

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Zelluläre und Integrative Physiologie

Prof. Dr. med. Heimo Ehmke

**Etablierung eines *in vivo* Meerschweinchenmodells zur  
Risikostratifizierung medikamenteninduzierter LQT1 anhand von  
Isofluran, Sevofluran und Droperidol**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Jördis Claire Oviedo, geborene Lanfermann

aus Bielefeld

Hamburg 2017

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.10.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Alexander Schwoerer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Meyer

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. Rainer Nietzsche

# Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit .....	1
2	Einleitung .....	2
2.1	Elektrokardiographische Grundlagen .....	2
2.1.1	Das Aktionspotenzial .....	3
2.1.2	Ionenkanäle .....	5
2.1.3	Die Refraktärzeit .....	5
2.1.4	Repolarisationszeit verlängernde Kanalopathien .....	6
2.2	Das LQT .....	6
2.2.1	Epidemiologie .....	7
2.2.2	Das kongenitale LQT-Syndrom .....	7
2.2.3	Das erworbene LQT .....	9
2.2.4	Das LQT in der Klinik .....	11
2.2.5	Arrhythmieentstehung beim LQT .....	12
2.2.5.1	Grundlagen der Arrhythmieentstehung .....	13
2.2.5.2	Prädisponierende Faktoren .....	15
2.2.5.3	Prädiktoren im EKG .....	15
2.2.5.4	Das LQT als Surrogatparameter .....	16
2.2.6	LQT-Syndrom-Subtypenspezifität .....	17
2.2.6.1	Risikofaktoren zur Arrhythmieentstehung .....	17
2.2.6.2	Behandlungsstrategien .....	19
2.3	Studiendesign .....	19
2.3.1	Indikation der Studie .....	19
2.3.2	Potenzielle LQT-Modelle .....	20
2.3.3	<i>In vitro</i> versus <i>in vivo</i> Modelle .....	20
2.3.4	Kriterien des Tiermodells .....	20
2.3.5	Medikamentöse LQT-Induktion .....	22
3	Material und Methoden .....	23
3.1	Versuchstiere .....	23
3.2	Operative Verfahren .....	23
3.2.1	Narkoseführung .....	23
3.2.2	EKG-Implantation für die Messung am wachen und narkotisiertem Tier .....	23
3.2.3	EKG-Ableitung für die Messung am narkotisierten Tier .....	24
3.2.4	Katheterisierung der V. iliaca externa .....	24
3.2.5	Versuchstiereuthanasie .....	25
3.3	Datengewinnung .....	25

3.3.1	Telemetrische EKG-Messung am wachen und narkotisierten Tier.....	25
3.3.2	3-Kanal-EKG-Messung am narkotisierten Tier.....	26
3.4	Analyse .....	26
3.4.1	EKG-Analyse-Programm (ecgAUTO®).....	26
3.4.2	Datenbearbeitung und -auswertung .....	26
3.4.3	Graphische Darstellung und Statistik .....	26
3.5	Pharmaka.....	27
3.6	Eigenleistung.....	28
4	Ergebnisse .....	29
4.1	Versuchsablauf.....	29
4.2	Normwerterhebung .....	31
4.2.1	EKG-Beschreibung.....	33
4.2.2	Zirkadianer Rhythmus .....	34
4.2.3	Beispiel-EKGs aus den Normwerterhebungsversuchen .....	37
4.2.4	Erfolgsquoten der Auswertungen aus den Normwerterhebungsversuchen .....	38
4.2.5	EKG-Parameter aus den Normwerterhebungsversuchen .....	39
4.2.6	QT <sub>end</sub> vs. QT <sub>peak</sub> .....	41
4.2.7	Korrektur von QT <sub>end</sub> und QT <sub>peak</sub> .....	42
4.2.8	Transmurale Dispersion der Repolarisation .....	44
4.3	LQT1-Induktion.....	45
4.3.1	LQT1-Induktionsversuch mit Isofluran.....	46
4.3.1.1	Beispiel EKGs der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran .....	47
4.3.1.2	Erfolgsquoten der Auswertung der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran.....	48
4.3.1.3	EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran .....	48
4.3.2	LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran.....	52
4.3.2.1	Beispiel EKGs der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran .....	53
4.3.2.2	Erfolgsquoten der Auswertung der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran.....	54
4.3.2.3	EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran .....	55
4.4	Droperidol bei bestehendem LQT1 .....	59
4.4.1	Beispiel EKGs der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1.....	61
4.4.2	Erfolgsquoten der Auswertung der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1.....	62

4.4.3	EKG-Parameter der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1.....	63
5	Diskussion.....	67
5.1	Normwerterhebung.....	67
5.1.1	Aktivitätsverhalten.....	67
5.1.2	EKG-Parameter der Normwerterhebungsversuche.....	67
5.1.2.1	Die Herzfrequenz.....	70
5.1.2.2	Vorhoferregung und atrioventrikuläre Überleitungszeit (PQ-Zeit).....	71
5.1.2.3	Ventrikuläre Erregung (QRS-Zeit).....	71
5.1.2.4	Ventrikuläre Erregungsbildung und -rückbildung (QT-Zeit).....	72
5.1.2.5	Transmurale Dispersion der Repolarisation.....	74
5.1.3	QT-Korrektur (QTc).....	74
5.1.4	EKG-Auswertungserfolg der Normwerterhebungsversuche.....	76
5.2	LQT1-Induktion.....	77
5.2.1	EKG-Auswertungserfolg der LQT1-Induktionsversuche.....	77
5.2.2	LQT1-Induktionsversuch mit Isofluran.....	77
5.2.2.1	Dosisabhängige EKG-Veränderungen durch Isofluran.....	77
5.2.2.2	Literaturvergleich Isofluran.....	78
5.2.2.3	Anwendung verschiedener Definitionen statistisch signifikanter QT-Verlängerungen auf die LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran.....	80
5.2.3	LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran.....	82
5.2.3.1	Dosisabhängige EKG-Veränderungen durch Sevofluran.....	82
5.2.3.2	Literaturvergleich Sevofluran.....	82
5.2.3.3	Anwendung verschiedener Definitionen statistisch signifikanter QT-Verlängerungen auf die LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran.....	86
5.2.4	Unterschiede der Auswirkung von Isofluran und Sevofluran auf das Meerschweinchen-EKG.....	87
5.3	Droperidol bei bestehendem LQT1.....	89
5.3.1	Dosisabhängige EKG-Veränderungen durch Droperidol.....	89
5.3.2	Literaturvergleich Droperidol.....	90
5.3.2.1	I <sub>Kr</sub> -Blocker im Meerschweinchen.....	92
5.3.2.2	Additiver Effekt auf die QT-Zeit bei Medikamentenkombinationen.....	93
5.3.2.3	Anwendung verschiedener Definitionen statistisch signifikanter QT-Verlängerungen auf die Droperidolversuche bei bestehendem LQT1.....	96

5.4	Einschränkungen der angewandten Methoden .....	97
5.5	Ausblick .....	98
6	Zusammenfassung.....	99
7	Abstract .....	100
8	Abkürzungsverzeichnis .....	101
9	Abbildungsverzeichnis.....	103
10	Tabellenverzeichnis.....	104
11	Literaturverzeichnis.....	105
12	Danksagung.....	118
	Lebenslauf .....	119
	Eidesstattliche Versicherung .....	120

# 1 Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit

Das Long-QT Syndrom (LQTS) ist eine Ionenkanalerkrankung, die durch Repolarisationsstörungen ventrikulärer Kardiomyozyten für schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien prädisponiert. Zahlreiche Medikamente können durch Interaktion mit ebendiesen kardialen Ionenkanälen auch bei herzgesunden Patienten zu ventrikulären Arrhythmien führen. Entsprechend sind verschiedene Medikamente bei Patienten mit einem LQTS generell kontraindiziert. Basierend auf *in vitro* Experimenten ist allerdings zu erwarten, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen je nach Medikament eher subtypspezifisch sind. Entsprechend wären auch subtypspezifische Konsequenzen für die Behandlung von LQT Patienten abzuleiten. Derzeit ist die kardiale Interaktion von zahlreichen klinisch weitverbreiteten Medikamenten jedoch klinisch nicht bekannt und experimentell nicht ausreichend charakterisiert. So kann eine potentielle subtypspezifische Wirkung nicht abgeschätzt werden. Vor diesem Hintergrund ist ein *in vivo* Tiermodell wünschenswert, welches relevante Aspekte humaner kardiale Elektrophysiologie widerspiegelt, und in dem potentielle Effekte von Medikamenten systematisch untersucht werden können. In der vorliegenden Arbeit soll das Meerschweinchen als *in vivo* LQT-Modell evaluiert werden. Aufgrund der derzeit schwachen und widersprüchlichen Datenlage zu EKG-Normwerten des Meerschweinchens in der Literatur ist die ausführliche Charakterisierung des physiologischen EKGs das primäre Ziel dieser Arbeit. Da die QT-Zeit bei verschiedenen Spezies mit steigender Herzfrequenz signifikant verkürzt wird, könnte die Entwicklung von QT-Korrekturformeln für eine herzfrequenzbereinigte Betrachtung notwendig sein. Darüber hinaus soll anhand von klinisch relevanten Substanzen die Eignung des Modells zur Induktion von LQT-Syndromen untersucht werden. Da besonders im perioperativen Bereich eine Vielzahl von prädisponierenden Faktoren aufeinandertreffen, soll das Modell mithilfe von bekanntermaßen QT-verlängernden Medikamenten aus diesem Bereich (Isofluran und Sevofluran) überprüft werden. Anschließend soll die Wirkung von Droperidol bei bestehendem LQT1 untersucht werden. Ein Medikament, welches neben der  $I_{Kr}$ -Hemmung (LQT2) weitere Kanalinteraktionen aufweist, die im LQT1-Modell demaskiert werden könnten. Demzufolge setzt sich diese Arbeit aus folgenden drei Arbeitsschritten zusammen, bei denen der erste Teil der Grundlagentheorie und die letzten beiden Teile der Anwendung und Überprüfung des Modells dienen:

1. Normwerterhebung: Die Charakterisierung der Normwerte der Erregungsrückbildung des herzgesunden Meerschweinchen-EKG mittels telemetrischer Messung. Die Evaluierung gängiger QT-Korrekturformeln und ggf. die Entwicklung einer meerschweinchenspezifischen Formel.
2. LQT1-Induktion durch Iso- und Sevofluran im Meerschweinchen.
3. Applikation von Droperidol bei bestehendem LQT1 (durch Sevofluran) zur Überprüfung der Nettowirkung auf die QT-Zeit.

## 2 Einleitung

### 2.1 Elektrokardiographische Grundlagen

Durch das EKG wird die Erregungsausbreitung im Herzen dargestellt. Die einzelnen Komponenten P, Q, R, S und T entsprechen jeweils bestimmten Abschnitten der Erregungsfortleitung (s. Abbildung 1; Willich 1947). Das elektrische Signal wird ausgehend von dem rechten Vorhof in den linken Vorhof (P-Welle) und mit verzögerter Überleitung über den atrioventrikulären Knoten (PQ-Strecke) in die Ventrikel fortgeleitet. Die Erregung des Ventrikels erfolgt von der linken Seite des Septums zur Herzbasis (Q-Welle) und breitet sich anschließend von basal nach apikal aus (R-Zacke). Die S-Zacke entspricht der abschließenden posterobasalen Erregung des linken Ventrikels. Die Erregungsrückbildung beginnt ebenfalls an der Herzspitze und setzt sich zur Herzbasis fort (T-Welle; Klinker *et al.* 2010). Das QT-Intervall spiegelt somit die ventrikuläre De- und Repolarisation wieder, wobei die Q-Welle den Beginn der Erregung des Ventrikelsmyokards und die T-Welle das Ende der Repolarisation des Ventrikels kennzeichnet (Brandts & Pott 2005; Zipes 1991).

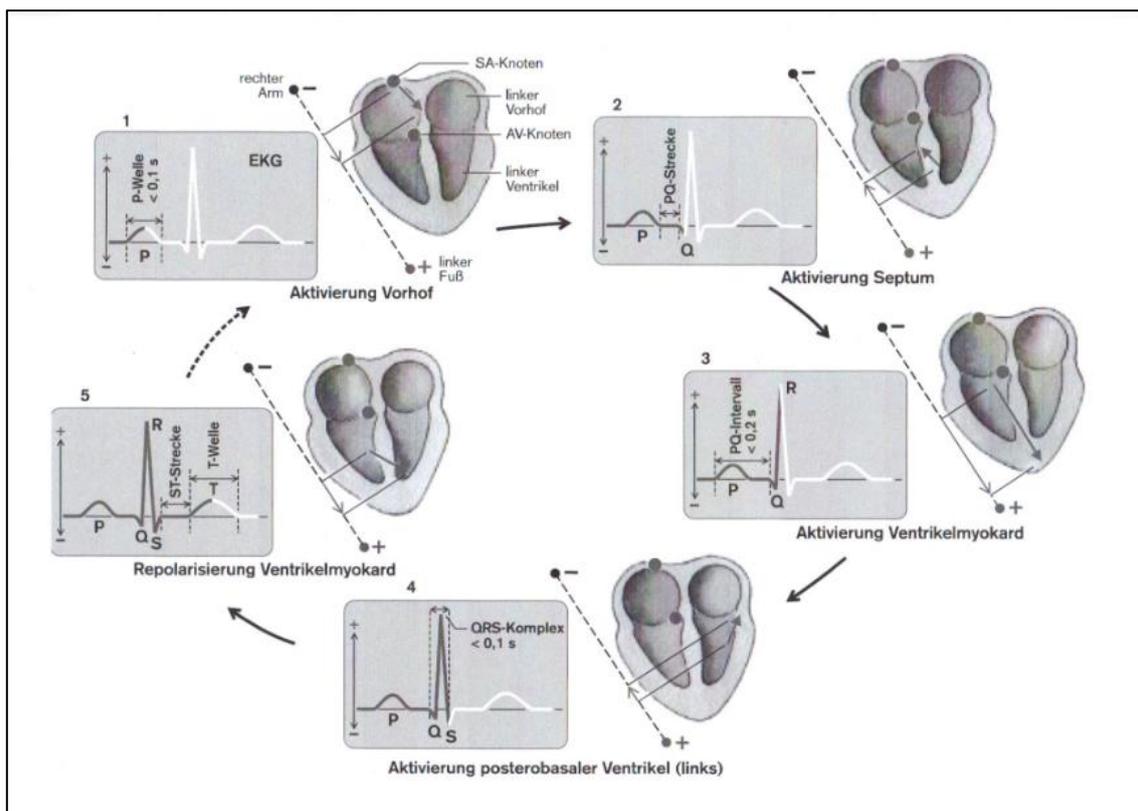


Abbildung 1: Darstellung der Erregungsausbreitung im Herzen durch das EKG

Quelle: Klinker & Silbernagel (2010)

1 Die kardiale Erregung beginnt in den Vorhöfen, welche der P-Welle im EKG entspricht. 2 Nach einer verzögerten Überleitung durch den atrioventrikulären Knoten (PQ-Strecke) werden die Kammern beginnend von dem Septum zur Herzbasis erregt. Der Beginn der ventrikulären Erregung ist durch die Q-Zacke im EKG gekennzeichnet. 3 Ausgehend von der Herzbasis werden die Ventrikel bis zur Herzspitze erregt, somit entsteht die R-Zacke. 4 Die Erregungsbildung wird durch die posterobasale Erregung des linken Ventrikels abgeschlossen. Der Abschluss der Erregungsbildung wird durch die S-Zacke reflektiert. 5 Die Erregungsrückbildung erfolgt von apikal nach basal und spiegelt sich in der T-Welle wieder (vgl. zu diesem Absatz Klinker *et al.* 2010).

### 2.1.1 Das Aktionspotenzial

Auf zellulärer Ebene liegt der kardialen Erregung das Aktionspotenzial zugrunde. Die Erregung des Ventrikels erfolgt über die elektrische Fortleitung depolarisierender Ströme über die einzelnen Myozyten. Die zelluläre Depolarisation gefolgt von der Repolarisation wird als Aktionspotenzial (AP) bezeichnet. Das AP gliedert sich in eine schnelle Phase der Depolarisation, eine Plateauphase und die Phase der Repolarisation (s. Abbildung 2). Das AP führt in den Myozyten durch elektromechanische Kopplung zur Induktion des Kontraktionszyklus und somit zur Kontraktion des Ventrikels (Systole; vgl. zu diesem Absatz Klinker *et al.* 2010).

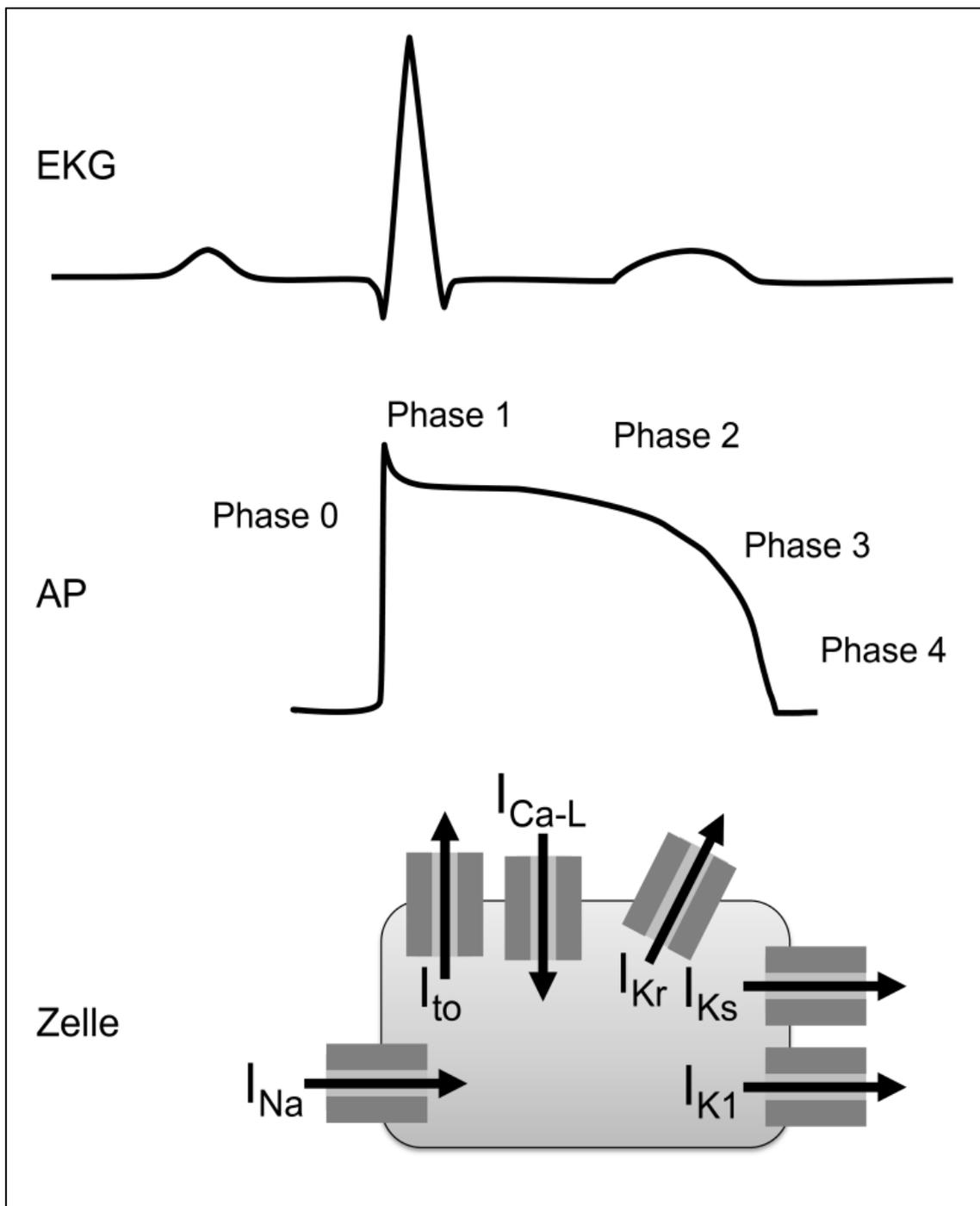


Abbildung 2: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der ventrikulären Erregung im EKG und der durch Ionenströme bedingten zellulären Aktivierung

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Morita et al. (2008)

Erregungsbildung und Rückbildung im EKG sind ein Korrelat des auf zellulärer Ebene gebildeten Aktionspotenzial (AP). Das ventrikuläre AP setzt sich aus folgenden Phasen zusammen: der schnellen Phase der Depolarisation durch spannungsabhängige  $\text{Na}^+$ -Kanäle (Phase 0), der frühen Repolarisationsphase via  $\text{I}_{\text{to}}$  (Phase 1), der Plateauphase (Phase 2), welche durch ein Gleichgewicht von einwärtsgerichteten  $\text{Ca}^{2+}$ -Ströme ( $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ ) und auswärtsgerichteten K-Strömen ( $\text{I}_{\text{kr}}$ ) aufrechterhalten wird, der Phase 3, in der die einwärtsgerichteten Ströme deaktiviert werden und auswärtsgerichtete Ionenströme ( $\text{I}_{\text{kr}}$ ,  $\text{I}_{\text{Ks}}$  und  $\text{I}_{\text{K1}}$ ) dominieren und daher in der Phase 4 das Membranpotenzial auf das Niveau des Ruhepotenzials absinkt. Die Q, R und S-Welle entstehen durch die sich summierenden Depolarisationen der ventrikulären Myozyten, die T-Welle dagegen durch die Repolarisation (vgl. zu diesem Absatz Morita et al. 2008).

