit QTc-Verlängerung $>270 \text{ ms}$, BCL $>600 \text{ ms}$ und abnehmender Vektorfeldähnlichkeit $<10\text{-}15 \%$.

Statistische Analysen der vorliegenden Daten haben gezeigt, dass die Entwicklung der Zunahme räumlicher Dispersion die Entstehung von TdP prognostizieren kann, während alleinig die Verlängerung des QTc-Intervalls die Prognose einer TdP nicht ermöglicht.

Der Verlauf einer Torsade de Pointes mit Initiation durch das simultane Auftreten von early Afterdepolarisation auf der Basis von erhöhter Dispersion und abnehmendem Aktivitätsmuster konnte gezeigt werden, mit Unterhaltung und Selbstterminierung einer TdP durch Wellenkollision.

Eine differente Arrhythmieentwicklung nach Haloperidolgabe zwischen alten und jungen Herzen konnte nicht nachgewiesen werden.

Dieses in-vitro Modell ist zur Risikostratifizierung von proarrhythmisch wirkenden Medikamenten in der Sicherheitspharmakologie geeignet. Mit supratherapeutischen Konzentrationen kann bei kleiner Fallzahl ($n < 10$) das Risiko verifiziert und dann entsprechend extrapoliert werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abinader EG, Shahar J** (1983) Possible female preponderance in prenylamine-induced 'torsade de pointes' tachycardia. Short communication. *Cardiology* 70/1: 37-40
- Adamantidis MW** (1995) Mechanism of action of class III anti-arrhythmia agents. *Arch Mal Coeur Vaiss* 88(1): 33-40
- Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH et al.** (1991) Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M-cells. *Circ Res* 69: 1427-1449
- Antzelevitch C** (2005) Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2 (2 Suppl.): 9-15
- Arisi G, Macchi E, Baruffi S, Spaggiari S, Taccardi B** (1983) Potential fields on the ventricular surface of the exposed dog heart during normal excitation. *Circ Res* 52: 706-715
- Asano Y, Davidenko JM, Baxter WT, Gray RA, Jalife J** (1997) Optical mapping of drug-induced polymorphic arrhythmias and torsade de pointes in the isolated rabbit heart. *J Am Coll Cardiol* 29: 831-842
- Aunsholt NA** (1989) Prolonged qt-interval and hypokalemia caused by haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* 79: 411-412
- Bazzet HC** (1920) An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Hearts* 7: 353-370
- Carmeliet E** (1982) Induction and removal of inward-going rectification in sheep cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 327: 285-308
- Carmeliet E** (1992) Voltage- and time-dependent block of the delayed K⁺ current in cardiac myocytes by dofetilide. *J Pharmacol Exp Ther* 262: 809-817
- Carson DL, Cardinal R, Savard P, Vermeulen M** (1986) Characterisation of unipolar waveform alternation in acutely ischaemic porcine myocardium. *Cardiovasc Res* 20: 521-527
- Chiang CE, Roden DM** (2000) The long QT syndromes: genetic basic and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 36: 1-12
- Cushman SW und Wardzala LJ** (1980) Potential mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cell. *J Biol Chem* 255: 4758-4762
- Davidenko JM, Cohen L, Goodrow R, Antzelevitch C** (1989) Quinidine-induced action potential prolongation, early-afterdepolarizations and triggered activity in canine Purkinje fibers. Effects of stimulation rates, potassium and magnesium. *Circulation* 79: 674-686
- Dessertenne F** (1966) La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Coeur Vaiss* 59: 263-72
- Dessertenne F, Fabiato A, Coumel P** (1966) Un chapitre nouveau d'electrocardiographie: les variations progressives de l'amplitude de l'electrocardiogramme. *Actual Cardiol Angeiol Int* (Paris) 15: 241-58
- Dhein S, Rutten P, Klaus W** (1988) A new method for analysing the geometry and timecourse of epicardial potential spreading. *Int J Biomed Comput* 23: 201-207
- Dhein S, Müller A, Klaus W** (1990) Nifedipine antagonizes ouabain-induced ST-segment changes and derangement of epicardial activation pattern in isolated rabbit hearts. *Cardiol* 29: 163-172