### 2.1.2 Ionenkanäle

Das AP ist durch transmembranöse Ionenströme bedingt. Dem AP liegen zeit- und potenzialabhängige Veränderungen der Membranleitfähigkeit für  $\text{Na}^+$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{K}^+$ -Kanäle zugrunde. Initial werden die Myozyten über „gap junctions“ (Zell-zu-Zell-Verbindungen) depolarisiert, wodurch bei Überschreiten des Schwellenpotenzials von  $-65\text{mV}$  der für die schnelle Phase der Depolarisation verantwortliche spannungsabhängige zelleinwärts gerichtete  $\text{Na}$ -Strom ( $I_{\text{Na}}$ ) eingeleitet wird. Durch einen anschließenden  $\text{K}^+$ -Ausstrom ( $I_{\text{to}}$ ) ist die Einkerbung zu Beginn der Plateauphase zu erklären. Ein ausgewogenes Verhältnis aus zelleinwärts gerichtetem depolarisierendem  $\text{Ca}^{2+}$ -Strom ( $I_{\text{Ca-L}}$ ) und verzögerten repolarisierenden  $\text{K}^+$ -Strom ( $I_{\text{K}}$ ) unterhält die Plateauphase. Eine Deaktivierung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms bei einer gleichzeitigen Zunahme des verzögerten  $\text{K}^+$ -Gleichrichterausstroms führt das Membranpotenzial auf das ursprüngliche Ruhenniveau zurück. Der verzögerte repolarisierende  $\text{K}^+$ -Gleichrichterstrom ( $I_{\text{K}}$ ) der Herzmuskelzelle lässt sich in den schnell aktivierenden verzögerten Kaliumgleichrichterstrom ( $I_{\text{Kr}}$ ) und den langsam aktivierenden verzögerten Kaliumgleichrichterstrom ( $I_{\text{Ks}}$ ) unterteilen. Der schnell aktivierende  $I_{\text{Kr}}$  führt zu einem geringen repolarisierenden Strom gleich zu Beginn der Repolarisation. Aufgrund einer besseren Membranleitfähigkeit, trägt der langsam aktivierende  $I_{\text{Ks}}$  mit einem größeren Anteil zu der Repolarisation bei.  $I_{\text{K1}}$  bewirkt die späte Phase der Repolarisation (vgl. zu diesem Absatz Brandts & Pott 2005). Wichtige, das AP unterhaltende Ionenströme sind in Abbildung 2 schematisiert.

### 2.1.3 Die Refraktärzeit

Der schnell depolarisierende  $\text{Na}^+$ -Einstrom ( $I_{\text{Na}}$ ) zu Beginn des APs wird durch eine vorübergehende Öffnung des  $\text{Na}^+$ -Kanals ermöglicht. Durch den  $\text{Na}^+$ -Einstrom kommt es zu einer Umpolarisierung des Membranpotenzials auf  $40\text{mV}$ , welches daher auch als „Overshoot“ bezeichnet wird (Marban 2002). Der „Overshoot“ führt zur Inaktivierung der  $\text{Na}$ -Kanäle, die sich erst ab einem Membranpotenzial geringer als  $\sim -50\text{mV}$  wieder öffnen lassen. Der Augenblick bis zu dem Erreichen dieses Membranpotenzials wird als absolute Refraktärzeit bezeichnet, da in diesem Zeitraum kein AP auszulösen ist. Der absoluten Refraktärzeit schließt sich die relative an, in der zu der Induktion eines AP eine höhere Reizintensität als im Ruhenniveau erforderlich ist. Durch die Refraktärzeit soll eine myokardiale Tetanisierung verhindert werden. Somit kann ein neues AP erst nach Abschluss der Muskelkontraktion ausgelöst werden. Zudem dient die Refraktärzeit der Verhinderung von kreisenden Erregungen (Reentry) und ist ausschlaggebend für die Amplitude und die Dauer des  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms (vgl. zu diesem Absatz Brandts & Pott 2005; Conrath & Opthof 2006).

#### 2.1.4 Repolarisationszeit verlängernde Kanalopathien

Die aktionspotenzialbildenden Kanäle unterscheiden sich neben ihrer zeit- und potenzialabhängigen Membranleitfähigkeit auch in ihrer Struktur und ihrem Genort. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die kanalbildenden Proteine, die dazugehörigen Gene und das jeweilige Chromosom. Mutationen in den jeweiligen Genen oder Störungen der transmembranösen Ionenströme, können beispielsweise zu erhöhten  $I_{Na}$  (gain-of-function) oder verringerten  $I_K$  (loss-of-function) führen und folglich die ventrikuläre Repolarisation verlängern. Eine Störung der ventrikulären Repolarisation auf der Grundlage von gestörten transmembranösen Ionenströmen führt zu einer verlängerten QT-Zeit, die charakteristisch für das Long-QT (LQT) ist (vgl. zu diesem Absatz Morita *et al.* 2008).

## 2.2 Das LQT

Das Long-QT (LQT) ist eine Ionenkanalerkrankung des Herzens, die durch ein verlängertes QT-Intervall im EKG charakterisiert ist (Morita *et al.* 2008; Schwartz 1997). Eine verlängerte QT-Zeit liegt definitionsgemäß beim Menschen bei einer herzfrequenzkorrigierten QT-Zeit von  $> 450$  ms beim Mann und  $> 470$  ms bei der Frau vor (Al-Khatib *et al.* 2003). Die verlängerte QT-Zeit prädisponiert die Patienten für polymorphe ventrikuläre Tachykardien von dem Torsades de Pointes Typ (TdP), welche durch körperliche Anstrengung oder emotionalen Stress ausgelöst werden können und häufig zu Synkopen oder sogar zu einem plötzlichen Herztod führen (Clancy & Kass 2005; Morita *et al.* 2008; Schwartz 1997; Shimizu *et al.* 1991; Zipes 1991). Der plötzliche Herztod tritt mit einer Prävalenz von 1-2 pro 1000 Einwohner auf, wobei bei unter 30-Jährigen von einer geringeren Zahl (0,5-1 pro 100.000) ausgegangen wird (Löllgen *et al.* 2003).

### 2.2.1 Epidemiologie

Das LQT kann in vererbte (kongenitales LQT-Syndrom, LQTS) und erworbene Formen (erworbenes LQT) unterteilt werden. Die angeborene Form wurde erstmals 1957 von Jervell und Lange-Nielsen als ein autosomal rezessives kardio-auditorisches Syndrom mit LQT und begleitender Taubheit beschrieben (Jervell & Lange-Nielsen 1957). Später stellte sich jedoch heraus, dass nur einige wenige Typen des LQTS mit Taubheit verbunden sind und dass der häufigste Vererbungsmechanismus des LQTS autosomal dominant erfolgt (Romano *et al.* 1963; Ward 1964). Darüber hinaus kommen auch spontan Mutationen vor (Kies *et al.* 2005). Die Prävalenz des angeborenen LQTS wird auf 1 zu 2.500 aller Lebendgeburten geschätzt, wobei eine größere Zahl aufgrund von einem signifikanten Vorkommen an *silent mutation* und somit symptomlosen Patienten erwartet werden kann (Crotti *et al.* 2008). In einer neueren Studie wird basierend auf einem QTc-Vorkommen zwischen 451 ms und 470 ms bei Kindern die Prävalenz des LQTS nahe 1:2000 vermutet (Schwartz *et al.* 2009). Aus diesem Grund kann statt von einem LQTS als einer seltene Erkrankung eher von einer häufig unerkannten Erkrankung ausgegangen werden (Crotti *et al.* 2008). Die Prävalenz des erworbenen LQT ist aufgrund der multifaktoriellen Genese vermutlich noch höher (Shah 2002b).

### 2.2.2 Das kongenitale LQT-Syndrom

Bei den vererbten Formen werden derzeit mehr als zehn verschiedene Genotypen unterschieden. LQT1 und LQT2 sind die häufigsten Subtypen und umfassen zusammen ungefähr 90 % aller genotypisierten LQTS-Patienten (Earle *et al.* 2013; Morita *et al.* 2008). Beide werden durch loss-of-function Mutationen in einem der beiden Kaliumkanäle, die den verzögert aktivierenden  $K^+$ -Ausstrom vermitteln, verursacht. Diese  $K^+$ -Ströme sind besonders für die letzte Phase der ventrikulären Repolarisation entscheidend, ein Funktionsverlust führt daher zu einer AP Verlängerung.

Mutationen im KCNQ1 Gen führen zu einer Reduktion oder einem kompletten Verlust der langsamen Komponente der verzögert aktivierenden Kaliumströme ( $I_{Ks}$ ) und somit zu einem LQT1, während Mutationen im KCNH2 Gen eine Beeinträchtigung der schnellen Komponente ( $I_{Kr}$ ) verursachen und typisch für das LQT2 sind (Barhanin *et al.* 1996; Sanguinetti *et al.* 1995; Sanguinetti *et al.* 1996).

Die übrigen LQT-Typen sind in ihrer Häufigkeit zusammen mit dem jeweiligen Genort des betroffenen Gens und dem somit mutierten Protein sowie der beeinträchtigten Ionenströme der einzelnen Typen in Tabelle 1 zusammengefasst.

*Tabelle 1: Übersicht aller derzeit genotypisierten LQTS-Typen, ihrer Pathologie und Inzidenz  
Quelle: Tabelle modifiziert nach Morita et. al (2008)*

LQTS-Typ	Chromosom	Gen	Protein	Ionenstrom	Besonderheiten/ Häufigkeit
1	11p15,5	KCNQ1	KvLQT1 (Kv7,1)	I <sub>Ks</sub>	42-54 %
2	7q35-36	KCNH2	HERG	I <sub>Kr</sub>	35-45 %
3	3p24-21	SCN5A	Nav1,5	I <sub>Na</sub>	1,7-8 %; hohe Sterblichkeit
4	4q24-27	ANK2	Ankyrin-B	I <sub>Na-Kr</sub> , I <sub>Na-Kr</sub> , I <sub>Na</sub>	< 1 %
5	21q22	KCNE1	MinK	I <sub>Ks</sub>	< 1 %
6	21q22	KCNE2	MiRP1	I <sub>Kr</sub>	< 1 %
7	17q23	KCNJ2	Kir2,1	I <sub>K1</sub>	Periodische Paralyse, Dysmorphien
8	12p13,3	CACNA1C	Cav1,2	I <sub>Ca</sub>	selten; Syndaktylien
9	3p25,3	CAV3	Caveolin-3	I <sub>Na</sub>	selten
10	11q23,3	SCN4B	NaVβ4	I <sub>Na</sub>	< 0,1 %
<b>Jervell und Lange-Nielsen Syndrom</b>					
1	11p15,5	KCNQ1	KvLQT1 (Kv7,1)	I <sub>Ks</sub>	1-7 %; Taubheit
2	21q22	KCNE1	MinK	I <sub>Ks</sub>	< 1 %; Taubheit

### 2.2.3 Das erworbene LQT

Dem erworbenen LQT liegen ebenfalls Funktionseinschränkungen derselben verzögert aktivierenden Kaliumströme zugrunde. Das erworbene LQT kann neben Kardiomyopathien, kardialen Ischämien, Bradykardien und metabolischen Veränderungen (z. B. eine reduzierte  $K^+$ -Konzentration im Serum) typischerweise durch Medikamenteninteraktionen verursacht werden (Roden 2004). Eine Vielzahl von Medikamenten aus unterschiedlichen Bereichen kann dabei einzeln oder in Kombination mit anderen Faktoren ein LQT auslösen. Dazu gehören volatile Anästhetika, Antibiotika, Antiarrhythmika, Antiemetika oder Neuroleptika (s. Tabelle 2), eine ständig aktualisierte Liste findet sich im Internet unter [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org). Aufgrund der molekularen Struktur des Ionenkanals, der  $I_{Kr}$  zugrunde liegt (HERG-Kanal), blockieren die meisten Medikamente, die ein LQT auslösen,  $I_{Kr}$ . Andererseits binden andere Substanzen, beispielsweise inhalative Anästhetika, an KCNQ1 Poren und blockieren somit  $I_{Ks}$ . Es gibt umfassende Nachweise, dass v. a. bei einer Störung des  $I_{Kr}$  TdP auftraten (ARIZONA CERT Center for Education and Research on Therapeutics 2011; Belardinelli *et al.* 2003). Eine Hemmung des  $I_{Ks}$  könnte theoretisch ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für TdP einhergehen, jedoch ist bisher die Datenlage sehr gering (Redfern *et al.* 2003). Über die genauen dosisabhängigen Effekte der Medikamente *in vivo* ist bisher wenig bekannt.

Tabelle 2: Überblick über QT-Zeit-verlängernde Medikamente mit beobachtetem Auftreten von Torsades de Pointes

Quelle: ARIZONA CERT Center for Education and Research on Therapeutics (2011), Belardinelli et al. (2003), Haverkamp et al. (2000) und (2002), Kies et al. (2005), Schwoerer et al. (2010), Testai et al. (2004)

Anästhetika (volatil)	Levofloxacin	Bronchodilatoren	Sertindol
Sevofluran	Moxifloxacin	Ephedrin	Tiaprid
Isofluran	Sparfloxacin	Albuterol	Trazodon
Anästhetika (lokal)	Antidepressiva	Metaprotenerol	Psychopharmaka
Cocain	Amitriptylin	Terbutalin	Chloralhydrat
Antiangina	Clomipramin	Levalbuterol	Levomethadon
Ranolazin	Desipramin	Chemotherapeutika	Lithium
Bepidil	Doxepin	Pentamidin	Naratriptan
Antiarrhythmika	Imipramin	Tamoxifen	Sumatriptan
Ajmalin	Maprotilin	Diuretika	Venlafaxin
Amiodaron	Antiemetika	Indapamid	Zolmitriptan
Chinidin	Chlorpromazin	Immunsuppressiva	Röntgenkontrastmittel
Disopyramid	Domperidon	Tacrolimus	Ioxaglinsäure
Dofetilid	Dolasetron	Lipidsenker	Sedativa
Ibutilid	Droperidol	Probucol	Chloralhydrat
Propafenon	Granisetron	Muskelrelaxans	SSRI
Sotalol	Antihistaminika	Tizanidin	Fluoxetin
Antibiotika	Astemizol	Neuroleptika	Paroxetin
Ampicillin	Clemastin	Amisulprid	Sertralin
Trimethoprim	Diphenhydramin	Clozapin	Vasokonstriktoren
Sulfamethoxazol	Hydroxyzin	Chlorpromazin	Dobutamin
Makrolide	Terfenadin	Droperidol	Dopamin
Azithromycin	Antihypertensiva	Fluphenazin	Epinephrin
Clarithromycin	HCT	Haloperidol	Midodrin
Clindamycin	Isradipin	Melperon	Phenylephrin
Erythromycin	Nicardipin	Olanzapin	Salmeterol
Roxithromycin	Antikonvulsiva	Pimozid	Isoproteronol
Spiramycin	Valproinat	Quetiapin	Sonstiges
Chinolone	Antiparkinsonmittel	Sulpirid	Vardenafil
Gatifloxacin	Amantadin	Thioridazin	Ritodrin
Grepafloxacin	Budipin	Risperidon	

SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

#### 2.2.4 Das LQT in der Klinik

In der Klinik birgt das LQT besonders im perioperativen Bereich ein Risiko. Vor allem in diesem Bereich wird häufig eine Kombination aus LQT-induzierenden Substanzen, wie z. B. die Gabe von volatilen Anästhetika (Sevo- und Isofluran) und Antiemetika (Droperidol) verwendet. Es hat sich gezeigt, dass bei einem vorbestehenden LQT1 (loss of function Mutation im  $I_{Ks}$ ) eine Blockade von  $I_{Kr}$  die Entstehung von Arrhythmien im Sinne einer Addition über das bereits bestehende Risiko hinaus begünstigt (Nakao *et al.* 2010; Shibata *et al.* 2004; Takahara *et al.* 2006). Ein additiver Effekt konnte ebenfalls *in vitro* durch kombinierte Applikation eines  $I_{Kr}$ - und eines  $I_{Ks}$ -Blockers u.a. mit E4031 und Sevofluran beschrieben werden (Shibata *et al.* 2004). Zudem können auch andere Medikamenteninteraktionen durch beispielsweise eine Hemmung des Zytochrom-Systems zu einer Plasmaerhöhung von repolarisationsverlängernden Medikamenten führen (Haverkamp *et al.* 2002). Neben dem Vorkommen und der Kombination aus LQT-induzierenden Substanzen scheint auch die Applikationsweise zur Relevanz des LQTs im perioperativen Bereich beizutragen. Ein erhöhtes Risiko für TdP-Arrhythmien ist vor allem zu Beginn einer medikamentösen Therapie beschrieben, daher ist von einem erhöhten Risiko bei einmaliger und kurzfristiger medikamentöser perioperativer Administration auszugehen (Al-Khatib *et al.* 2003). Darüber hinaus können auch Hypothermien, Elektrolytentgleisungen oder strukturelle Herzschädigungen zu der LQT Entstehung beitragen – ebenfalls im perioperativen Bereich vorkommende Zustände.

Über die Inzidenz eines perioperativen LQTs gibt es keine verlässlichen Daten, jedoch werden häufig Arrhythmien in Narkose, insbesondere bei der Einleitung, beobachtet. Aufgrund der Polypharmakologie mit Medikamenten, die prinzipiell  $K^+$ -Kanäle blockieren, kann von einer häufigen LQT-Induktion perioperativ ausgegangen werden.

Aufgrund der Vielzahl der möglichen Ursachen ist anzunehmen, dass ein erworbenes LQT in der klinischen Praxis häufiger zu beobachten ist als das vererbte LQTS (Shah 2002b).

## 2.2.5 Arrhythmieentstehung beim LQT

Ungeachtet der Pathophysiologie prädisponiert das LQT die Patienten für polymorphe ventrikuläre Tachykardien von dem Torsades de Pointes Typ, die letztendlich zu Synkopen oder sogar zu einem plötzlichen Herztod führen können (Clancy & Kass 2005; Morita *et al.* 2008; Schwartz 1997; Shimizu *et al.* 1991; Zipes 1991).