- Dhein S, Müller A, Klaus W** (1990) Prearrhythmia: changes preceding arrhythmia, new aspects by epicardial mapping. *Basic Res Cardiol* 85: 285-296
- Dhein S**: Das proarrhythmische Risiko von Antiarrhythmika. Eine in-vitro Studie Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi für das Fach Pharmakologie und Toxikologie an der hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (1992)
- Dhein S, Müller A, Gerwin R, Klaus W** (1993) Comparative study on the proarrhythmic effects of some class I antiarrhythmic agents. *Circulation* 87: 617-631
- Dhein S**: Cardiac gap junctions: physiology, regulation, pathophysiology and pharmacology. Karger, Basel, 1998
- Dhein S** (2000) Arzneimittel-induzierte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes-Arrhythmien. *DMW* 125: 703-708
- Dhein S, Hammerath SB** (2001) Aspects of the intercellular communication in aged hearts: effects of the gap junctions uncoupler palmitoleic acid. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 5: 397-408
- Dhein S, van Koppen CJ, Brodde OE** (2001) Muscarin receptors in the mammalian heart. *Pharmacol Res* 3: 161-182
- Dhein S, Mohr FW, Perlitz F** (2008) An in vitro model for assessment of drug-induced torsade de pointes arrhythmia. effects of haloperidol and dofetilide on potential duration, repolarization inhomogeneities, and torsade de pointes arrhythmia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*
- Di Diego JM, Sicouri S, Litovsky SH, Antzelevitch C** (1991) Two components of the transient outward in canine ventricular epicardium: right vs. left. *Circulation* 84: 11-179
- Drici MD, Burklow TR, Haridasse V, Glazer RI, Woosley RL** (1996) Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 94: 1471-1474
- Durrer D, Van der Tweel LH** (1954) Spread of activation in the left ventricular wall of the dog. II. activation condition at the epicardial surface. *Am Heart J* 47: 192-203
- Ebert SN, Liu XK, Woosley RL** (1998) Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health* 7(5): 547-557
- Eckardt L, Haverkamp W, Borggreve M** (1998) Experimental models of torsades de pointes. *Cardiovasc Res* 39: 178-193
- El Sherif N, Caref EB, Yin H, Restivo M** (1999) The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT-syndrom. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res* 79: 474-492
- Faber TS, Zehender M, Just H** (1994) Drug-induced torsade de pointes. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 11: 463-476
- Fischer-Rasokat U, Doenst T** (2003) Insulin-induced improvement of postischemic recovery is abolished by inhibition of protein kinase C in rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 (6): 1806-1812
- Gintant GA** (1995) regional differences in I_K density in canine left ventricle: role of I_{Ks} in electrical heterogeneity. *Am J Physiol* 268: H604-H613
- Glassman AH, Bigger JT** (2001) Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 158: 1774-1782
- Gottlieb R, Magnus R** (1904) Digitalis und Herzarbeit. Nach Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen. *Arch exper Path und Pharmacol* 51: 30