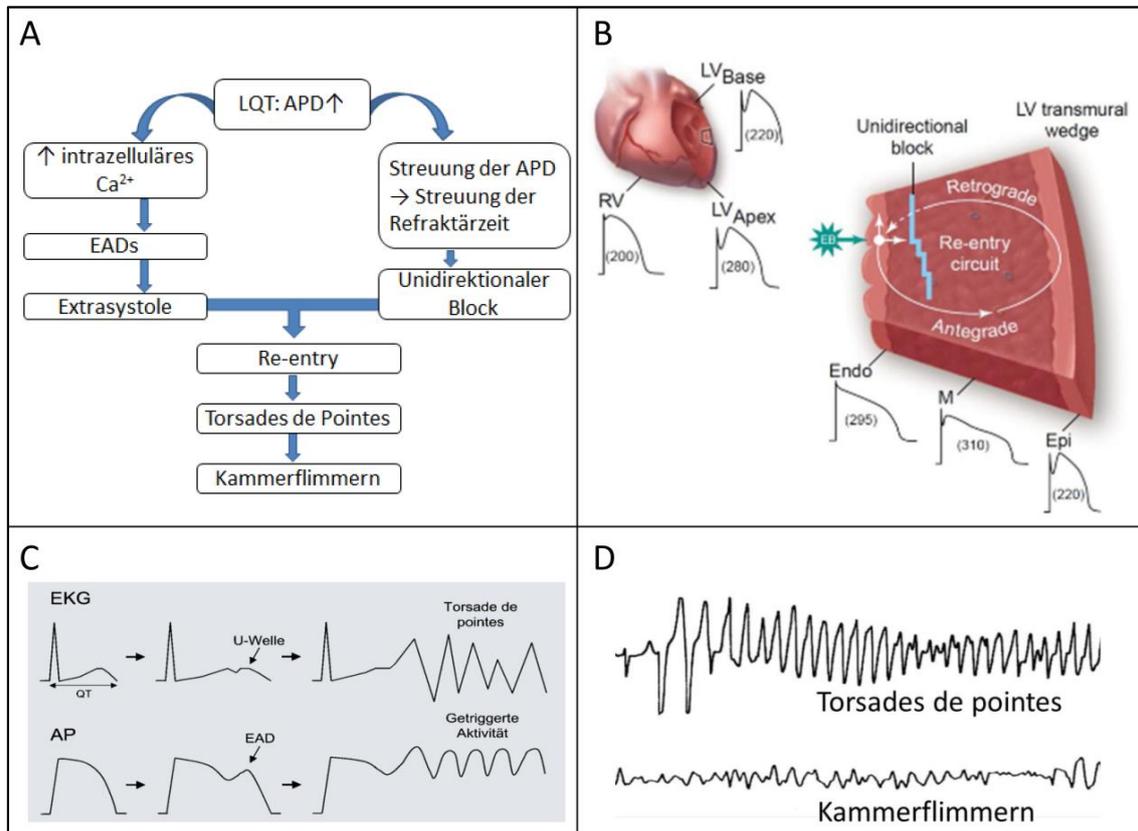


Abbildung 3: Arrhythmieentstehung

Quelle: Abbildung B aus Haverkamp *et al.* (2002), C aus Belardinelli *et al.* (2003), D aus Keating & Sanguinetti (2001)

A Vereinfachtes Modell der multifaktoriell induzierten Arrhythmien. B Eine erhöhte intrazelluläre Ca<sup>2+</sup>-Konzentration kann zu frühzeitigen Depolarisationen (EAD) führen. EADs sind im EKG als U-Wellen zu sehen. Bei einem Überschreiten des Schwellenpotenzials können EADs in Extrasystolen und bei Auftreten in einer vulnerablen Phase in Arrhythmien wie TdP Tachykardien resultieren. C Die Aktionspotenzialdauer (APD) differiert zwischen Herzspitze, rechtem (RV) und linkem Ventrikel (LV) sowie zwischen Epi-, Myo- und Endokard. Bei Vorhandensein eines unidirektionalen Blocks durch z. B. einer verlängerten APD wird nach Erregungsbildung (EB) im Anschluss an die antegrade Erregungsfortleitung eine retrograde Fortleitung über die zuvor geblockten Areale ermöglicht. Ein unidirektionaler Block kann vor allem bei einem Auftreten von Extrasystolen zu kreisenden Erregungen (Reentry circuit) führen. D TdP können in Kammerflimmern (ventrikuläre Fibrillationen) übergehen, welche mit einem hohen Mortalitätsrisiko einhergehen.

### 2.2.5.1 Grundlagen der Arrhythmieentstehung

Die Entstehung von Arrhythmien ist multifaktoriell bedingt und kann in verschiedenen Konzepten/Modellen beschrieben werden. Ein vereinfachtes Modell zur Erläuterung, wie aus einem LQT Rhythmusstörungen des Torsades de Pointes Typs und Kammerflimmern entstehen können, ist in Abbildung 3 A zusammengefasst. Wie zuvor beschrieben liegt dem LQT auf zellulärer Ebene ein verlängertes Aktionspotenzial (AP) zugrunde. Eine hiermit einhergehende verlängerte Plateauphase ist mit einem verlängertem  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom assoziiert, da die Inaktivierung der L-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle verzögert ist. Demzufolge ist die intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration erhöht, was zu vermehrtem Auftreten von frühen Nachdepolarisationen, sogenannten EADs (Early afterdepolarization), führen kann. EADs sind sekundäre Oszillationen (kleine unreife AP) am Ende der Plateauphase, die als U-Wellen im EKG gekennzeichnet sind (siehe Abbildung 3 C, Haverkamp *et al.* 2002; Keating & Sanguinetti 2001). Diese U-Wellen weisen eine Amplitude auf die etwa der einer T-Welle entspricht. Sie sind von physiologischen U-Wellen abzugrenzen, die oft bei jungen Menschen auftreten und charakteristischerweise eine sehr niedrige Amplitude aufweisen.

Besonders anfällig zur Generierung von EADs sind daher auch Zellen mit relativ langen Phasen der Repolarisation, wie z. B. Purkinjefasern und M-Zellen (Zellen im Inneren des Myokards; siehe Abbildung 3 B; Brandts & Pott 2005; Redfern *et al.* 2003). Erreichen die EADs das Schwellenpotenzial, so können sie in Extrasystolen resultieren, welche für die Ausbildung von Arrhythmien prädisponierend sind (Haverkamp *et al.* 2002).

Tritt anstelle einer globalen Verlängerung des Aktionspotenzials eine Verstärkung der physiologischen Dispersion (Streuung) der Aktionspotenzialdauer auf, so ist auch von differierenden Refraktärzeiten auszugehen. Wenn in einem Myozyten die absolute Refraktärzeit länger ist als die der anliegenden Zelle, so kann dies zu einem unidirektionalen Block führen und die Ausbildung von Arrhythmien fördern (s. Abbildung 4 B; Keating & Sanguinetti 2001).

Bei gestörter Überleitung kann relativ refraktäres Gewebe durch Extrasystolen ein Reentry generieren, bei welchem kreisende Erregungen um refraktäres Gewebe ziehen. So kann beim Zusammentreffen mehrerer Faktoren eine Sonderform der ventrikulären Tachykardien, der Torsades de Pointes-Typ (TdP), evoziert werden. Die Bezeichnung „Torsades de Pointes“ stammt aus dem Französischen und beschreibt die für diese Tachykardie pathognomonischen wellen- und schraubenförmigen Kammerkomplexe im EKG und wird daher auch als Spitzenumkehrtachykardie bezeichnet (s. Abbildung 3 D; Haverkamp *et al.* 2002; Keating & Sanguinetti 2001). Torsades de Pointes Arrhythmien sind meist selbstlimitierend, können jedoch in ventrikuläre Fibrillationen (Kammerflimmern) übergehen (s. Abbildung 3D, Haverkamp *et al.* 2002; Redfern *et al.* 2003). Das elektrische Korrelat für Kammerflimmern sind multiple Reentries, welche durch unkoordinierte ventrikuläre Kontraktionen reflektiert werden (Keating &

Sanguinetti 2001; Morita *et al.* 2011). Hämodynamisch bedeutet dies einen plötzlichen Kreislaufstillstand, der zu einem plötzlichen Tod (sudden death) führt (Keating & Sanguinetti 2001).

*Tabelle 3: Risikofaktoren für das Auftreten von einer abnormen medikamentenbedingten QT-Verlängerung und von Torsades de Pointes*

*Quelle: modifiziert nach Haverkamp et al. (2002)*

Kongenitales LQT-Syndrom (Romano-Ward-Syndrom, Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom)
Weibliches Geschlecht
Hohes Alter
Bradykardien Sinusbradykardien, intermittierender Sinusknotenstillstand Höhergradigere atrioventrikuläre Blockierungen (AV-Block 2. und 3. Grades) Relative Bradykardie durch kompensatorische Pausen nach Extrasystolen
Erhöhter Sympathikotonus
Hypothermie
Elektrolytstörungen Hypokaliämie Hypomagnesiämie
Myokardiale Hypertrophie (beispielsweise bei arterieller Hypertonie) und Herzinsuffizienz
Hohe Plasmakonzentrationen von LQT-induzierenden Medikamenten bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überdosierung von QT-Zeit verlängernden Medikamenten</li> <li>- Intoxikation</li> <li>- normaler Dosierung, jedoch gleichzeitiger Hemmung des Metabolismus und/oder der Ausscheidung (z. B. Nieren-, Leberinsuffizienz, Hemmung der Metabolisierung durch eine entsprechende Begleitmedikation)</li> <li>- Peak-Konzentration durch schnelle Injektions-/Infusionsgeschwindigkeit</li> </ul>
Begleitmedikation mit anderen Pharmaka, die ebenfalls zu einer QT-Verlängerung führen (siehe Tabelle 2)
Vorbestehende EKG-Veränderungen QT-Verlängerung Pathologische U-Wellen

### 2.2.5.2 Prädisponierende Faktoren

Eine Arrhythmie wird durch LQT-induzierende Faktoren begünstigt, welche mit einer verminderten/herabgesetzten Repolarisationsreserve einhergehen, das heißt auf zellulärer Ebene mit einer Verringerung der multiplen  $K^+$ -Ströme (Haverkamp *et al.* 2002). Eine Kumulation der einzelnen Risikofaktoren (s. Tabelle 3) erhöht das Auftreten eines LQT und somit die Entstehung von Arrhythmien. Als Beispiel für prädisponierende Faktoren seien hier die im perioperativen Bereich besonders Relevanten genannt: Hypothermien, Elektrolytstörungen, Bradykardien, ein erhöhter Sympathikotonus und das medikamenteninduzierte LQT. Da viele der in Tabelle 3 erwähnten Faktoren häufig im perioperativen Bereich zusammentreffen, ist vor allem dort eine LQT-Induktion begünstigt. Das höchste Risiko für ein medikamenteninduziertes LQT und TdP besteht jedoch bei einem angeborenen LQTS (Testai *et al.* 2004). Die Ausbildung von TdP ist außerdem, basierend auf einem ähnlich wie dem zuvor beschriebenen Mechanismus, durch eine räumlich begrenzte Ischämie und der damit verbundenen ungleichen Erregungsentstehung möglich (Conrath & Opthof 2006; Redfern *et al.* 2003).

Zu einem besseren Verständnis soll exemplarisch auf die prädisponierende Wirkung von Hypothermien und einem erhöhten Sympathikotonus eingegangen werden. Hypothermien können die Inaktivität der depolarisierenden  $Na^+$ -Kanäle verlängern (Kies *et al.* 2005). Ein erhöhter Sympathikotonus führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz, die physiologisch initial mit einer QT-Verlängerung und anschließender QT-Verkürzung assoziiert ist. Der Haupteinfluss der  $\beta_1$ -adrenergen Kaskade liegt in diesem Falle auf dem  $I_{Ks}$  (Himeno *et al.* 2008). Zudem treten bei erhöhtem Sympathikotonus vermehrt spontane depolarisierende  $Ca^{2+}$ -Ströme über den L-Typ  $Ca^{2+}$ -Kanal auf und fördern die Induktion von EADs (Conrath & Opthof 2006). Des Weiteren wird durch die inhomogene Dichte der  $\beta_1$ -Rezeptoren und der unregelmäßigen Aufzweigung sympathischer Fasern möglicherweise eine Dispersion des APD verstärkt. Zusammenfassend stellt ein erhöhter Sympathikotonus aufgrund des erhöhten Risikos für ein LQT, EADs und für eine Dispersion des APD ein wichtiger arrhythmogener Triggerfaktor dar (Conrath & Opthof 2006).

### 2.2.5.3 Prädiktoren im EKG

Um möglicherweise eine Arrhythmie zu vermeiden bzw. schnellstmöglich zu erkennen und zu therapieren, werden verschiedene Prädiktoren für Arrhythmien im EKG diskutiert. Die unterschiedlichen Prädiktoren unterscheiden sich in ihrer Aussagekraft und Praktikabilität.

Ein wichtiger sehr praktikabler und aussagekräftiger Prädiktor ist die QT-Zeit. Die QT-Zeit wird bei jedem EKG in der Regel mitbestimmt und stellt damit einen gut etablierten und sehr kostengünstigen Wert da.

Ein weiterer prädiktiver Wert, der leicht aus der QT-Zeit zu berechnen, jedoch in seiner Aussagekraft und Verwendung weniger etabliert ist als die QT-Zeit, ist die transmurale Dispersion der Repolarisation (ARIZONA CERT Center for Education and Research on Therapeutics 2011). Die transmurale Dispersion der Repolarisation ist ein aus der Differenz zwischen den QT-Zeiten ( $QT_{\text{peak}} - QT_{\text{end}}$ ) berechneter EKG-Index (Antzelevitch & Oliva 2006; Carlsson 2006; Kim *et al.* 2009; Nakao *et al.* 2010; Whyte *et al.* 2005; Whyte *et al.* 2007).  $QT_{\text{peak}}$  entspricht hierbei der QT-Zeit mit dem Klimax der T-Welle als Endpunkt und  $QT_{\text{end}}$  mit der Rückkehr auf die Grundlinie als Endpunkt. Die TDR ist ein physiologisches Phänomen, welches durch die inhomogene Repolarisationszeit der Zellen der Myokardwand bedingt ist (s. Abbildung 3; Hume-Smith *et al.* 2008). Von den die Myokardwand bildenden Zellen repolarisieren die Epikardzellen am schnellsten gefolgt von den Endokardzellen, wohingegen die Midmyokardzellen (M-Zellen) am langsamsten repolarisieren (Hume-Smith *et al.* 2008). Eine weitere Verlangsamung der Repolarisation, v. a. der M-Zellen, geht mit einer erhöhten Dispersion der Repolarisation und somit mit einem erhöhten Risiko für Arrhythmien einher (s. Abbildung 3). Die Erholung der Epikardzellen spiegelt sich in  $T_{\text{peak}}$  wieder, wohingegen die Erholung der M-Zellen mit  $T_{\text{end}}$  korreliert (Hume-Smith *et al.* 2008). Eine Vergrößerung der Differenz zwischen  $T_{\text{peak}}$  und  $T_{\text{end}}$  spricht somit für eine inhomogenere Repolarisation mit erhöhtem Risiko für Arrhythmien.

#### 2.2.5.4 Das LQT als Surrogatparameter

Wie zuvor beschrieben ist die QT-Zeit ein bedeutender Prädiktor für Arrhythmien. Zwar lässt sich derzeit keine Aussage dazu treffen, ab welcher QT-Zeit Arrhythmien auftreten. Mit Sicherheit kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Arrhythmieentstehung mit einer Zunahme der QT-Zeit korreliert (Iglesias-Alvarez *et al.* 2017; Moss 1993; Shah 2002b). Demzufolge ist die QT-Zeit beziehungsweise das LQT nicht mit einer Arrhythmie gleichbedeutend, sondern ein Surrogatparameter durch den das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien abgeschätzt werden kann. Ein solcher Parameter ist in diesem Kontext von großer Bedeutung, da eine Testung bis zur Induktion von Arrhythmien im Menschen ethisch gesehen schwierig ist und zudem eine unwahrscheinlich große Testpopulation erfordert (Shah 2002b). Es gibt zwar einzelne Fallberichte, die eine Arrhythmie folgend auf eine QT-Verlängerung beschreiben, aufgrund von zumeist unzureichender Dokumentation und fehlenden sicheren kausalen Zusammenhang ist die Datenlage und Aussagekraft über die erforderliche QT-Verlängerung bis zur Arrhythmieentstehung insgesamt unzureichend.

Die QT-Zeit ist zwar ein sehr praktikabler und kostengünstiger Parameter, jedoch ist bei der Interpretation und Risikoabschätzung bezüglich Arrhythmien ihre physiologische Variabilität zu bedenken. Bei gesteigerter Herzfrequenz verkürzt sich die QT-Zeit physiologischerweise. Um eine QT-Verlängerung sicher zu identifizieren, ist daher eine frequenzspezifische Korrektur der QT-Zeit von besonderer Bedeutung. Eine

individuelle Frequenzkorrektur ist die effektivste Methode, da die QT-Zeit auch alters- und geschlechtsspezifisch variiert. Bei der großen Anzahl unterschiedlicher Individuen, ist sie jedoch schwer umzusetzen. Aus diesem Grund wurden für den Menschen allgemeingültige Korrekturformeln erstellt, von denen die Bazett-Formel am häufigsten angewendet wird (Ahnve 1985; Malik 2001; Shah 2002b). Die Bazett-Formel ergibt jedoch nur bei einem relativ schmalen Frequenzbereich ( $60-100 \text{ min}^{-1}$ ) validierte korrigierte Werte und führt folglich bei einer Bradykardie ( $< 60 \text{ min}^{-1}$ ) zu einer Unterkorrektur und bei Frequenzen über  $100 \text{ min}^{-1}$  zu einer Überkorrektur (Al-Khatib *et al.* 2003; Shah 2002b). Alternativ ist die Formel nach Fridericia im höheren Frequenzbereich besser geeignet (Haverkamp *et al.* 2002). Durch unterschiedliche speziesabhängige sympathische Modulationen und Frequenzniveaus ist ein Transfer der bei Menschen angewandten QT-Korrekturen nicht ohne weiteres möglich. Für die Frequenzkorrektur bei Hunden hat sich beispielsweise die Van de Water-Berechnung bewährt (Sakaguchi *et al.* 2009).

## 2.2.6 LQT-Syndrom-Subtypenspezifität

### 2.2.6.1 Risikofaktoren zur Arrhythmieentstehung

Für das vererbte LQTS wurden subtypspezifische Auslöser für ventrikuläre Arrhythmien beschrieben (Moss *et al.* 1999; Schwartz *et al.* 2001). Während LQT1 Patienten vor allem bei einer hohen Herzfrequenz (z. B. bei sportlicher Aktivität) symptomatisch werden, geschieht dies bei LQT2 Patienten eher bei plötzlichem Stress aus einer niedrigen Herzfrequenz heraus (z. B. Weckerklingeln in der Schlafphase). Eine detaillierte Auflistung für die weiteren LQTS-Typen ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Diese Unterschiede können weitgehend durch subtypspezifische Veränderungen der ventrikulären Repolarisation bei einer sympathischen Aktivierung erklärt werden. Eine Erhöhung des Sympathikotonus führt zu einer vermehrten Katecholaminausschüttung, welche im Herzen hauptsächlich über  $\beta$ -Adrenozeptoren eine ausgeprägte Aktivierung von  $I_{Ks}$  und somit eine Verkürzung der Aktionspotenziale bewirkt (Sanguinetti *et al.* 1991; Volders *et al.* 2003).

Aufgrund ihrer biophysikalischen Eigenschaften sind  $I_{Kr}$  und  $I_{Ks}$  unterschiedlich an der ventrikulären Repolarisation beim Menschen beteiligt. Bei niedrigen Herzfrequenzen, das heißt in körperlicher Ruhe und bei niedrigem sympathischem Tonus, übernimmt  $I_{Kr}$  einen größeren Anteil an der Repolarisation als  $I_{Ks}$ . Mit steigendem sympathischem Tonus, z. B. bei körperlicher Anstrengung, nimmt allerdings die Stromgröße von  $I_{Ks}$  und damit dessen relativer Anteil an der Repolarisation zu. Fehlt bei Patienten mit LQT1 bzw. LQT2 die jeweilige Stromkomponente, so ist die ventrikuläre Repolarisation bei niedrigen bzw. hohen Herzfrequenzen unterschiedlich beeinträchtigt.

Die ventrikuläre Repolarisation ist bei LQT1 Patienten (mit einem Defekt in  $I_{Ks}$ ), vor allem bei einer adrenergen Stimulation, eingeschränkt. LQT2 Patienten hingegen können, da  $I_{Ks}$  intakt ist, adäquat auf einen Frequenzanstieg mit einer Verkürzung der

ventrikulären APs reagieren (Moss *et al.* 1999; Schwartz *et al.* 2001). Aufgrund der Bedeutung von  $I_{Kr}$  für die Repolarisation bei relativ niedrigen Herzfrequenzen sind diese Patienten jedoch stärker bei körperlicher Ruhe gefährdet.

Tabelle 4: Subtypspezifische Risikofaktoren

Quelle: modifiziert nach Morita *et al.* (2008)

LQTS-Typ	Ionenstrom	Trigger für Arrhythmien
1	$I_{Ks}$	Bewegung (Schwimmen), Emotionen
2	$I_{Kr}$	Ruhe, Emotionen, Bewegung (Akustik, post partum)
3	$I_{Na}$	Ruhe, Schlaf, Emotionen
4	$I_{Na-Kr}$ , $I_{Na-Kr}$ $I_{Na}$	Bewegung
5	$I_{Ks}$	Bewegung, Emotionen
6	$I_{Kr}$	Ruhe, Bewegung
7	$I_{Kl}$	Ruhe, Bewegung
8	$I_{Ca}$	Bewegung, Emotionen
9	$I_{Na}$	Nicht bewegungsabhängig, Schlaf
10	$I_{Na}$	Bewegung, post partum
Jervell und Lange-Nielsen Syndrom		
1	$I_{Ks}$	Bewegung (Schwimmen), Emotionen
2	$I_{Ks}$	Bewegung (Schwimmen), Emotionen

Während diese Unterschiede in der Gefährdung durch  $\beta$ -adrenerge Stimulation seit langem bekannt sind und beispielsweise Eingang in subtypspezifische Empfehlungen zur Lebensführung gefunden haben, ist noch wenig über LQTS-subtypspezifische unerwünschte Arzneimittelwirkung bekannt. Allerdings legt eine zunehmende Anzahl von Publikationen die Existenz und die Relevanz von subtypspezifischen Medikamentenwirkungen nahe (Compton *et al.* 1996; Etheridge *et al.* 2003; Odening *et al.* 2008; Schwartz *et al.* 1995; Schwartz *et al.* 2001; Shimizu *et al.* 1995; Shimizu *et al.* 1998; Shimizu *et al.* 2002).

Tabelle 5: Subtypspezifisches medikamenteninduziertes LQT

Quelle: modifiziert nach Schwoerer *et al.* (2010)

LQTS	Ionenstrom	Medikamente
LQT1	$I_{Ks}$	Chromanol 293B, Thiopental, Isofluran, Sevofluran, Propofol, Mefloquin
LQT2	$I_{Kr}$	E4031, Haloperidol, Erythromycin, Dofetilid, Sotalol, Terfenadin, Ondansetron, Promethazin, Prochlorperazin, Droperidol, Cisaprid

Bezüglich eines medikamenteninduzierten LQT wurden ebenfalls medikamentenspezifische Interaktionen festgestellt (s. Tabelle 5). In einer aktuellen Studie wurden für verschiedene Anästhetika sehr spezifische Interaktionen demonstriert. Isofluran verlängerte das QT-Intervall nur in LQT2-Tieren, Midazolam sowohl in LQT1- als auch in LQT2-Tieren und Thiopental nur in LQT2-Tieren (Odening *et al.* 2008). In dieser

*proof-of-concept* Studie wurden mit Iso- und Sevofluran Test-Substanzen verwendet, die nur spezifische und sehr gut charakterisierte Interaktionen mit kardialen Ionenkanälen besitzen. Grundsätzlich muss aber davon ausgegangen werden, dass die meisten klinisch verwendeten Substanzen nicht vollständig charakterisiert sind. Die Effekte in den unterschiedlichen LQT-Modell-Subtypen sind daher nicht vorhersagbar und müssen in einer geeigneten Testumgebung untersucht werden.

#### 2.2.6.2 Behandlungsstrategien

Basierend auf Studien wie der o.g. von Odening *et al.* (2008) könnte ein subtypspezifisches Patientenmanagement abgeleitet werden, in dem bestimmte Substanzen für LQT1- oder LQT2-Patienten indiziert bzw. kontraindiziert sind. Vor allem im perioperativen Bereich werden zahlreiche LQT-induzierende Substanzen eingesetzt und sekundäre Faktoren wie Stress und Hypothermie sind regelmäßig zu beobachten. Daher wird die Frage nach subtypspezifischen Risiken in diesem Umfeld zunehmend diskutiert (Booker *et al.* 2003; Kies *et al.* 2005). Derzeit ist jedoch unzureichend bekannt, welche Medikamente eine subtypspezifische Kardiotoxizität entfalten und wie relevant diese klinisch sind. Daher sind entsprechende Empfehlungen für Medikamente oder subtypgeleitete Therapien in der Anästhesie derzeit nicht implementiert. In der Kardiologie hingegen werden bereits subtypspezifische Behandlungsstrategien eingesetzt, so wird z. B. für LQT1 eine Therapie mit Betablockern empfohlen, während eine Effektivität dieser Therapie beim LQT3 nicht nachgewiesen werden konnte (Moss *et al.* 2000; Schwartz *et al.* 2001).

### 2.3 Studiendesign

#### 2.3.1 Indikation der Studie

Besonders relevant ist nicht die vergleichsweise geringe Inzidenz des LQTS, sondern vielmehr die erhebliche Letalität der mit dem LQT assoziierten Arrhythmien. Vor allem in der Klinik kommt der Arrhythmieinduktion durch Applikation vieler interagierender Medikamente eine große Bedeutung zu. Vor dem Hintergrund des erhöhten Letalitätsrisikos und des allgemein unterschätzten medikamenten-induzierten LQTS ist eine Erforschung der verabreichten Medikamente und ihr Einfluss auf das LQT zwingend erforderlich. Es besteht derzeit absolute Unklarheit über die genaue Wirkung der Medikamente, der zur Arrhythmieinduktion erforderlichen QT-Länge sowie dem Zusammenspiel von vorbestehenden LQT-Subtypen mit LQT-induzierenden Medikamenten.

### 2.3.2 Potenzielle LQT-Modelle

Das ideale LQT-Modell bezüglich der Vorhersagekraft für Arrhythmien stellt ohne Zweifel der Mensch dar. Aufgrund der sehr niedrigen Inzidenz des LQT und LQTS wurde eine Studie am Menschen bei zu geringen Fallzahlen jedoch verworfen. Zudem wären gezielte LQT-Induktionsversuche im Menschen in Anbetracht des damit verbundenen letalen Risikos nicht zu verantworten. Folglich sind *in vitro* oder *in vivo* Tiermodelle impliziert.

### 2.3.3 *In vitro* versus *in vivo* Modelle

*In vitro* Versuche mit isolierten Kardiomyozyten bieten ein vollständiges Zellsystem und erlauben daher auch Untersuchungen zu der Interaktion mit bisher nicht identifizierten intrazellulären Systemen. Sie sind darüber hinaus gut geeignet, ausgewählte Marker für Arrhythmogenität von Substanzen, wie etwa die AP-Dauer, zu erheben. Allerdings erlauben sie nicht die Entstehung und Aufrechterhaltung von Arrhythmien in einem komplexen Zellverband zu untersuchen. So fehlt beispielsweise der Einfluss des vegetativen Nervensystems oder der komplexen Zell-Zell-Interaktion über *gap-junctions*. Auch eine Untersuchung von der EKG-Variabilität, die ebenfalls als Arrhythmieprädictor verwendet werden kann, ist in diesem Versuchssystem nicht möglich.

*In vitro* Versuche mit isolierten Organen umgehen das Problem der fehlenden Zell-Zell Interaktion, jedoch bleibt der Einfluss vom vegetativen Nervensystem nach wie vor aus. Wie oben ausgeführt, spielt jedoch gerade bei LQT-Patienten der Sympathikus bei der Arrhythmieentstehung eine wichtige Rolle.

Aus diesem Grund sind *in vivo* Tiermodelle wünschenswert, in denen die komplexen Vorgänge im Herzen in einem intakten Organismus untersucht werden können um den Nettoeffekt der Substanzen zu ermitteln.

### 2.3.4 Kriterien des Tiermodells

Bei der Wahl des Tiermodells gilt die allgemeine Prämisse, dass das Modell die ventrikuläre Elektrophysiologie des Menschen gut demonstriert. Weitere wesentliche Kriterien sind jedoch eine möglichst einfache praktische Durchführbarkeit und ein möglichst geringer ökonomischer Aufwand, welches bei zunehmender Tiergröße weniger erfüllt wird. Wie zuvor erwähnt ist zudem eine gute Verfügbarkeit unabdingbar. Es gilt daher den optimalen Kompromiss bei der Wahl des Tiermodells zu finden.

Aufgrund der Verfügbarkeit und der genetischen Manipulierbarkeit wird eine große Anzahl von Experimenten zu Mechanismen der Arrhythmieentstehung an Nagetieren (v. a. Mäusen) durchgeführt. Diese weisen jedoch im Hinblick auf die ventrikuläre Elektrophysiologie erhebliche Unterschiede zu dem menschlichen Herzen auf. So liegt die typische Herzfrequenz mit 500-800 Schlägen pro Minute (Schläge  $\text{min}^{-1}$ ) deutlich

über der des Menschen. Dies schränkt die an sich unklare Beteiligung der verzögert aktivierenden Kaliumströme ( $I_{Kr}$  und  $I_{Ks}$ ) für die ventrikuläre Repolarisation weiter ein und reduziert die Relevanz dieser Tiermodelle für experimentelle LQT-Studien (Brouillette *et al.* 2004; Varro *et al.* 1993).

Als weitere mögliche Tiermodelle kommen Meerschweinchen, Hasen, Schweine, Hunde und Affen in Frage.

Aus diesem Grund kann dem Meerschweinchen als nächst kleinstes Tiermodell besondere Bedeutung beigemessen werden. Das Meerschweinchen bietet gute Größenverhältnisse bezüglich der Haltung und operativer Eingriffe. Die Herzfrequenz des Meerschweinchens liegt jedoch ebenfalls über der des Menschen, kommt ihr im Vergleich zu der Maus dennoch deutlich näher. Da das Meerschweinchen eine hohe Dichte an  $I_{Kr}$  und  $I_{Ks}$  besitzt, ähnelt es dem Ionenkanal-Profil des Menschen und ist somit als geeignetes Modell für QT-Beurteilungen in den ICH S7B Richtlinien (International Conference on Harmonisation of the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2005) aufgeführt (Schwoerer *et al.* 2010; Shiotani *et al.* 2008; Yang *et al.* 2004). Darüber hinaus gibt es bereits Daten zu *in vitro* LQT-Versuchen am Meerschweinchen (Poppe *et al.* 1999). Von Vorteil ist, dass ebenfalls Vorarbeiten und Erfahrungen zu zellulären Versuchen im Meerschweinchen aus der eigenen Arbeitsgruppe vorliegen. Folglich ist das Meerschweinchen prinzipiell ein geeignetes Tier für LQT-Modelle. Das EKG von Meerschweinchen ist jedoch derzeit nicht ausreichend beschrieben worden, da die übrigen Nagetiere häufiger als *in vivo* Modell dienen. Die Normwerte der einzelnen Intervalle (z. B. QT-Intervall nach Pratt *et al.* (1996) 72 ms und nach Beglinger *et al.* (1975) 265 ms) variieren in der bisherigen Literatur stark. Trotz verschiedener Ansätze zur Korrektur der QT-Zeiten hat sich bisher kein Standard im Meerschweinchen durchgesetzt, wodurch die Feststellung einer medikamenteninduzierten QT-Verlängerung erschwert ist. Da die absolute Länge des QT-Intervalls alleine nur bei bestimmten Substanzen deren Arrhythmogenität ausreichend vorhersagt, werden derzeit weitere EKG-Parameter als Prädiktoren diskutiert (Redfern *et al.* 2003). Dazu gehören die Form der T-Welle (Fläche, Neigung) oder die Herzfrequenzvariabilität (HRV). Beim Menschen scheint die Form der T-Welle für die jeweiligen LQT-Subtypen charakteristisch zu sein und eventuell eine Risikoabschätzung zuzulassen. Für die HRV existieren sowohl beim Menschen als auch in verschiedenen Krankheitsmodellen von Versuchstieren zahlreiche Studien, die dessen prädiktiven Charakter belegen (Mongue-Din *et al.* 2009).

### 2.3.5 Medikamentöse LQT-Induktion

Um dem klinischen Bild gerecht zu werden, dass die häufigeren, erworbenen LQT-Formen durch Medikamenteninteraktionen verursacht werden, sollen die LQT-Modelle medikamentös induziert werden. Zur Etablierung des LQT-Modells eignen sich Medikamente bei denen eine LQT-Induktion vorbeschrieben ist. Aufgrund der oben beschriebenen Relevanz im perioperativen Bereich, bieten sich in diesem Zusammenhang perioperativ häufig genutzte Medikamente an. Bezüglich eben dieser Relevanz wurde das Augenmerk dieser Arbeit auf die Induktion einer LQT1-Induktion gesetzt, da LQT1-induzierende Medikamente perioperativ sehr häufig genutzt, jedoch wenig erforscht wurden.

Zur Induktion eines LQT1-Modells soll Sevofluran inhalativ genutzt werden. Sevofluran ist das in der westlichen Welt mit am meisten genutzte volatile Anästhetikum und besitzt in Deutschland ca. 60 % des Marktanteils. Am Universitätsklinikum Eppendorf wurden im Jahr 2013 665.250 ml Sevofluran verbraucht (persönliche Kommunikation mit der Krankenhausapotheke). Es wirkt selektiv auf den  $I_{Ks}$ -Kanal und ist daher einfach in seiner Wirkung zu interpretieren. Isofluran wirkt ebenfalls nur auf den  $I_{Ks}$  (Odening *et al.* 2008; Shibata *et al.* 2004). Wie Sevofluran gehört es ebenfalls zu den international am häufigsten verwendeten volatilen Anästhetika (Delgado-Herrera *et al.* 2001). Am Universitätsklinikum Eppendorf wurden im Jahr 2013 82.250 ml Isofluran verbraucht (persönliche Kommunikation mit der Krankenhausapotheke). Aus diesem Grund soll sowohl mit Sevofluran als auch mit Isofluran eine LQT1-Induktion im Cross-over Design durchgeführt werden.

Droperidol, ein potentes Butyrophenonderivat, wird in der antiemetischen Therapie zur Prophylaxe und Therapie von PONV (postoperativer Übelkeit und Erbrechen) verwendet und spielt daher ebenfalls im perioperativen Bereich eine bedeutende Rolle. Für Droperidol wurden verschiedene Kanalinteraktionen beschrieben, wobei die  $I_{Kr}$ -Blockade und eine bisher nicht identifizierte Interaktion, vermutlich mit depolarisierenden Stromkomponenten (z. B.  $I_{Ca-L}$ ), die wichtigsten Mechanismen darstellen (Drolet *et al.* 1999; Odening *et al.* 2008; Schwoerer *et al.* 2007; Shiga *et al.* 2005). Aufgrund der auf die QT-Zeit vermutlich gegensinnig wirkenden Ionenkanalinteraktionen ist der Nettoeffekt von Droperidol *in vivo* derzeit unbekannt und Gegenstand verschiedener Untersuchungen. Aus diesem Grund ist die kardiovaskuläre Sicherheit dieses Medikaments sowohl bei herzgesunden Patienten als auch bei Patienten mit einem LQTS fraglich. Droperidol wird im Menschen eine QT-Zeit verlängernde Wirkung in hohen Konzentrationen nachgesagt. Ein vorbestehendes LQT1-Modell ( $I_{Ks}$ ) kann bei einer Blockade von  $I_{Kr}$  Arrhythmien noch mehr begünstigen (Nakao *et al.* 2010; Shibata *et al.* 2004; Takahara *et al.* 2006). Bei bestehendem LQT ist die Gabe von Droperidol daher kontraindiziert. Aus diesem Grund wurde überprüft, ob bei bestehendem LQT1, induziert durch Sevofluran ( $I_{Ks}$ -Blocker), und gleichzeitiger Applikation von Droperidol ( $I_{Kr}$ -Blocker) ein additiver Effekt auf die QT-Verlängerung auftritt, der Arrhythmien begünstigen kann.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Versuchstiere

Es wurden insgesamt 23 männliche Dunkin Hartley Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von  $335 \pm 6$  g (SEM) von Charles River (Sulzfeld, Deutschland) in die Versuche aufgenommen. Die Versuche wurden eine Woche nach Lieferung der Tiere begonnen. Vor und während der Versuchslaufzeit wurden die Tiere bei einer Raumtemperatur von  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  und einer Luftfeuchtigkeit von  $60 \pm 5$  % gehalten. Der für die Tiere vorgesehene Raum wurde ausschließlich für die hier beschriebenen Versuche genutzt, wodurch eine möglichst stressfreie und ruhige Atmosphäre gesichert wurde. Die Einzelhaltung erfolgte artgerecht in Standardkäfigen Typ IV und die Tiere hatten uneingeschränkten Zugang zu Nahrung und Wasser. Der Haltungsraum hatte eine automatische Lichtsteuerung mit Tageslicht von 07:00 bis 19:00 Uhr. Die in dieser Arbeit durchgeführten Tierversuche wurden vor Beginn von der zuständigen Behörde (Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz Hamburg) genehmigt (Tierversuchsnummer 54/08) und entsprechend den institutionellen Richtlinien umgesetzt.

### 3.2 Operative Verfahren

#### 3.2.1 Narkoseführung

Als volatile Narkosen wurden entweder Isofluran (1-3 %) oder Sevofluran (1-4 %) in einem Druckluftgemisch (atmosphärische Luft: 20,9 %  $\text{O}_2$ , 79,1 %  $\text{N}_2$ ) bei Spontanatmung verabreicht. Unter 3 % eines Narkosemittels wurde die Narkose in einer Box mit 900 ml/min und ab 3 % mit einer Maske mit 400 ml/min geführt. Vor jeglichen Messungen wurde ein minimaler Zeitraum von 10 min eingehalten, um eine stabile Narkosekonzentration zu erreichen. Dies galt ebenfalls bei Änderungen der Narkosetiefe.

#### 3.2.2 EKG-Implantation für die Messung am wachen und narkotisiertem Tier

Für die radiotelemetrische EKG-Messung mit Data Sciences International (DSI<sup>®</sup>, USA) wurde der Sender (CA-F40, 7,9g,  $4,2\text{cm}^2$ ) in einer dorsalen subkutanen Tasche interscapulär implantiert, wobei eine Gewebespannung möglichst vermieden wurde (Provan *et al.* 2005).



Abbildung 4: CA-F40 Sender zur radiotelemetrischen EKG-Messung  
Quelle: Data Sciences International (2009)

In Approximation an die Einthoven-II-Ableitung wurden die Elektroden auf der muskulären Thoraxwand fixiert. Die erste Elektrode wurde im oberen Drittel der rechten Medioclavicularlinie und die zweite Elektrode im linken unteren Drittel der vorderen Axillarlinie positioniert. Die Kabel wurden subkutan nach dorsal geführt. Präoperativ wurde eine mit der Tierhaltung abgestimmte Schmerztherapie mit Rimadyl® 4 mg/kg KG und eine Antibiose mit Baytril® 5 mg/kg KG begonnen und postoperativ einmal am Tag für drei bzw. fünf Tage fortgeführt.

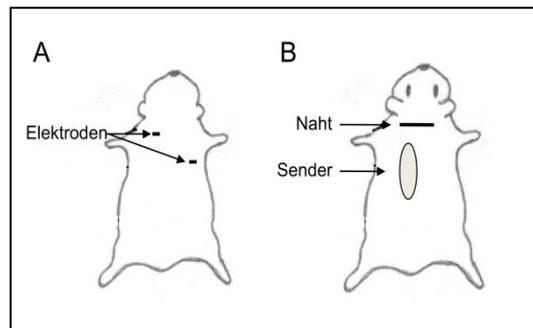


Abbildung 5: Telemetriesenderimplantation  
 A Position der EKG-Elektroden ventral  
 B Zugang und Position des Senders dorsal.

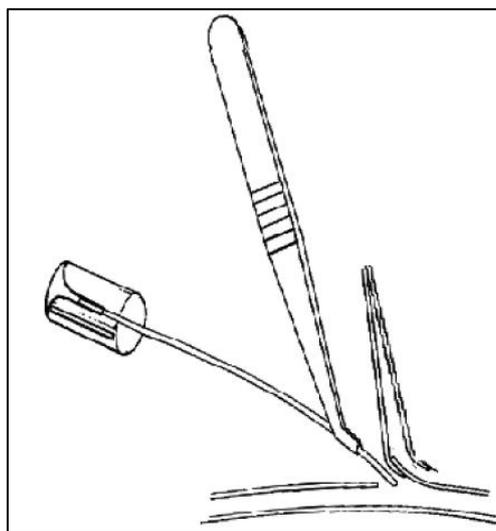
### 3.2.3 EKG-Ableitung für die Messung am narkotisierten Tier

Bei einigen Versuchsreihen wurde eine 3-Kanal-EKG-Messung bei Droperidol-Gabe am narkotisierten Tier mit dem Biopac Student Laboratory System (BSL PRO® 3.7) durchgeführt. Dazu wurden zwei Elektroden, wie oben beschrieben, am Thorax fixiert. Zusätzlich wurde analog eine Erdungselektrode am rechten unteren Drittel der vorderen Axillarlinie festgenäht. Für eine erfolgreiche Messung wurden die Kutanschichten geschlossen, um eine Austrocknung zu vermeiden.