- Gottwald M, Gottwald E, Dhein S** (1997) Age-related electrophysiological and histological changes in rabbit hearts: age-related changes in electrophysiology. *Int J Cardiol* 62: 97-106
- Gwilt M, Arrowsmith JE, Blackburn KJ, Burges RA, Cross PE, Dalrymple HW, Higgins AJ** (1991) UK-68,798: a novel, potent and highly selective class III antiarrhythmic agent which blocks potassium channels in cardiac cells. *J Pharmacol Exp Ther* 256: 318-324
- Haas HG** (1986) Calcium-sodium antagonism in heart muscle: new aspect of an old problem. *Pflüg Arch Eur J Physiol* 406 (Suppl.): R2
- Hagiwara N, Irisawa H, Kameyama M** (1988) Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *J of Physiol* 355: 233-253
- Han W, Wang Z, Nattel S** (2001) Slow delayed rectifier current and repolarization in canine cardiac Purkinje cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1075-H1080
- Harmeyer J**: Bau und Funktion des Herzens. In: Engelhardt W, Breves G: Physiologie der Haustiere, Enke im Hippokrates Verlag, Stuttgart, 2000, S.137
- Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, Lammers A, Muhlenkamp A, Wichter T, Breithardt G, Borggreffe M** (1997) Efficacy and safety of d/l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 30: 487-495
- Haverkamp W, Mönnig G, Wedekind G, Schulze-Bahr E, Borggreffe M, Assmann G, Funke H, Breithardt G** (1999) Klinik und Molekulargenetik der QT-Syndrome. *Dtsch med Wschr* 124: 972-979
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R** (2000) The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs. clinical and regulatory implications: report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovas Res* 47: 219-233
- Hohnloser SH, Woosley RL** (1994) Sotalol. *N Engl J Med*. 331: 31-38
- Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN** (1994) Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 121: 529-535
- Hondeghem LM, Snyders DJ** (1990) Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 81: 686-690
- Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G** (2001) Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is arrhythmic. *Circulation* 103: 2004-2013
- Hondeghem LM, Dujardin K, De Clerck F** (2001) Phase 2 prolongation, in the absence of instability and triangulation, antagonizes class III proarrhythmia. *Cardiovascular Research* 50/2: 345-353
- Hondeghem LM, Lu HR, van Rossem K, De Clerck F** (2003) Detection of proarrhythmia in the female rabbit heart: blinded validation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 287-294
- Hwang GS, Hayashi H, Tang L, Ogawa M, Hernandez L, Tan AY, Karagueuzian HS, Weiss JN, Lin SF, Chen PS** (2006) Intracellular calcium and vulnerability to fibrillation and defibrillation in Langendorff-perfused rabbit ventricles. *Circulation* 114: 2595-2603

- Janse MJ, van Capelle FJL, Morsink H, Kléber AG, Wilms-Schopman F, Cardinal R, d'Alnoncourt CN, Durrer D** (1980) Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts: evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ Res* 47: 151-165
- Jervell A, Lange-Nielsen F** (1957) Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 54/1: 59-68
- Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC** (1993) Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent: specific block of rapidly activating delayed rectifier K⁺ current by dofetilide. *Circ Res* 72: 75-83
- Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D** (2005) Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 111: 171-176
- Karhunen P, Luomanmaki K, Heikkila J, Eisalo A** (1970) Syncope and Q-T prolongation without deafness: the Romano-Ward syndrome. *Am Heart J* 80/6: 820-823
- Katchman AN, Koerner J, Tosaka T, Woosley RL, Ebert SN** (2006) Comparative evaluation of HERG currents and QT intervals following challenge with suspected torsadogenic and nontorsadogenic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 316: 1098-1106
- Keating MT, Sanguinetti MC** (2001) Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 104: 569-580
- Kenyon JL, Gibbons WR** (1979) Influence of chloride, potassium, and tetraethylammonium on the early outward current of sheep cardiac purkinje fibers. *J Gen Physiol* 73: 117-138
- Konta T, Ikeda K, Yamaki M, Nakamura K, Honma K, Kubota I, Yasui S** (1990) Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation. *Circulation* 82: 2185-2189
- Køber L, Diamond Study Group** (2000) DIAMOND-MI = Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide - Myocardial Infarction. *Lancet* 356: 2052
- Kuhn-Régnier F, Fischer JH, Jeschkeit S, Switkowski Ö** (2000) Coronary oxygen persufflation combined with HTK cardioplegia prolongs the preservation time in heart transplantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 17: 71-76
- Kurokawa J, Abriel H, Kaas RS** (2001) Molecular basis of the delayed rectifier current I_{Ks} in heart. *J Mol Cell Cardiol* 33: 873-882
- Lacroix D, Extramiana F, Delfaut P, Adamantidis M, Grandmougin D, Klug D, Kacet S, Dupuis B** (1999) Factors affecting epicardial dispersion of repolarization: a mapping study in the isolated porcine heart. *Cardiovasc Research* 41/3: 563-574
- Langendorff O** (1895) Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Archiv ges Physiol* 61: 291-331
- Lazzara R** (1997) Twisting of the points. *J Am Coll Cardiol* 29: 843-845
- Le Coz F, Funck-Brentano C, Morell T, Ghadanfar MM, Jaillon P** (1995) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the effects of oral intravenous administrations of dofetilide on ventricular repolarisation. *Clin Pharmacol Ther* 57: 533-542
- Lehmann M, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil D** (1996) Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 94: 2535-2541
- Lesh MD, Pring M, Spear JF** (1989) Cellular uncoupling can unmask dispersion of action potential duration in ventricular myocardium. *Circ Res* 65: 1426-1440
- Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M, Nattel S** (1996) Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes. *Circ Res* 78: 689-696

- Litovsky SH, Antzelevitch C** (1988) Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 62: 116-126
- Liu XK, Katchman A, Drici MD** (1998) Gender differences in the cycle-length dependent QT and potassium currents in rabbits. *J Pharm Exp Ther* 285: 672-9
- Liu J, Laurita KR** (2005) The mechanism of pause-induced torsade de pointes in long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16/9: 981-987
- Lopatin AN, Nichols CG** (2001) Inward rectifiers in the heart: An update on IK1. *J Mol Cell Cardiol* 33: 625-638
- Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH** (1993) Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 270: 2590-2597
- Malorny G** (1955) Ergotamin- und Calciumeffekt am Langendorff-Herzen. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 225: 139-142
- Marian AJ** (2005) On mice, rabbits and human heart failure. *Circulation* 111: 2276-2279
- Martin RL, McDermott JS, Salem HJ, Palmatier J, Cox BF, Gintant GA** (2004) The utility of hERG and repolarization assays in evaluating delayed cardiac repolarization: influence of multi-channel block. *L Cardiovasc Pharmacol* 43: 369-379
- McGill HC, Anselmo VC, Buchanan JM, Sheridan PJ** (1980) The heart is a target organ for androgen. *Science* 207/4432: 775-777
- Metzger E, Friedman R** (1993) Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol* 13/2: 128-32
- Millar CK, Kralios FA, Lux RL** (1985) Correlation between refractory periods and activation recovery intervals from electrograms: effects of rate and adrenergic interventions. *Circulation* 72: 1372-1379
- Monsuez J-J** (1997) Cardiac potassium currents and channels – Part I: Basic science aspects. *Int J Cardiol* 67: 209-219
- Muders F, Elsner D** (2000) Animal models of chronic heart failure. *Pharmacol Res* 41: 605-611
- Müller W, Windisch H, Tritthart H** (1989) Fast optical monitoring of microscopic excitation patterns in cardiac muscle. *Biophys J* 56: 623-629
- Müller A, Dhein S, Klaus W** (1991) Heterogeneously distributed sensitivities to potassium as a cause of hypokalemic arrhythmias in isolated rabbit hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2: 145-155
- Mullins LJ** (1981) Ion transport in heart. *Raven Press*, New York
- Nademanee K, Bailey WM, O'Neill G, Satler C, Friedrich T, Sharma A** (1998) Electrophysiologic and hemodynamic effects of dofetilide in patients with depressed left ventricular function: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *PACE* 21: 867
- Näbauer M, Beuckelmann DJ, Erdmann E** (1993) Characteristics of transient outward current in human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 73: 386-394
- Nearing BD, Oesterle SN, Verrier RL** (1994) Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc Res* 28: 1440-1449