### 3.2.4 Katheterisierung der V. iliaca externa

Zur intravenösen Applikation wurde nach einem Kutanschnitt an der linken Leiste der distale Abschnitt der V. iliaca externa und der proximale Abschnitt der V. femoralis freipräpariert. Hierbei wurde das Leistenband durchtrennt. Alle weiteren im Präparationsgebiet befindlichen venösen Gefäße wurden verodet. Zwei Haltefäden dienten der Ligatur bzw. der Retraktion des Gefäßes. Der vordere Haltefaden wurde am distalen Ende der V. iliaca externa positioniert. Die Platzierung des hinteren Haltefadens erfolgte am proximalen Ende der V. femoralis. Am Ende des hinteren Haltefadens wurde eine Klemme befestigt, durch deren entsprechende Positionierung eine leichte Spannung des Gefäßes erzeugt werden konnte. Dabei musste der Haltefaden so gespannt sein, dass bei der folgenden Katheterimplantation der Blutfluss unterbrochen wurde. Der venöse Rückfluss bei Eröffnung der V. iliaca externa wurde durch eine Klemme proximal des vorderen Knotens verhindert. Der mit NaCl gefüllte Katheter (1.1F Single Lumen Katheter, Vimecon, Herzogenrath, Deutschland) wurde anschließend mit einer Spezialpinzette implantiert und soweit vorgeschoben, dass er durch die Klemme im Gefäß fixiert werden konnte. Eine Spitzenpinzette wurde

währenddessen dazu verwendet das Lumen des Gefäßes offenzuhalten und eine Verschiebung der Gefäßwandschichten durch das Vorschieben des Katheters zu verhindern. Die Haltefäden wurden leicht um den Katheter gezogen um ihn zu schienen und im Gefäß zu halten. Nach Entfernung der Klemme wurde der Katheter weiter in die Vene eingeführt und durch Zug auf die Haltefäden endgültig befestigt. Die Katheterisierung der V. iliaca externa erfolgte unter 5 % Sevofluran und einer Analgesie mit Rimadyl® (4 mg/kg KG). Perioperativ wurde zur Kreislaufunterstützung ein einmaliges subkutan Depot von 10 ml NaCl und eine anschließende stündliche Auffrischung von 5 ml NaCl injiziert. Die Narkosetiefe und Kreislaufstabilität in Narkose wurden mittels Atemfrequenz-, Temperatur- und EKG-Messung kontrolliert, so dass die Narkose ggf. adaptiert werden konnte.



*Abbildung 6: Einführen des Katheters  
Das Lumen und der Zugangsweg der  
V. femoralis wird mittels einer  
Spitzenpinzette offengehalten. Einführen und  
Vorschieben des Katheters mithilfe einer  
Spezialpinzette.*

### 3.2.5 Versuchstiereuthanasie

Bei Auftreten von mittelgradigen bzw. hochgradigen Störungen des Allgemeinbefindens oder wo diese abzusehen waren, wurden die Tiere mit 0.5 ml Narcoren® intravenös oder intraabdominal euthanasiert.

## 3.3 Datengewinnung

### 3.3.1 Telemetrische EKG-Messung am wachen und narkotisierten Tier

Die EKG-Daten aus den Versuchen zur Normwerterhebung wurden nach einwöchiger Erholung über drei Tage alle 5 min je 1 min mit dem DSI® System erhoben. Im Gegensatz dazu lag den Daten zur LQT1-Induktion ein kontinuierliches Messprotokoll zugrunde. Bei den Messungen wurde stets, bei einer Abtastfrequenz von 1000/s, ein EKG im Kurvenverlauf sowie die Aktivität und Herzfrequenz als Parameter

aufgenommen. Die gewonnenen Werte zu dem Kurvenverlauf wurden im EKG-Analyse Programm (ecgAUTO<sup>®</sup>, emka TECHNOLOGIES, Paris, France) weiterbearbeitet.

### 3.3.2 3-Kanal-EKG-Messung am narkotisierten Tier

Die EKG-Messung mithilfe des BSL PRO<sup>®</sup> 3.7 Systems und einer *Sampling Rate* von 1000/s, ermöglichte eine sofortige Darstellung der Herzfrequenz, der Temperatur und des EKGs im Kurvenverlauf. Eine Veränderung der Versuchsbedingungen konnte durch zuvor festgelegte Marker in der Datenkurve kenntlich gemacht werden. Zur Auswertung wurden die gewünschten Bereiche in ecgAUTO<sup>®</sup> analysiert.

## 3.4 Analyse

### 3.4.1 EKG-Analyse-Programm (ecgAUTO<sup>®</sup>)

Bisher wurde noch kein automatisches, spezifisches EKG-Auswertungsverfahren für das Meerschweinchen etabliert, daher wurde ein halbautomatisches Verfahren, basierend auf eigens hierfür manuell definierten Schablonen, angewendet. Zuerst wurde eine tierspezifische EKG-Schablonen-Bibliothek erstellt. Nachdem in den Schablonen die EKG-Parameter P, Q, R, S, T<sub>end</sub>, und T<sub>peak</sub> definiert wurden, dienten sie der halbautomatischen Auswertung weiterer EKGs und der Berechnung von RR-, PQ-, QRS-, QT<sub>end</sub>- und QT<sub>peak</sub>-Intervallen. Bei einer nicht adäquaten Schablonenanwendung bzw. einem ungenügenden Auswertungserfolg wurde die Bibliothek korrigiert bzw. vergrößert.

### 3.4.2 Datenbearbeitung und -auswertung

Die aus den EKG-Analysen resultierenden Daten wurden in Microsoft Office Excel<sup>®</sup> 2010 (Redmont, USA) mit individuell erstellten Routinen bearbeitet und ausgewertet.

### 3.4.3 Graphische Darstellung und Statistik

Die anschließende graphische und statistische Ausarbeitung erfolgte via Graph Pad Prism<sup>®</sup> 5 (La Jolla, USA). Die Ergebnisse wurden in Minimal-, Maximal- und Mittelwert  $\pm$  SEM angegeben. Es wurden lineare sowie nichtlineare Regressionsanalysen in Zusammenarbeit mit der biometrischen Abteilung des Universitätsklinikums Eppendorf durchgeführt. Zum Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen wurde bei gegebener Normalverteilung der ungepaarte t-Test durchgeführt. Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde je nach Indikation die „one-way ANOVA“ in gepaarter oder ungepaarter Form angewendet. Als post-hoc Test wurde die Newman-Keuls Methode verwendet. P-Werte niedriger als 0,05 wurden als signifikant angesehen. Zum Methodenvergleich wurde der Bland-Altman-Test verwendet.

### 3.5 Pharmaka

In den Versuchsreihen wurden folgende Medikamente verabreicht:

- Baytril® subkutan (Enrofloxacin, Bayer, Leverkusen, Deutschland)
- Droperidol intravenös gelöst in DMSO von Sigma
- Isofluran inhalativ (Abbott, Wiesbaden, Deutschland)
- NaCl 0,9 % intravenös (Braun, Melsungen, Deutschland)
- Narcoren® intravenös bzw. intraabdominell (Pentobarbital, Merial, Hallbergmoos, Deutschland)
- Rimadyl® subkutan (Carprofen, Pfizer, Berlin, Deutschland)
- Sevofluran inhalativ (Abbott, Wiesbaden, Deutschland)
- Vitamin C oral alle 3 Tage

### 3.6 Eigenleistung

Die hier dargelegten Ergebnisse wurden durch die Promovendin selbstständig erhoben. Vor allem Versuchsplanung, Versuchsdurchführung und Datenerhebung als auch die statistische Auswertung und Interpretation der vorliegenden Arbeit erfolgte selbstständig unter Anleitung des Betreuers. Einzelne Aspekte der statistischen Auswertung erfolgten in Zusammenarbeit mit der biometrischen Abteilung des Universitätsklinikums Eppendorf.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Versuchsablauf

In Tabelle 6 soll ein Überblick über den Versuchsablauf, die erhobenen Messungen und die daraus gewonnenen Auswertungen, die dem folgenden Ergebnisteil zugrunde liegen, geschaffen werden. Die EKGs aus den Versuchen der Normwerterhebung wurden eine Woche nach Senderimplantation über 72 h alle 5 min je 1 min gemessen (72 h \* 12 \* 1 min). Zum einen wurden die lokomotorische Aktivität und die Herzfrequenz über den gesamten Messzeitraum erhoben, von dem 24 Stunden weiter ausgewertet wurden. Zum anderen wurden pro EKG-Messung im Rahmen der Normwerterhebung zwei niedrige, eine mittlere und zwei hohe Herzfrequenzbereiche mithilfe der tierspezifischen Schablonen nach PQ, QRS, QT<sub>end</sub> und QT<sub>peak</sub> ausgewertet. An die Normwerterhebungsmessung schloss jeweils eine LQT1-Induktion (Isofluran oder Sevofluran) bzw. ein Droperidolversuch bei bestehendem LQT1 (induziert durch Sevofluran) an. Die Studie wurde randomisiert und als Cross-Over bezüglich der LQT1-Induktion mit Iso- und Sevofluran durchgeführt. Die LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran wurden am vierten Tag in der ersten bzw. zweiten Woche mit einer vorangehenden 30-minütigen Kontroll-Messung, einer je 30-minütigen Messung bei 1 %, 2 % und 3 % Isofluran sowie einer Messung nach der Narkose durchgeführt. Nach einem vorausgesetzten stabilen Zustand nach 20 min wurde jede Versuchsphase 10 min mittels der Schablonen ausgewertet. Die LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran erfolgten, bis auf einer zusätzlichen Messung und Auswertung bei 4 % Sevofluran, analog. Zuletzt wurde Droperidol unter einer 3%igen Sevoflurannarkose verabreicht. Die Versuche begannen 20 min nach legen des intravenösen Katheters Es wurden folgende Messungen durchgeführt: 10 min Kontrolle, 10 min während der NaCl-Kontrolle und je 10 min während Injektion von 0,625 mg, 1,25 mg, 2,5 mg und 175 mg Droperidol. Insgesamt umfassten die Auswertungen 60 min (jede Versuchsphase à 10 min).

Tabelle 6: Versuchsablauf

Tag	Versuch	Messung	Auswertung
1. Woche*/2. Woche#			
1-3	Normwert- erhebung	EKG und lokomotorische Aktivität über 72 h alle 5 min je 1 min	Herzfrequenz und Aktivität 24 h alle 5 min Mittelwert über 1 min HF, PQ, QRS, QT, QTc, TDR 2 * 1 min während niedriger HF 1 min während mittlerer HF 2 * 1 min während hoher HF
4	LQT1- Induktion: Isofluran	EKG 30 min/Versuchsabschnitt:  30 min präinterventionell 90 min intrainerventionell (je 30 min während 1 %, 2 % und 3 %) 30 min postinterventionell	HF, PQ, QRS, QT, QTc, TDR jeweils die letzten 10 min/Versuchsabschnitt:  10 min präinterventionell 30 min intrainerventionell (je 10 min während 1 %, 2 % und 3 %) 10 min postinterventionell
2. Woche*/1. Woche#			
1-3	Normwert- erhebung	EKG und lokomotorische Aktivität über 72 h alle 5 min je 1 min	Herzfrequenz und Aktivität 24 h alle 5 min Mittelwert über 1 min HF, PQ, QRS, QT 2 * 1 min während niedriger HF 1 min während mittlerer HF 2 * 1 min während hoher HF
4	LQT1- Induktion: Sevofluran	EKG 30 min/Versuchsabschnitt:  30 min präinterventionell 120 min intrainerventionell (je 30 min während 1 %, 2 %, 3 % und 4 %) 30 min postinterventionell	HF, PQ, QRS, QT, QTc, TDR jeweils die letzten 10 min/Versuchsabschnitt:  10 min präinterventionell 40 min intrainerventionell (je 10 min während 1 %, 2 %, 3 % und 4 %) 10 min postinterventionell
3. Woche			
1-3	Normwert- erhebung	EKG und lokomotorische Aktivität über 72 h alle 5 min je 1 min	Herzfrequenz und Aktivität 24 h alle 5 min Mittelwert über 1 min HF, PQ, QRS, QT 2 * 1 min während niedriger HF 1 min während mittlerer HF 2 * 1 min während hoher HF
4	Droperidol bei bestehendem LQT1	EKG unter Sevofluran 3 %  30 min Kontrolle 10 min NaCl-Kontrolle 10 min 0,625 mg Droperidol 10 min 1,25 mg Droperidol 10 min 2,5 mg Droperidol 10 min 175 mg Droperidol	HF, PQ, QRS, QT, QTc, TDR jeweils 10 min/Versuchsabschnitt:  10 min Kontrolle 10 min NaCl-Kontrolle 10 min 0,625 mg Droperidol 10 min 1,25 mg Droperidol 10 min 2,5 mg Droperidol 10 min 175 mg Droperidol

In Tabelle 6 sind die einzelnen Versuchsabschnitte in ihrem zeitlichen Zusammenhang mit den jeweilig durchgeführten Messungen und Auswertungen aufgeführt. In Gruppe\* wurden vorerst die LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran- und anschließend die Versuche mit Sevofluran durchgeführt, wohingegen in Gruppe# mit den LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran begonnen und in der zweiten Woche Isofluran genutzt wurde.

## 4.2 Normwerterhebung

Da in der Literatur bislang das Meerschweinchen-EKG nicht ausführlich beschrieben wurde und die EKG-Parameter unterschiedlicher Literaturquellen uneinheitlich sind, soll es hier vorab charakterisiert werden. Es wurden Normwerte aus EKGs von insgesamt 13 Tieren eine Woche nach Senderimplantation über eine dreitägige Zeitspanne alle 5 min für 1 min erhoben. Für 24 h wurden aus diesem Datensatz die lokomotorische Aktivität und die Herzfrequenz extrahiert und weiterverarbeitet. Darüber hinaus wurden pro 72 h-Messung 2 \* 1 min bei niedriger, 1 min bei mittlere und 2 \* 1 min bei hoher Herzfrequenz ausgewertet. Zusammengenommen liefert dies für alle Tiere und alle Versuche einen Auswertungszeitraum von 165 min, in dem 25519 EKG-Komplexe identifiziert wurden (s. Tabelle 7). Davon konnten wegen fehlender Bestimmung aller Bestandteile eines EKG-Komplexes nur 22822 EKG-Komplexe ausgewertet werden. In Tabelle 7 sind die Auswertungen der Versuche zur Normwerterhebungen zusammengefasst.

*Tabelle 7: Überblick der schablonengestützten Auswertungen der Normwerterhebungsversuche*

Tier	Anzahl der Versuchsdurchläufe	Pro Tier ausgewertet	
		Zeit (min)	EKG-Komplexe
1	2	10	929
2	1	5	1046
3	3	15	2763
4	1	5	933
5	2	10	1775
6	3	15	2416
7	2	10	1779
8	4	20	4001
9	3	15	371
10	3	15	2588
11	3	15	2119
12	3	15	2194
13	3	15	2605
Gesamt	33	165	25519
Korrigiert Gesamt	33	165	22822

*In Tabelle 7 werden den Versuchstieren (n = 13) die Anzahl der durchgeführten Versuchsdurchläufe (ein Versuchsdurchlauf entspricht einer Messung über 72 h alle 5 min je 1 min) und der pro Tier ausgewerteten Zeit und gewonnenen EKG-Komplexe aufgeführt. Wenn bei einem EKG-Komplex nicht alle Bestandteile (P, Q, R und S) zugeordnet werden konnten, wurde dieser eliminiert, so dass statt 25519 EKG-Komplexen nur 22822 Komplexe in die weitere Auswertung eingeschlossen wurden.*

#### 4.2.1 EKG-Beschreibung

In Abbildung 7 ist ein typisches Meerschweinchen-EKG in verschiedenen Vergrößerungen dargestellt. Abbildung 7 C vermittelt einen Eindruck über die in den folgenden Auswertungen genutzten Schablonen, in denen P, QRS und T spezifisch und klar definiert wurden. Insbesondere die QT-Zeit hängt von der Definition des Endpunktes ab. Wie in Abbildung 7 und Abbildung 10 (Kapitel 4.2.3) zu sehen besteht unter anderem die Möglichkeit den Klimax der T-Welle als Endpunkt zu nutzen ( $QT_{\text{peak}}$ ) oder die Rückkehr auf die Grundlinie ( $QT_{\text{end}}$ ).

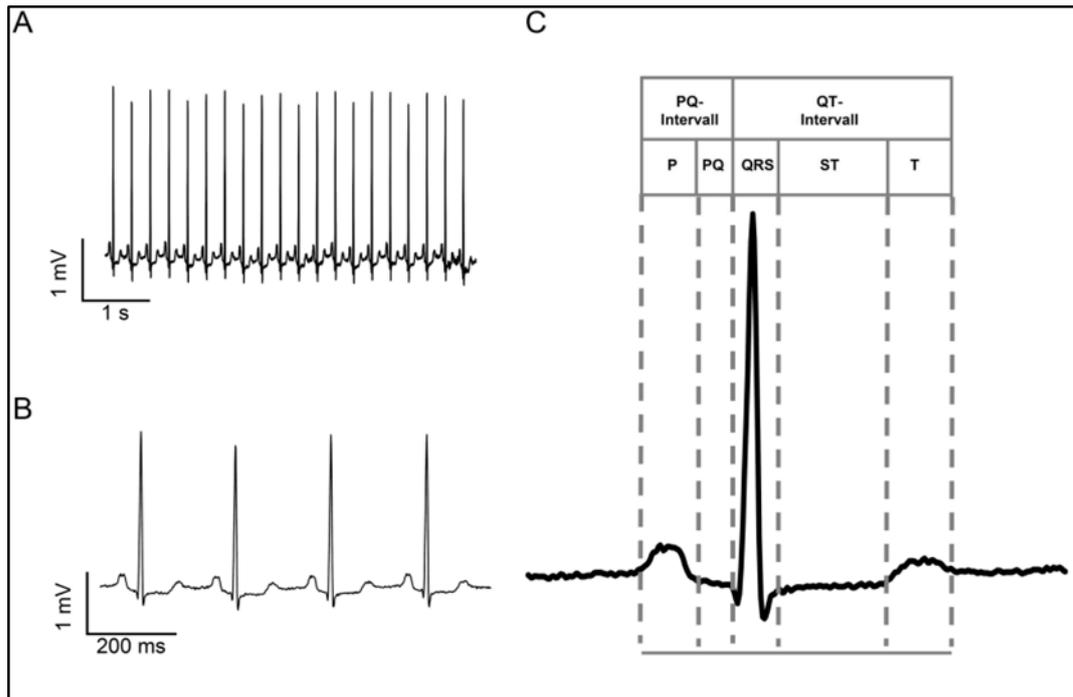


Abbildung 7: Typisches Meerschweinchen-EKG

Das in A abgebildete EKG ist in B vergrößert. C demonstriert die in den Schablonen verwendeten EKG-Parameter und ist ein repräsentativer EKG-Komplex aus A bzw. B.

Bei T-Wellen, die sich mit sehr geringer Steigung der Grundlinie annähern, kann die Bestimmung von  $T_{\text{end}}$  erschwert sein, so dass möglicherweise die Bestimmung von  $T_{\text{peak}}$  zu bevorzugen ist. Um einen möglichen Auswertungsvorteil zwischen der Bestimmung von  $QT_{\text{end}}$  versus  $QT_{\text{peak}}$  zu eruieren, wurden beide Varianten bestimmt. Zudem ergibt die Differenz  $QT_{\text{end}}-QT_{\text{peak}}$  ein Maß für die transmurale Dispersion der Repolarisation.

#### 4.2.2 Zirkadianer Rhythmus

Zur allgemeinen Charakterisierung des physiologischen Meerschweinchen-EKGs wurden die hier zugrundeliegenden Daten und Graphen zur Herzfrequenz und lokomotorischen Aktivität direkt aus dem DSI® System extrahiert. Die Daten in Abbildung 8 wurden in Abhängigkeit zu einer Helligkeitsperiode von 7:00 bis 19:00 Uhr, sowie einer Nachtperiode von 19:00 bis 7:00 Uhr abgebildet. In Abbildung 8 A und B sind die Herzfrequenz und die Aktivität eines Tieres exemplarisch aufgeführt. Abbildung 8 A zeigt, dass das Tier nachts mit einem Mittelwert von  $235 \text{ min}^{-1}$  im Vergleich zu tagsüber mit einem Mittelwert von  $215 \text{ min}^{-1}$  eine leicht höhere Herzfrequenz hatte. Das exemplarische Aktivitätsprotokoll in Abbildung 8 B zeigt hingegen mit einem Mittelwert von 2,3 A. U. nachts versus 1,7 A. U. tagsüber keine systematisch erhöhte Aktivität in der Nacht. Es wird vielmehr der Eindruck vermittelt, dass alternierende Aktivitäts- und Ruhephasen vorgelegen haben. In Abbildung 8 D und E ist die Herzfrequenz und Aktivität im Mittel von den EKG-Messungen aus den Versuchen der Normwerterhebung aller Tiere über 24 h zu sehen. Die Herzfrequenz zeigt auch in Abbildung 8 D einen Anstieg am Anfang der Dunkelperiode. Es zeigt sich im Mittel keine erhöhte Herzfrequenz in der Dunkelperiode, die Herzfrequenz liegt mit einem Mittelwert von  $250 \pm 0,69 \text{ min}^{-1}$  in demselben Bereich wie in der Hellperiode mit einem Mittelwert von  $249 \pm 0,79 \text{ min}^{-1}$ . Die gemittelte Aktivität in Abbildung 8 E zeigt analog zu dem Herzfrequenzanstieg ebenfalls eine Erhöhung am Anfang der Nacht, jedoch mit  $4 \pm 0,16 \text{ A. U.}$  im Mittel keine vermehrte Aktivität gegenüber der Hellperiode mit  $2 \pm 0,06 \text{ A. U.}$  Es wird deutlich, dass die Tiere keine zirkadiane Rhythmik aufweisen (Abbildung 8 E). In Abbildung 8 C und F ist der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Aktivität aufgeführt. In Abbildung 8 F lässt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Aktivität vermuten.