- Poizat C, Keriél C, Cuchet P** (1994) Is oxygen supply sufficient to induce normoxic conditions in isolated rat heart? *Basic Res Cardiol* 89: 535-544
- Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Schalij MJ** (1988) Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res*. 62: 395-410
- Roden DM, Balsler JR, George Jr AL, Anderson ME** (2002) Cardiac ion channels. *Annu Rev Physiol* 64: 431-475
- Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL** (2001) Drug-induced QT-prolongation in woman during the menstrual cycle. *JAMA* 285/10: 1322-1326
- Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ** (1994) Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 330: 235-241
- Roukoz H, Saliba W** (2007) Dofetilide: a new class III antiarrhythmic agent. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5 (1): 9-19
- Salameh A, Dhein S, Fleischmann B, Grohé C, Hescheler J, Linz K, Meyer R** (2009) the aging heart: changes in the pharmacodynamic electrophysiological response to verapamil in aged hearts. *submitted*
- Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT** (1995) A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{kr} potassium channel. *Cell* 81: 299-307
- Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK** (1990) Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current – differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 96: 195-215
- Schreieck J, Wang Y, Gjini V, Korth M, Zrenner B, Schomig A, Schmitt C** (1997) Differential effect of beta-adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiologic actions of the new class III antiarrhythmics dofetilide, ambasilide, and chromanol 293B. *J Cardiovasc Electrophysio* 8: 1420-1430
- Schreiner KD, Voss F, Senges JC, Becker R, Kraft P, Bauer A, Kelemen K, Kuebler W, Vos MA, Schoels W** (2004) Tridimensional activation patterns of acquired torsade-de-pointes tachycardias in dogs with chronic AV-block. *Basic Res Cardiol* 99/4: 288-98
- Sedgewick ML, Rasmussen HS, Cobbe SM** (1992) Clinical and electrophysiologic effects of intravenous dofetilide (UK-68,798), a new class III antiarrhythmic drug, in patients with angina pectoris. *Am J Cardiol* 69: 513-517
- Selzer A, Wray HW** (1964) Quinidine syncope. paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 30: 17-26
- Sicouri S, Antzelevitch C** (1993) Drug-induced afterdepolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cell (M cells) in the canine heart: quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 4: 48-58
- Smeets JLRM, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J** (1986) The wave length of the cardiac impulse and re-entrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. *Circ Res* 58: 96-108
- Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ** (1988) Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 77: 110-121
- Snyders DJ** (1992) Structure and function of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 42: 377-390
- Snyders DJ, Chaudhary AC** (1996) High affinity open-channel block by dofetilide of HERG, expressed in a human cell line. *Mol Pharmacol* 49: 949-955

- Spach MS, Dolber PC** (1986) Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. *Circ Res* 58: 356-371
- Steinhaus BM** (1989) Estimating cardiac transmembrane activation and recovery times from unipolar extracellular electrograms: a stimulation study. *Circ Res* 64: 449-462
- Stoll M, Quentin M, Molojavyi A, Thämer V, Decking UKM** (2008) Spatial heterogeneity of myocardial perfusion predicts local potassium channel expression and action potential duration. *Cardiovasc Res* 77: 489-496
- Stumpf WE, Sar M, Aumuller G** (1977) The heart: a target organ for estradiol. *Science* 196/4287: 319-321
- Suessbrich H, Schönherr R, Heinemann SH, Attali F, Lang F, Busch AE** (1997) The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 120: 968-974
- Surawicz B** (1989) Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: dispersion of repolarization or early after depolarization? *J Am Coll Cardiol* 14: 172-184
- Swan H, Viitasalo M, Piippo K, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L** (1999) Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol* 34: 823-829
- Tesar GE, Stern, TA** (1998) Rapid tranquilization of the agitated intensive care unit patient. *J Intensive Care Med* 3: 195-201
- Tham TCK, MacLennan BA, Burke MT, Harron DWG** (1993) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the class III antiarrhythmic agent dofetilide (UK-68,798) in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 21: 507-512
- Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Bégau B, Haverkamp W, Lader M, Moore N** (2005) Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 28/1: 35-51
- Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE** (2001) DIAMOND-CHF = Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* X 35: 60
- Tseng GN** (2001) I_{Kr} : The hERG channel. *J Mol Cell Cardiol* 33: 835-849
- Tsuli H, Venditti FJ Jr, Evans JC, Larson MG, Levy D** (1994) The association of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 74(3): 232-235
- Van Gelder IC, Brugemann J, Crijns HJ** (1998) Current treatment recommendations in antiarrhythmic therapy. *Drugs* 55: 331-346
- Varro A, Balati B, Lost N, Takacs J, Virag L, Lathrop DA, Csaba L, Talosi L, Papp JG** (2000) The role of the delayed rectifier component I_{Ks} in dog ventricular muscle and Purkinje fibre repolarization. *J Physiol* 523/1: 67-81
- Veldkamp MW** (1998) Is the slowly activating component of the delayed rectifier current, I_{Ks} absent from undiseased human ventricular myocardium? *Cardiovasc Res* 40: 433-435
- Viswanathan PC, Shaw RM, Rudy Y** (1999) Effects of I_{Ks} and I_{Kr} heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: A simulation study. *Circulation* 99: 2466-2474
- Weerapura M, Hébert TE, Nattel S** (2002) Dofetilide block involves interactions with open and inactivated states of HERG. *Pflugers Arch* 443: 520-31

Wettwer E, Kaiser M, Schmiedl S, Ravens U (2003) Aktionspotential verlängernde Wirkung der Neuroleptika Haloperidol und Sertindol an Herzmuskelpräparaten des Meerschweinchenherzens. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie* **14**: 88-93

Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ (2003) Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* **23/1**: 58-77

Wolk R, Cobbe SM, Hicks MN, Kane KA (1999) Functional, structural and dynamic basis of electrical heterogeneity in healthy and diseased cardiac muscle: implications for arrhythmogenesis and anti-arrhythmic drug therapy. *Pharmacol Ther* **84**: 207-231

Yang T, Roden DM (1996) Extracellular potassium modulation of drug block of I_{Kr} . *Circulation* **93**: 407-411

Yotsumoto G, Jeschkeit-Schubbert S, Funcke C, Kuhn-Régnier F, Fischer JH (2003) Total recovery of heart grafts of non-heart-beating donors after 3 hours of hypothermic coronary oxygen persufflation preservation in an orthotopic pig transplantation model. *Transplantation* **75(6)**: 750-756

Young LH, Renfu Y, Russell RR 3rd, Hu X, Caplan M, Ren J, Shulman GI, Sinusas AJ (1997) Low flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma *in vivo*. *Circulation* **95**: 415-422

Zabel M, Hohnloser SH, Behrens S, Woosley RL, Franz MR (1997) Differential effects of d-sotalol, quinidine, and amiodarone on dispersion of ventricular repolarization in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* **8(11)**: 1239-1245

7 Thesen der Dissertation

1. Torsade de Pointes-Tachykardien stehen häufig mit passager oder permanent verlängerter Repolarisationszeit (QT-Intervall) in Zusammenhang. Ein sogenanntes Long-QT-Syndrom (LQTS) kann angeboren oder erworben sein.
2. Das erworbene LQTS wird allen voran durch Antiarrhythmika verursacht, die pharmakologisch den Repolarisationsprozess beeinflussen (Klasse III).
3. Die Zahl der non-cardiac-drugs (NCD), die das QT-Intervall verlängern und mit der Entstehung von Torsade de Pointes-Arrhythmien in Zusammenhang stehen, steigt. Die Gesamtzahl der Medikamente, die ein arrhythmogenes Potential dieser Art haben sollen, wird bereits auf 2 % geschätzt.
4. Haloperidol ist ein Neuroleptikum, welches in Anwesenheit bestimmter Risikofaktoren – wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, weibliches Geschlecht, Bradykardie – das Auftreten von Torsade de Pointes provozieren können.
5. Sowohl durch Haloperidol als auch durch Dofetilide provozierte Torsade de Pointes konnten am in vitro Langendorff-Modell aufgezeigt werden und weisen das gleiche Entstehungsmuster auf, beginnend mit einer early Afterdepolarisation zeitgleich mit erhöhter Dispersion, QTc-Verlängerung und schwankenden QRS-Komplexen.
6. Die lineare Kombination aus QTc-Intervall-Verlängerung, Herzfrequenzsenkung und Dispersionszunahme ist als unabhängige Variable hochsignifikant für die Prognose von Torsade de Pointes.
7. Die signifikanteste Parameterveränderung zum Zeitpunkt der Torsade de Pointes-Entstehung unter Haloperidolgabe war die QTc-Seiteninhomogenität und nicht die reine QTc-Verlängerung.
8. Dofetilide weisen ein höheres Risiko auf Torsade de Pointes auszulösen als Haloperidol. Die TdP-auslösende Konzentration von Dofetilide entspricht mit ≥ 20 nmol/l der vierfachen therapeutischen Plasmakonzentration beim Menschen und die TdP-auslösende Konzentration von Haloperidol entspricht mit ≥ 100 nmol/l dem zehnfachen der therapeutischen Konzentration.
9. Sowohl junge als auch alte Herzen entwickeln unter Haloperidolgabe Torsade de Pointes, jedoch wurde aufgrund von anderweitigen Arrhythmien - wie Kammerflimmern/-flattern - bei den alten Herzen eine Prävalenz für die junge Gruppe gezeigt.
10. Um das arrhythmogene Potential von Medikamenten zu erkennen und zu stratifizieren, ist das Mapping-Verfahren am Langendorff-Herzen als Modell geeignet.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Franziska Christel Perlitz
Geboren 14. April 1977 in Blankenburg/Harz
Anschrift: Angerstraße 19
06118 Halle
Familienstand: eheähnliche Gemeinschaft, 1 Kind (5 Jahre)