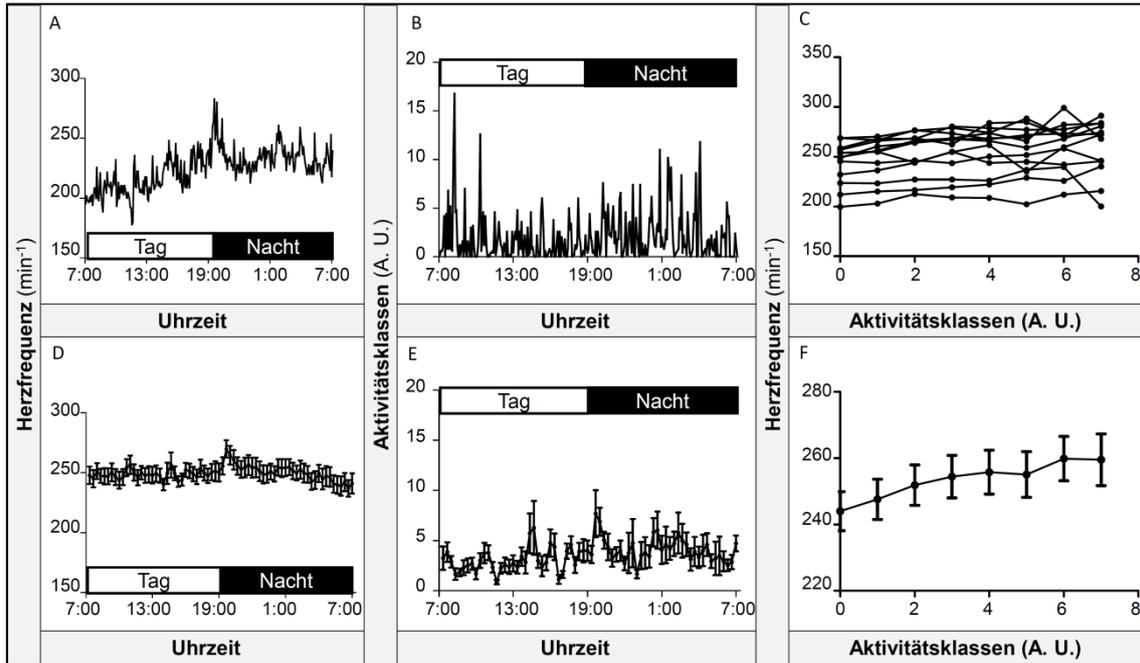


Abbildung 8: Zirkadianer Rhythmus

A und B exemplarische Darstellung der Herzfrequenz und der Aktivität eines Tieres über 24 h.

C Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und Aktivität aller 13 Tiere.

D und E Mittelwerte von Herzfrequenz und Aktivität aller 13 Tiere über 24 h und F Mittelwerte der Aktivitätsklassen vs. Mittelwerte der Herzfrequenzen aller 13 Tiere.

Datenursprung der Normwertermessung: alle 5 Minuten 1 Minute über 72h, für Abbildung D und E wurden die Daten über 20 Minuten gemittelt.

In Abbildung 9 sind das Vorkommen der Herzfrequenz bzw. der RR-Zeit und das Vorkommen der Aktivität während der EKG-Messung im Rahmen der Normwerterhebung aufgeführt. Abbildung 9 A gibt einen Eindruck über das Herzfrequenzspektrum der Tiere aus den Versuchen zur Normwerterhebung. Die Herzfrequenzen der Tiere lagen zwischen 170-335  $\text{min}^{-1}$  mit einem überwiegenden Vorkommen zwischen 240-270  $\text{min}^{-1}$  und einem Mittelwert von  $249 \pm 0,45 \text{ min}^{-1}$ . Das Aktivitätsspektrum (Abbildung 9 B) der gesamten Tiere reichte von minimal 0 bis maximal 37 A. U. Insgesamt überwiegen die bewegungsreichen Zeiten mit 51,5 % den Zeiten in Ruhe mit einem Vorkommen von 43,6 %. Die am meisten registrierte Aktivität nach 0 A. U. ist 2 A. U. bei einem Mittelwert von  $3,4 \pm 0,08 \text{ A. U.}$

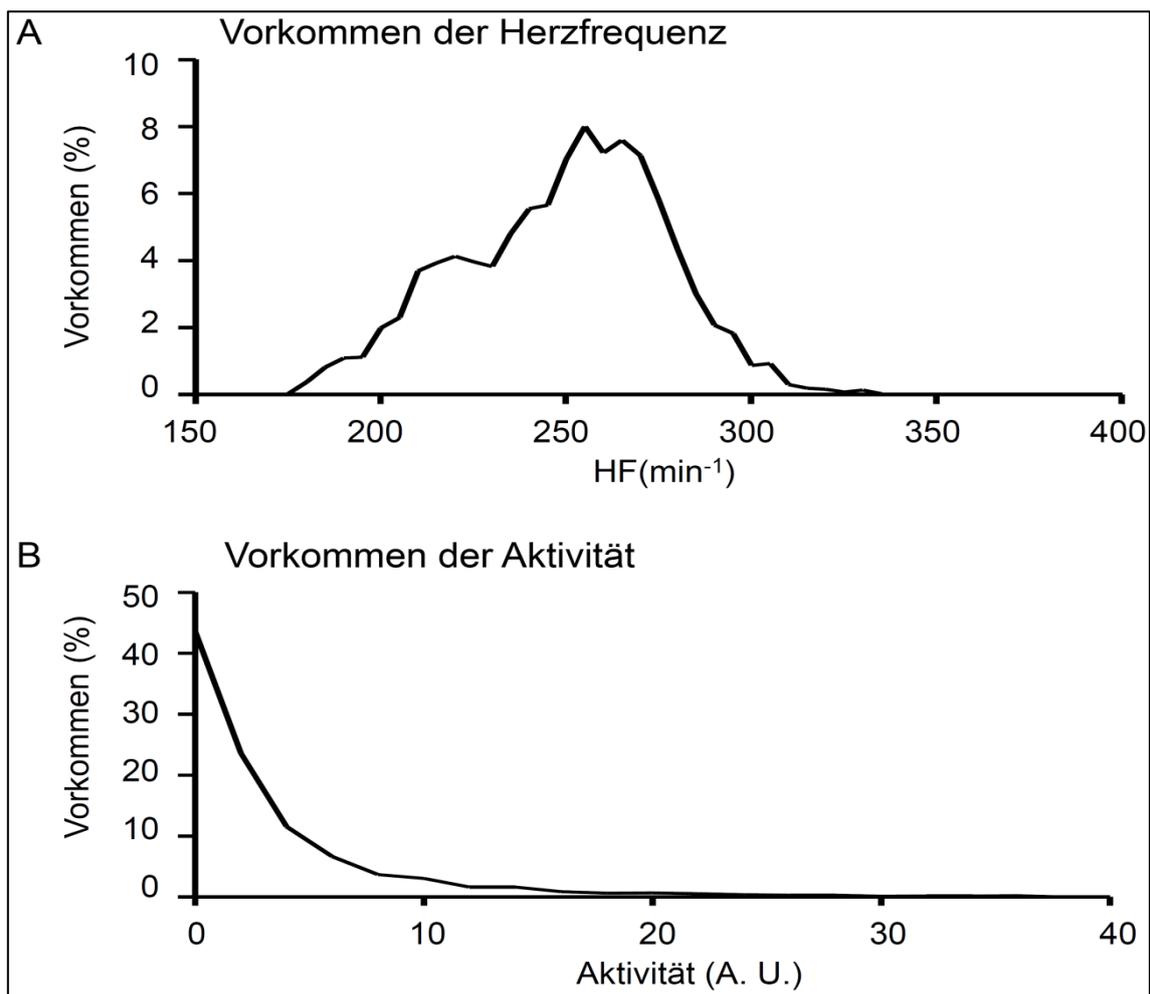


Abbildung 9: Herzfrequenz- und Aktivitätsspektrum

A Vorkommen von Herzfrequenz bzw. der RR-Zeit und B Aktivität aller Tiere ( $n = 13$ ) während der EKG-Messung zur Normwerterhebung (72 h vor der nächsten LQT1-Induktion bzw. dem nächsten Droperidolversuch bei bestehendem LQT1). Auf die Darstellung der SEM wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet

#### 4.2.3 Beispiel-EKGs aus den Normwerterhebungsversuchen

Um einen Eindruck von dem physiologischen EKG eines Meerschweinchens zu geben, werden in Abbildung 10 repräsentative EKGs bei niedriger, mittlerer und hoher Herzfrequenz aus den Versuchen zur Normwerterhebung dargestellt.

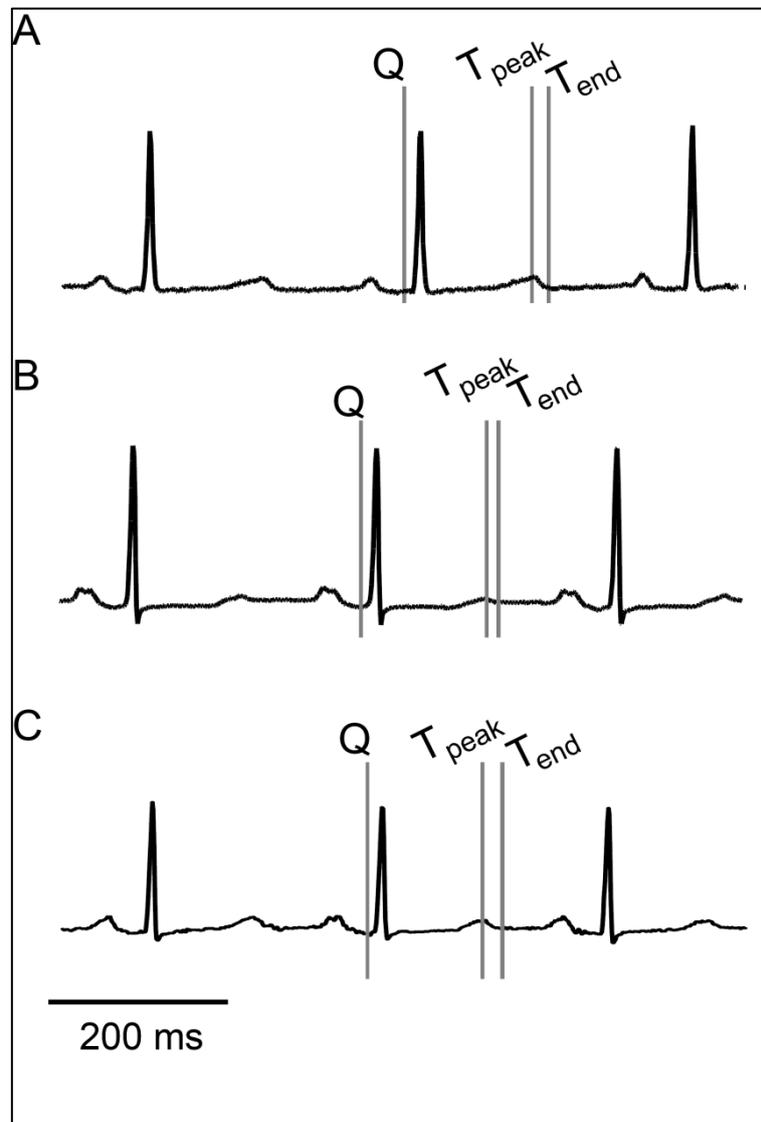


Abbildung 10: Beispiel-EKGs  
Repräsentative EKGs bei A niedriger, B mittlerer und C hoher Herzfrequenz basierend auf dem visuellen Eindruck bei der Schablonenanwendung und Sichtung der Ruhe.

#### 4.2.4 Erfolgsquoten der Auswertungen aus den Normwerterhebungsversuchen

Um den Erfolg der EKG-Auswertungen via Schablonen zu messen, wurde der prozentuale Anteil der erfolgreich ausgewerteten Zeit an der Gesamtzeit zwischen dem ersten erkannten und dem letzten erkannten Schlag berechnet. Die Erfolgsquoten der Schablonenauswertungen differierten in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Abbildung 11). Bei niedriger und mittlerer Herzfrequenz konnte mit großem Erfolg ausgewertet und somit eine große Datenmenge gewonnen werden. Bei hoher Herzfrequenz sind vermehrt Artefakte aufgetreten, so dass sowohl die Erfolgsquote der Auswertung als auch die Datenmenge geringer ausfielen.

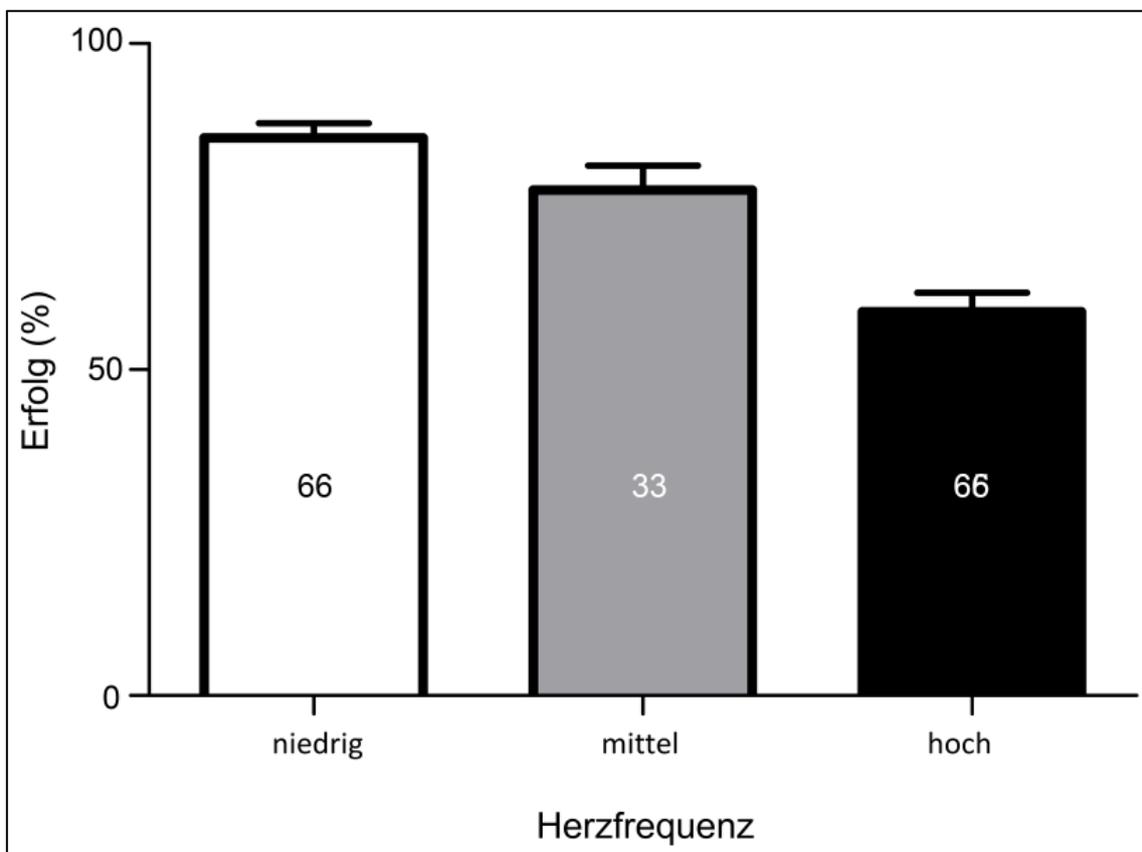


Abbildung 11 : Erfolgsquoten der schablonengestützten Auswertungen der Normwerterhebungsversuche  
Mittlere Erfolgsquote der 165 Auswertungen (à 1 min) von niedrigen, mittleren und hohen  
Herzfrequenzen der 33 physiologischen EKGs zu allen Frequenzen. Die Erfolgsquote in Prozent lag bei  
hohen Herzfrequenzen bei  $59 \pm 2,92$  %, bei mittleren Frequenzen bei  $78 \pm 3,77$  % und bei niedrigen  
Frequenzen bei  $86 \pm 2,92$  %.

#### 4.2.5 EKG-Parameter aus den Normwerterhebungsversuchen

In Abbildung 12 sind die Auswertungen der Parameter aller EKGs aus den Versuchen zur Normwerterhebung zusammengefasst. Die jeweils 22822 PQ-, QRS-, QT<sub>end</sub>- und QT<sub>peak</sub>-Zeiten sind in Abhängigkeit der dazugehörigen Herzfrequenz dargestellt. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKEs wurde durch multivariate Analysemethoden festgestellt, dass der Einfluss der Herzfrequenz auf die einzelnen EKG-Parameter am ehesten durch einen linearen Zusammenhang beschrieben werden kann. Zu den jeweiligen linearen Regressionen ist die dazugehörige Statistik in Tabelle 8 aufgeführt. Die folgenden Werte wurden bei einem Herzfrequenzbereich von 151-414 min<sup>-1</sup> (RR von 145-397 ms) ermittelt. Es zeigte sich jeweils ein Spektrum der PQ-Zeiten von 37-87 ms (Abbildung 12 A) und der QRS-Zeiten von 9-37 ms (Abbildung 12 B). Ein linearer sowie nichtlinearer Zusammenhang der Frequenz auf die Vorhoferregung und atrioventrikuläre Überleitung (PQ-Zeit) bzw. auf die intraventrikuläre Erregungsausbreitung (QRS-Zeit), ist eher nicht abzuleiten ( $r^2 = 0,13$  und  $r^2 = 0,12$ ) (Abbildung 12 A und B). In Abbildung 12 C und D ist eine Zunahme der QT<sub>end</sub>- bzw. QT<sub>peak</sub>-Zeiten bei steigendem RR-Abstand zu beobachten. Eine Regression der QT<sub>end</sub>- und QT<sub>peak</sub>-Zeiten ist vergleichbar gut möglich ( $r^2_{\text{end}} = 0,84$  und  $r^2_{\text{peak}} = 0,83$ ). Die Steigung der Regression von  $y_{\text{end}}$  ist jedoch durch eine stärkere Verkürzung im hohen Herzfrequenzbereich steiler als die von  $y_{\text{peak}}$ . In Tabelle 8 ist das Parameterspektrum der Graphen aus Abbildung 12 einzusehen.