Schulische Ausbildung

1983-1991 POS „Hanns Eisler“ in Halle
1991-1993 Trotha Gymnasium „Hanns Eisler“ in Halle
1993-1994 1 Jahr Schüleraustausch in Dallas, Georgia, USA
Besuch der 11. Klasse an der „Paulding County High School“
1994-1996 Trotha Gymnasium „Hanns Eisler“ in Halle, Abschluss: Abitur

Studium

WS1996-SS1998 Studium der Rechtswissenschaften an der Martin-Luther-Universität Halle
WS 1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle
September 2000 Physikum
August 2001 Erster Teil der ärztlichen Prüfung
März 2004 Zweiter Teil der ärztlichen Prüfung
Dezember 2005 Dritter Teil der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

2004 Klinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität
2004 Innere Klinik des Elisabeth Krankenhaus Halle
2005 Klinik für Allgemein-/ Viszeralchirurgie im Diakonie-Krankenhaus Halle

Erziehungszeit

Januar 2006 bis Januar 2007

Beruflicher Werdegang

Seit Februar 2007 Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität in Halle

Halle, den

Franziska Christel Perlitz

Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel " Haloperidol induziert Torsade de Pointes in jungen und alten Kaninchenherzen, eine Mapping Studie an der Langendorff-Apparatur" selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Sie hat bislang weder in Teilen noch als Ganzes einem Promotionsverfahren zugrunde gelegen.

Halle, den

Franziska Christel Perlitz

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den

Franziska Christel Perlitz

Danksagung

Meinen größten Dank spreche ich Prof. Dr. med. Stefan Dhein aus: insbesondere die Geduld, die fachliche Kompetenz sowie die Fähigkeit und der Wille, Gedankengänge mitzuteilen, waren für die Fertigstellung meiner Dissertation unverzichtbare, dankenswerte Eigenschaften.

Ich danke Prof. Dr. rer. nat. Otto-Erich Brodde und Prof. Dr. med. Joachim Neumann für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes in ihrem Institut.

Nicht zu vergessen gilt mein Dank der Tatkraft von Axel Henning und Karina Abuazi de Paulus, ohne deren Hilfe ich die Experimente nicht hätte durchführen können. Danke Astrid und Martin für das Lesen und Korrigieren.

Ich danke meinen Eltern für ihre Unterstützung und ihr ausgeprägtes Verständnis, durch sie wurde für mich erst alles möglich.

Danke meinem Opa Ernst, er hat mir mit viel Liebe und Geduld das Grundverständnis für Naturwissenschaften und glaubhaft die eigentliche Einfachheit vermittelt.

Zuletzt danke ich meiner Familie: René und Lennard - sie geben mir immer Kraft und haben mich in unvergleichbarer Weise bewusst und unbewusst unterstützt.