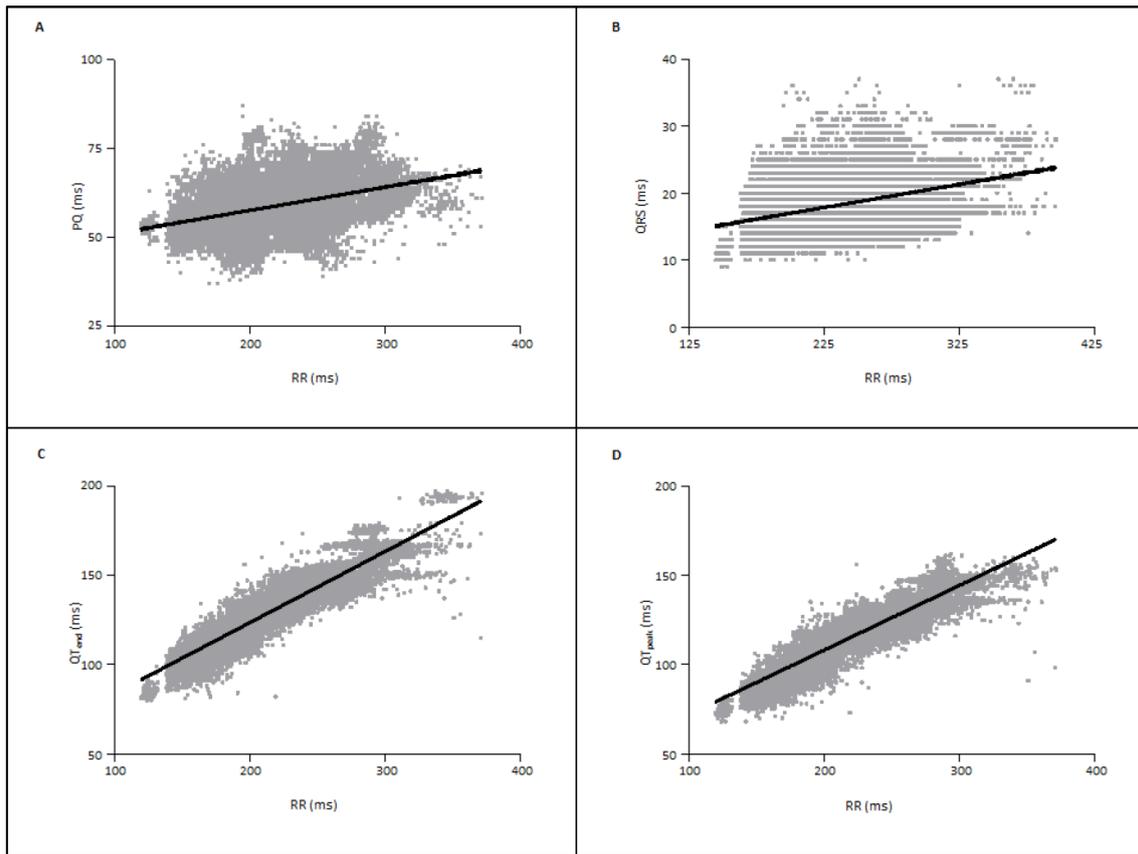


Abbildung 12: EKG-Parameter der Normwerterhebungsversuche  
 A PQ-, B QRS-, C  $QT_{end}$ - und D  $QT_{peak}$ -Zeiten (je  $n = 22822$ ) aller 165 schablonengestützten EKG-Auswertungen zur Normwerterhebung in Abhängigkeit zur Herzfrequenz

Tabelle 8: Parameterspektrum der schablonengestützten Auswertung und Statistik der Regressionen von PQ, QRS,  $QT_{end}$  und  $QT_{peak}$  ( $n = 13$  Tiere, 22822 X-Werte) der Normwerterhebungsversuche

	Spektrum		Statistik der Regressionen			95 %-Konfidenzintervall	
	min.	max.	$r^2$	Steigung	Wenn X = 0, Y =	Steigung	Wenn X = 0, Y =
HF ( $\text{min}^{-1}$ )	151	414					
RR (ms)	145	397					
PQ (ms)	37	87	0,13	0,07	42,85	0,06-0,07	42,31-43,40
QRS (ms)	9	37	0,12	0,03	10,06	0,03-0,04	9,763-10,36
$QT_{end}$ (ms)	80	197	0,84	0,40	33,98	0,40-0,40	33,40-34,55
$QT_{peak}$ (ms)	68	162	0,83	0,36	26,72	0,36-0,36	26,19-27,26

In Tabelle 8 sind die Normwerte für die HF, RR, PQ, QRS,  $QT_{end}$  und  $QT_{peak}$ -Zeit der wachen Meerschweinchen ( $n = 13$ ) mit jeweils 22822 Werten aufgeführt. Darüber hinaus enthält die Tabelle die Statistik der linearen Regressionen von PQ, QRS,  $QT_{end}$  und  $QT_{peak}$  mit ihrem Bestimmtheitsmaß ( $r^2$ ), die Steigung sowie X- und Y-Werte der linearen Regression. Zusätzlich ist das 95 %-Konfidenzintervall der Regressionssteigung und der X- und Y-Koordinaten angegeben. Wenn kein linearer Zusammenhang nachgewiesen werden konnte ( $r^2 = 0$ ), wurden die übrigen Daten kursiv dargestellt. Die Steigung der linearen Regressionen weicht signifikant von 0 ab ( $p = < 0,0001$ ).

#### 4.2.6 $QT_{end}$ vs. $QT_{peak}$

Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit verwendeten Methoden zur QT-Bestimmung ( $QT_{end}$  und  $QT_{peak}$ ) gegenübergestellt werden. Im direkten Vergleich (s. Abbildung 13) zeigt sich eine gute lineare Regression zwischen  $QT_{end}$  vs.  $QT_{peak}$  ( $r^2 = 0,92$ ). Da der Klimax der T-Welle ( $QT_{peak}$ ) stets vor dem Ende der T-Welle ( $QT_{end}$ ) liegt (s. Abbildung 7 in Kapitel 4.2.1 und Abbildung 10 in Kapitel 4.2.3), ist die Steigung wie erwartet  $\leq 1$  (Steigung = 0,88). Die Steigung kleiner als 1 könnte durch die unterschiedliche Frequenzabhängigkeit von  $QT_{end}$  und  $QT_{peak}$  zu erklären sein. Im Bland-Altman-Test (s. Abbildung 13) ist die zeitliche Differenz von  $QT_{end}-QT_{peak}$  im Verhältnis zum Mittelwert von  $QT_{end}$  aufgeführt. Der Vergleich der beiden QT-Messmethoden ergibt, dass die  $QT_{peak}$ -Zeit im Durchschnitt um 16,17 ms kürzer ist als die  $QT_{end}$ -Zeit (95 %-Konfidenzintervall: 6,35-25,99 ms). Folglich zeigt sich eine konstante Differenz der beiden Messmethoden unabhängig vom Ausgangswert. Prinzipiell sind beide Methoden technisch gut umsetzbar und liefern gleichwertige Informationen.

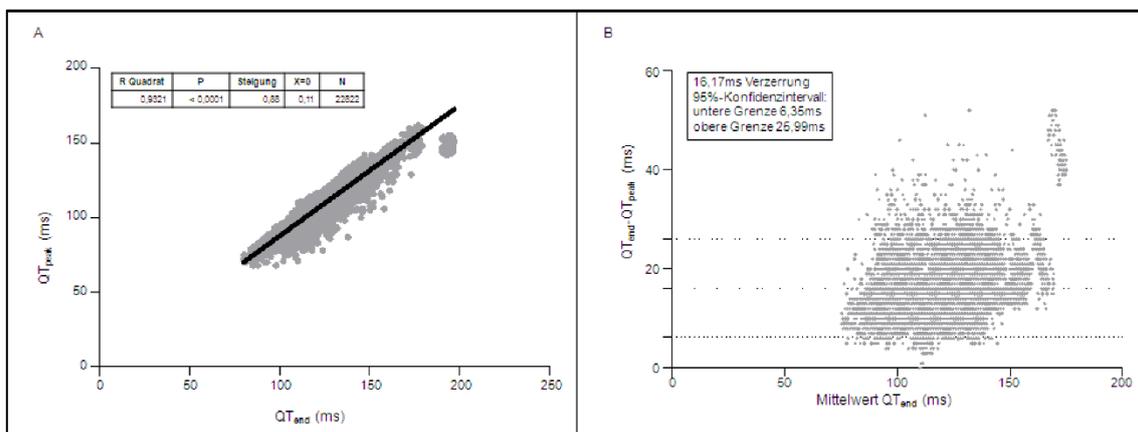


Abbildung 13  $QT_{end}$  vs.  $QT_{peak}$

A Dargestellt sind die jeweils 22822 Zeiten für  $QT_{end}$  und  $QT_{peak}$ .  $QT_{end}$  vs.  $QT_{peak}$  verhalten sich linear ( $r^2 = 0,9321$ ) nach der Funktion  $y = 0,88x + 0,11$ . B Die Mittelwerte von  $QT_{end}$  sind im Verhältnis zur Differenz  $QT_{end}-QT_{peak}$  aufgeführt. Im Methodenvergleich mittels des Bland-Altman-Tests zeigt sich, dass  $QT_{peak}$  im Durchschnitt um 16,17 ms mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 6,35–25,99 ms kürzer ist als  $QT_{end}$ . Auf die Darstellung der SEM wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

#### 4.2.7 Korrektur von $QT_{end}$ und $QT_{peak}$

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten wie beim Menschen eine frequenzabhängige QT-Zeit. Demzufolge ist zur Evaluierung von ebenfalls die herzfrequenzbeeinflussenden Medikamenten bezüglich einer medikamenteninduzierten QT-Verlängerungen eine Korrektur des Herzfrequenzeinflusses notwendig. Aufgrund des guten  $r^2$ -Wertes (Gütemaß) und des folglich linearen Zusammenhangs zwischen QT-Zeit und Herzfrequenz sowie der unzureichenden Korrektur durch andersartige Regressionen ist eine lineare Korrektur sinnvoll. Da beim Menschen ebenfalls Korrekturformeln verwendet werden, welche auf Grundlage einer großen Datenmenge erhoben und getestet wurden, wurde vorerst versucht die humanen Korrekturformeln beim Meerschweinchen anzuwenden. In Abbildung 14 A und B ist die  $QT_{end}$ - und  $QT_{peak}$ -Korrektur mit den weit gebräuchlichen Formeln nach Bazett, Framingham, Fridericia und Van de Water dargestellt. Um eine vollständige Frequenzunabhängigkeit zu erreichen, muss die Steigung der linearen Regression der korrigierten Werte 0 erreichen bzw. der lineare Einfluss der Herzfrequenz nicht mehr nachweisbar sein, was, wie bereits makroskopisch zu erkennen, mit den besagten Formeln nicht erfüllt wird. Die unzureichende Korrektur ist durch das unterschiedliche Herzfrequenzspektrum sowie dem vermutlich zum Menschen differierendem Einfluss der Herzfrequenz auf die QT-Zeit zu erklären.

Da die humanen Korrekturformeln für das Meerschweinchen unzulänglich sind und es derzeit keine spezifischen Formeln für Meerschweinchen gibt, wurde eine entsprechende Formel (Guinea Pig specific Correction, GPsC) entwickelt. In Abbildung 14 C und D ist die auf den Versuchsergebnissen basierende Korrekturformel angewendet worden. Für die Erstellung der GPsC für  $QT_{end}$  wurde die Regressionsgerade von  $QT_{end}$  ( $y = 0,4x + 33,98$ ) an der Stelle der mittleren RR-Zeit ( $RR = 247$  ms und  $QT_{end} = 132$  ms) in die Horizontale gekippt. Analog wurde die GPsC für  $QT_{peak}$  mithilfe der mittleren RR-Zeit von 247 ms und der dazugehörigen  $QT_{peak}$ -Zeit von 116 ms berechnet. Im nächsten Schritt kann daraus eine Korrekturformel gewonnen werden, diese lautet für  $QT_{end}$ :  $QT_c = QT_{end} - (0,4 * RR) + 96$ . Durch die Formel kann der Einfluss der Herzfrequenz auf die QT-Zeit erfolgreich behoben werden (s. Abbildung 14 C). Die mittlere korrigierte herzfrequenzunabhängige  $QT_{end}$ -Zeit beträgt  $132 \pm 0,05$  ms. Die  $QT_{peak}$ -Korrektur wurde mit der Formel  $QT_c = QT_{peak} - (0,36 * RR) + 89$  durchgeführt, welche ebenfalls erfolgreich den Einfluss der Herzfrequenz entfernte. Die mittlere korrigierte  $QT_{peak}$ -Zeit liegt bei  $116 \pm 0,04$  ms. Aufgrund der effektiven Korrektur beruhen die folgenden  $QT_c$ -Zeiten auf den GPsC-Formeln.

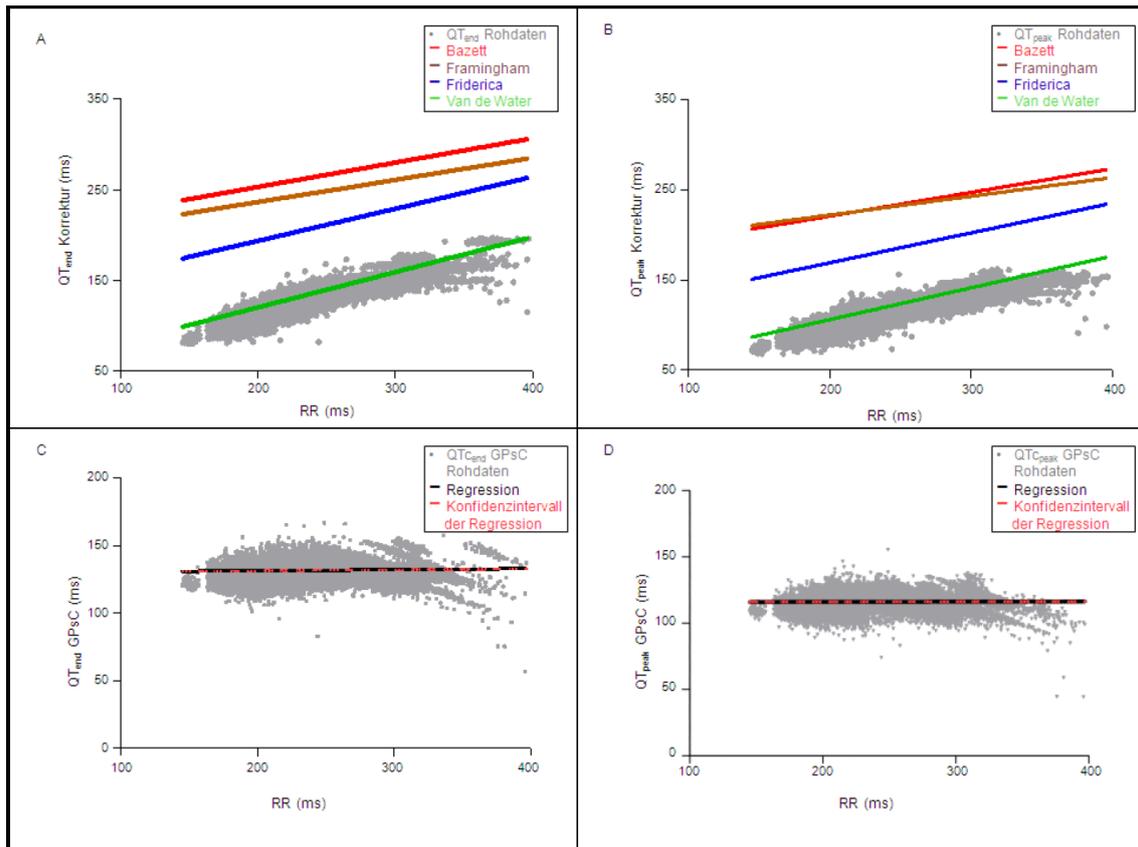


Abbildung 14: Korrektur von  $QT_{end}$  und  $QT_{peak}$

A und B Korrektur von  $QT_{end}$  ( $n = 22822$ ) bzw.  $QT_{peak}$  ( $n = 22822$ ) mit herkömmlichen Formeln, C und D Korrektur von  $QT_{end}$  bzw.  $QT_{peak}$  mit GPsC. Das 95 %-Konfidenzintervall der Regressionsgeraden in C und D wurde rotgestrichelt dargestellt. Auf die Darstellung der SEM wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

#### 4.2.8 Transmurale Dispersion der Repolarisation

Neben der QT-Verlängerung stellt die TDR einen weiteren Risikofaktor zur Entstehung von TdP dar. Ein Maß für die TDR berechnet sich aus der Differenz von  $QT_{peak}$  und  $QT_{end}$ . In Abbildung 15 ist die TDR in Abhängigkeit zur RR-Zeit aufgeführt. Es besteht kein linearer Zusammenhang zwischen der RR-Zeit und der TDR ( $r^2 = 0,09$ ), somit ist eine Herzfrequenzkorrektur für eine erhöhte Aussagekraft dieses Surrogatparameters vermutlich nicht erforderlich. Die TDR im Meerschweinchen hat ein physiologisches Spektrum von -52 bis -16 ms mit einem Mittelwert von  $-16,17 \pm 0,03$  ms und einem 95 %-Konfidenzintervall von -16,25 bis -16,11 ms.

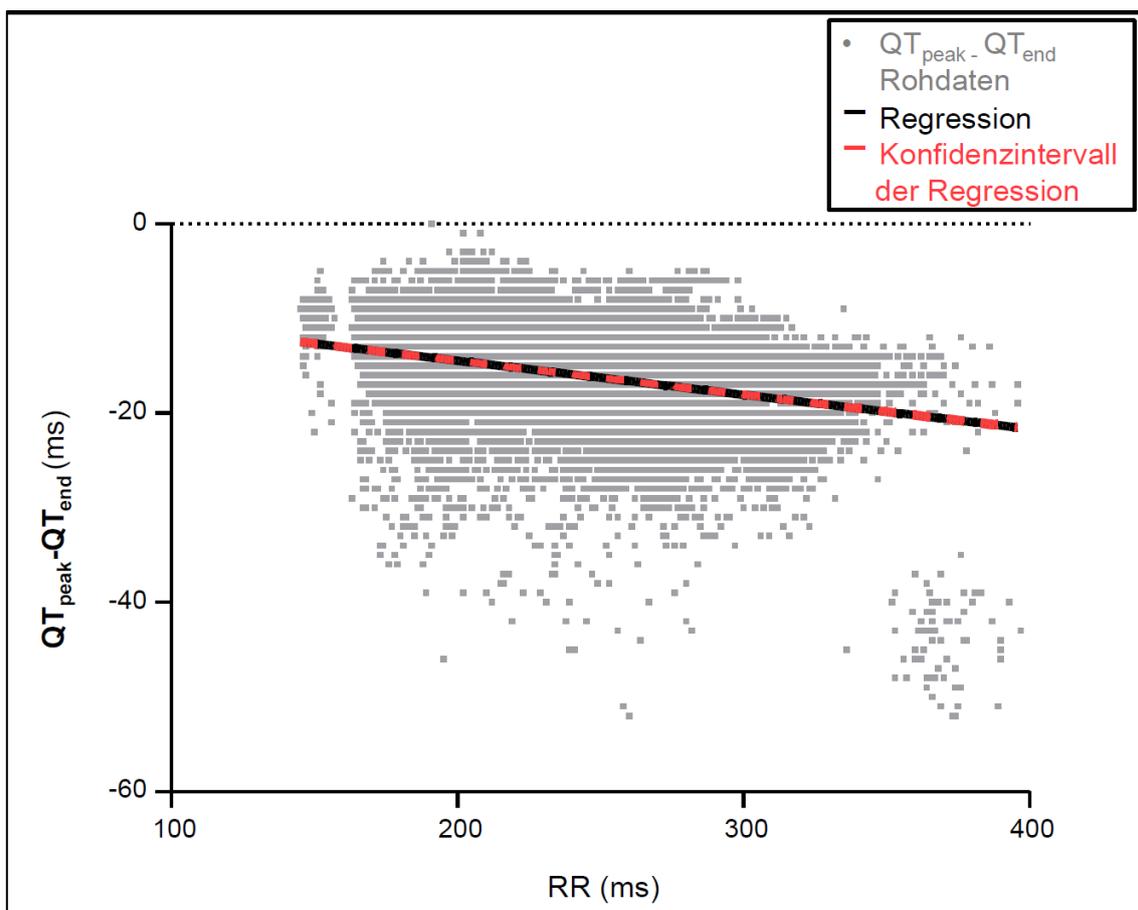


Abbildung 15: TDR

$QT_{peak} - QT_{end}$  spiegelt die transmurale Dispersion wieder und stellt einen weiteren Indikator für das mögliche Entstehen von TdP dar. Die TDR ( $QT_{peak} - QT_{end}$ ) korreliert nicht linear mit RR. Das 95 %-Konfidenzintervall der Regressionsgeraden wurde rotgestrichelt dargestellt. Auf die Darstellung der SEM wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

### 4.3 LQT1-Induktion

Die aus den vorherigen Versuchen gewonnene Korrekturformel und die Normwerte sollen in den weiteren Versuchen zur Anwendung kommen. Um das Ausmaß einer QT-Verlängerung unter den gebräuchlichen volatilen Narkotika Isofluran und Sevofluran einschätzen zu können, wurden die Meerschweinchen mithilfe dieser Gase narkotisiert. Um mögliche versuchsaufbaubedingte Einflüsse zu vermindern, wurde Gruppe 1 zuerst mit Isofluran narkotisiert und im zweiten Versuch mit Sevofluran, wohingegen Gruppe 2 im ersten Versuch mit Sevofluran und anschließend im zweiten Versuch mit Isofluran narkotisiert wurden. Der erste Versuch wurde jeweils sieben Tage postoperativ durchgeführt. Nach weiteren sieben Tagen wurde der zweite Versuch angesetzt. Einen Überblick über die Versuchsreihen verschafft Abbildung 16.

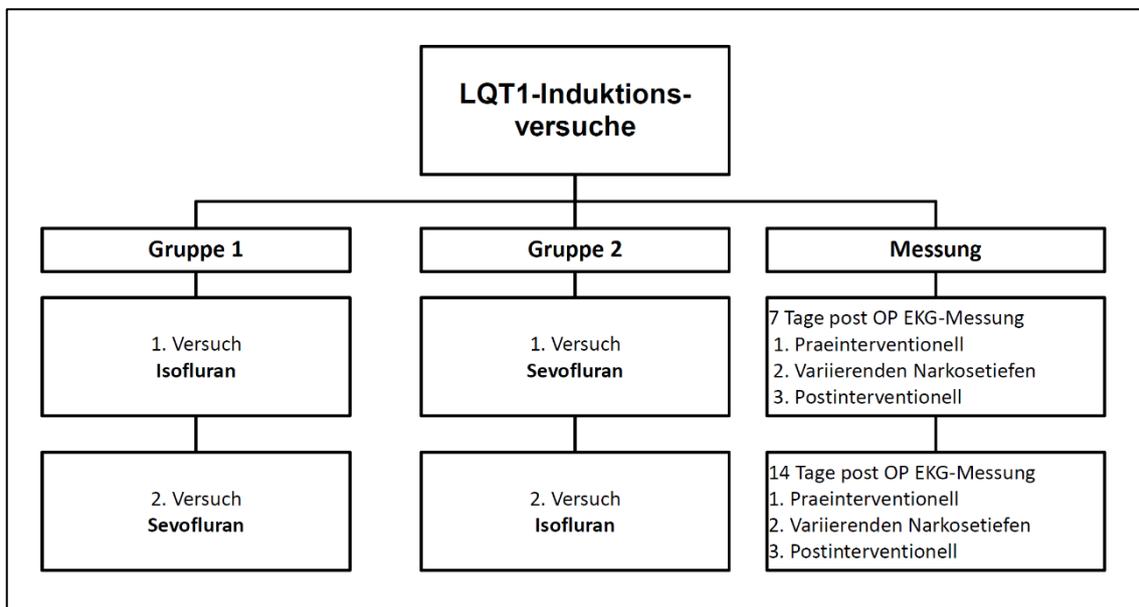


Abbildung 16: Überblick der LQT1-Induktionsversuche

Es wurden 2 Versuchsreihen durchgeführt. Bei Gruppe 1 wurde mit den LQT1-Induktionsversuch mit Isofluran begonnen und anschließend erfolgten die Induktion mit Sevofluran. In Gruppe 2 wurden die Versuche in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt. Messungen erfolgten jeweils nach 7 bzw. 14 Tagen nach der Telemetriesenderimplantation.

Ein Versuch beinhaltete jeweils eine Messung vor Narkose (präinterventionell/prae), gefolgt von den Messungen zu den verschiedenen Narkosetiefen und einer Messung im Anschluss an die Narkose (postinterventionell/post). Jede Messung dauerte insgesamt 30 min, von denen jeweils die letzte Phase von 10 min ausgewertet wurde. Als Beispiel ist der LQT1-Induktionsversuch mit Isofluran (Iso) in Abbildung 17 zu sehen. Der LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran (Sevo) wurde analog zu den Versuchen mit Isofluran, jedoch mit einer zusätzlichen Messung bei 4 % Sevofluran ausgeführt.

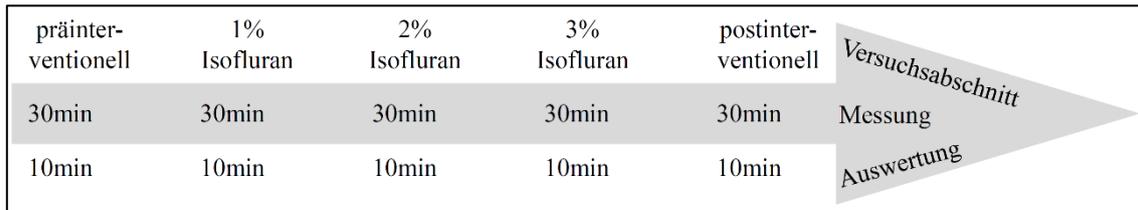


Abbildung 17: Versuchsablauf der LQT1-Induktionsversuche mit Iso- bzw. Sevofluran  
 Versuchsablauf am Beispiel von Isofluran. Es erfolgte jeweils eine prä- und eine postinterventionelle Messung sowie Messungen unter einer Isoflurannarkose von 1 %, 2 % und 3 % bzw. unter einer Sevoflurannarkose von 1 %, 2 %, 3 % und 4 %. Von den 30-minütigen Messungen wurden je die letzten 10 Minuten ausgewertet.

In den folgenden Auswertungen wurde lediglich  $QT_{end}$  bestimmt, da kein offensichtlich systematischer Unterschied bzw. Vorteil bezüglich der  $QT_{peak}$ -Auswertung gefunden wurde. Die QT-Zeiten wurden mit der GPSc-Formel korrigiert.

#### 4.3.1 LQT1-Induktionsversuch mit Isofluran

Insgesamt wurden elf Versuche mit Isofluran an elf Tieren durchgeführt und 103317 EKG-Komplexe ausgewertet (s. Tabelle 9). Bei den ersten sieben Tieren wurde mit dem LQT1-Induktionsversuch mit Isofluran und bei den letzten vier Tieren mit Sevofluran begonnen.

Tabelle 9: Anzahl der ausgewerteten EKG-Komplexe aus den LQT1-Induktionsversuchen mit Isofluran

Isofluran	
Tier	EKG-Komplexe
1	11485
2	9663
3	8121
4	9072
5	8121
6	9732
7	10596
8	8361
9	9156
10	9829
11	9181
Gesamt	103317

#### 4.3.1.1 Beispiel EKGs der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran

In Abbildung 18 soll ein Eindruck von dem EKG unter Isoflurannarkose geschaffen werden. Für den direkten Vergleich ist ein präinterventionelles EKG aus dem gleichen Versuch in Abbildung 18 A und B dargestellt.

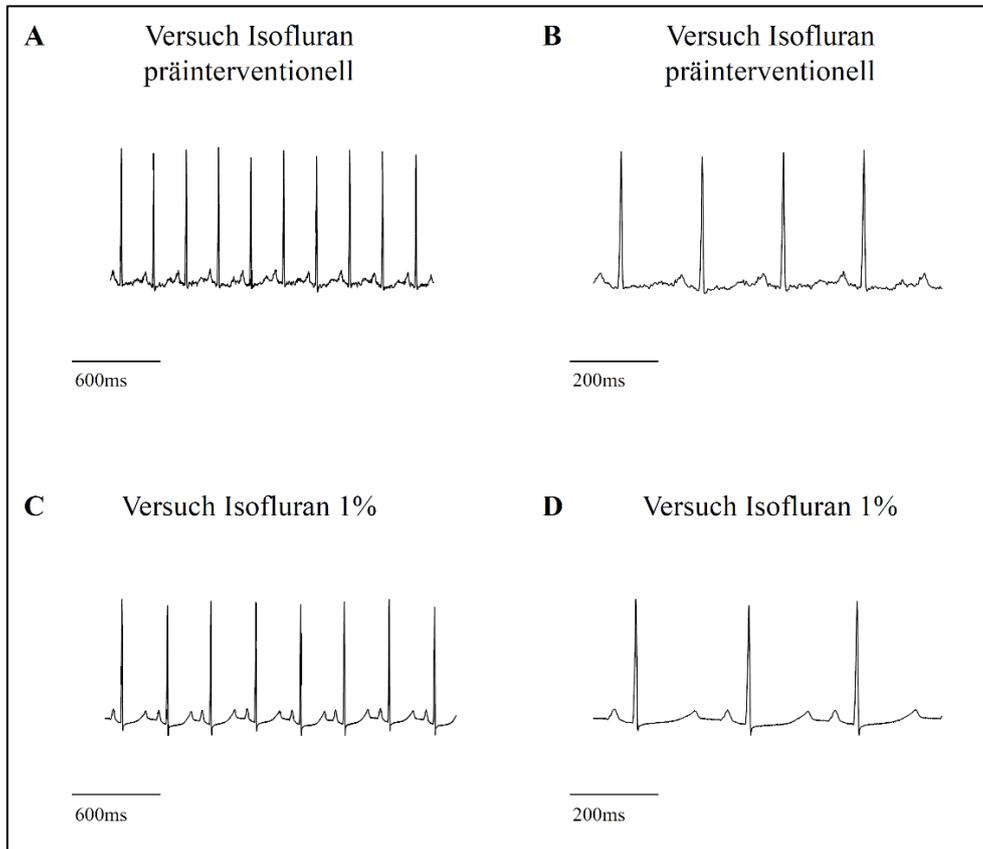


Abbildung 18: EKG-Beispiele aus den LQT1-Induktionsversuchen mit Isofluran  
A und B EKG-Beispiele aus einem LQT1-Induktionsversuch mit Isofluran präinterventionell. C und D EKG-Beispiele unter 1%iger Isoflurannarkose.

#### 4.3.1.2 Erfolgsquoten der Auswertung der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran

Je tiefer die Narkose, desto weniger wurde die Auswertung durch Bewegungsartefakte erschwert. Aus diesem Grund wurde bei 1 %, 2 % und 3 % ein besserer Auswertungserfolg als präinterventionell ( $62 \pm 7,24$  %) erreicht. Postinterventionell gelang ebenfalls eine bessere Auswertung als vor der Narkose mit  $76 \pm 5,14$  % (s. Abbildung 19). Insgesamt ist die Auswertungsmethode in Narkose sehr effizient.

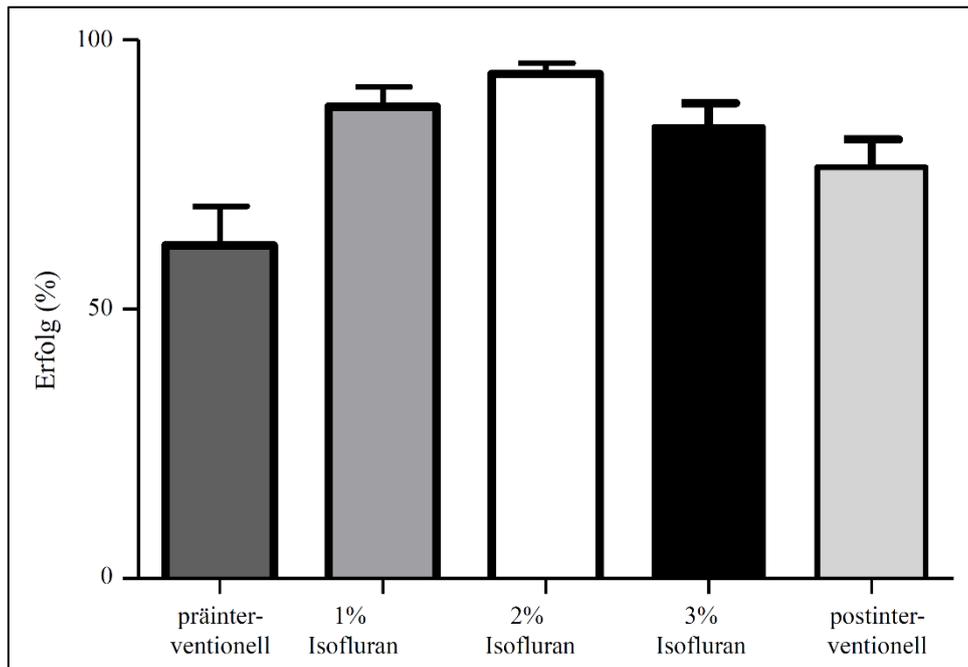


Abbildung 19: Auswertungserfolg der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran  
Mittlere Erfolgsquote der 55 Auswertungen (à 10 min) von 11 Tieren von den Versuchsabschnitten präinterventionell, 1 %, 2 % und 3 % Isofluran, sowie postinterventionell.

#### 4.3.1.3 EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran

Im folgenden Abschnitt soll auf die Herzfrequenz, die PQ-Zeit, die QRS-Zeit, die QT-Zeit und die QTc-Zeit unter klinisch relevanten Isoflurankonzentrationen von 1 %, 2 % und 3 % sowie den Vergleichswerten vor und nach dem Versuch eingegangen werden. Dargestellt sind diesbezüglich in Abbildung 20 die einzelnen Versuche, die gesamten Versuche im Mittel und die Abweichung im Mittel von dem präinterventionellen Ausgangswert (Delta). Anschließend ist in Tabelle 10 aufgelistet, ob sich die Werte untereinander signifikant unterscheiden.

Prä- und postinterventionell lag die Herzfrequenz zwischen  $210-304 \text{ min}^{-1}$ . Die Herzfrequenz war unter Narkose niedriger und lag zwischen  $169-290 \text{ min}^{-1}$ . Die Herzfrequenz sank unter Narkose bezogen auf die mittlere Herzfrequenz präinterventionell bei 1 % um  $44 \pm 10,35 \text{ min}^{-1}$ , bei 2 % um  $35 \pm 14,67 \text{ min}^{-1}$  und bei

3 % um  $28 \pm 10,23 \text{ min}^{-1}$ . Die Herzfrequenz war postinterventionell im Durchschnitt um  $19 \pm 10,55 \text{ min}^{-1}$  höher als präinterventionell.

Prä- und postinterventionell lagen die PQ-Zeiten zwischen 48-71 ms. Unter Narkose waren die PQ-Zeiten kürzer und lagen zwischen 32-69 ms. Es zeigte sich somit nach der Narkose keine Veränderung der PQ-Zeit zu den Ausgangswerten vor der Narkose. Im Vergleich zu den präinterventionellen Ausgangswerten zeigte sich eine Verkürzung der PQ-Zeit bei 2 % um  $9 \pm 2,80 \text{ ms}$  und bei 3 % um  $8 \pm 2,42 \text{ ms}$ .

Die QRS-Zeit lag bei den prä- und postinterventionellen Messungen zwischen 11 ms und 35 ms sowie in Narkose zwischen 15 ms und 44 ms. Während der prä- und der postinterventionellen Messung, wie auch der Messung bei 1 % wurden keine signifikant unterschiedlich QRS-Zeiten erhoben. Bei einer Narkosetiefe von 2 % verlängerte sich die QRS-Zeit um  $5 \pm 2,76 \text{ ms}$  und bei einer Narkosetiefe von 3% um  $8 \pm 2,83 \text{ ms}$  an.

Auf die Beschreibung der QT-Zeit soll hier nicht weiter eingegangen werden, da wie aus den Ergebnissen der Herzfrequenz zu ersehen ist, bei einem eindeutigen Einfluss der Herzfrequenz auf die QT-Zeit, eine Frequenzkorrektur nötig ist. Es sei somit auf die Werte in Tabelle 10 und die Beschreibung der QTc-Zeit verwiesen.

Prä- und postinterventionell lagen die QTc-Zeiten zwischen 126 ms und 149 ms. Unter Narkose befand sich die niedrigste QTc-Zeit bei 125 ms (bei 1 %) und die längste QTc-Zeit bei 180 ms (bei 2 %). Bei 1 %iger Narkose verlängerte sich die QTc-Zeit im Gegensatz zu der QT-Zeit nicht. Die QTc-Zeit verlängerte sich signifikant bei 2 % um  $29 \pm 3,00 \text{ ms}$  und bei 3 % um  $16 \pm 3,40 \text{ ms}$ .

Die TDR lag präinterventionell bei -17 ms und postinterventionell bei -18 ms. Unter Narkose kam es zu keiner signifikanten Verlängerung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es unter Isoflurannarkose zu einem nicht dosisabhängigen Abfall der Herzfrequenz kommt und dass sowohl die PQ-, QRS- und QTc-Zeit durch Isofluran beeinflusst werden.

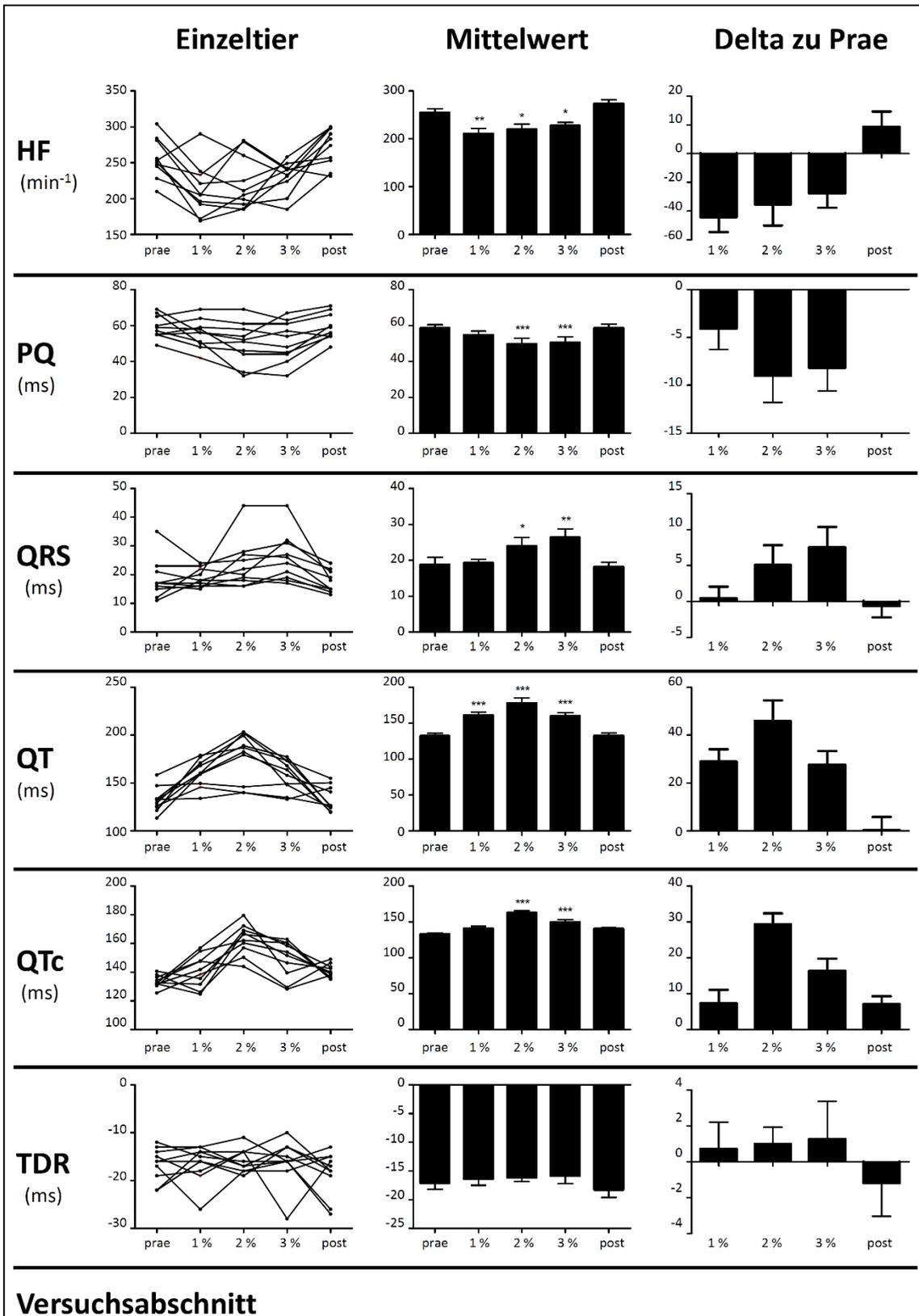


Abbildung 20: EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran  
 Dargestellt sind HF, PQ, QRS, QT und QTc als Einzeltierwerte, als Mittelwerte und als Delta (Differenz) zur präinterventionellen Messung (prae). Statistisch signifikante Unterschiede zu prae sind durch \* ( $p \leq 0,05$ ), \*\* ( $p \leq 0,01$ ) und \*\*\* ( $p \leq 0,001$ ) im Balkendiagramm gekennzeichnet.

Tabelle 10: EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran

Versuchsabschnitt		prae	1 % Iso	2 % Iso	3 % Iso	post
HF	Mittelwert (ms)	255 ± 7,95	211 ± 10,32	220 ± 11,09	228 ± 6,93	274 ± 7,73
	Signifikanz					
	1 % vs.	p < 0,05	-	n. s.	n. s.	p < 0,05
	2 % vs.	p < 0,05	n. s.	-	n. s.	p < 0,05
	3 % vs.	p < 0,05	n. s.	n. s.	-	p < 0,05
	post vs.	n. s.	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-
PQ	Mittelwert (ms)	59 ± 1,83	55 ± 2,36	50 ± 3,32	51 ± 3,24	59 ± 2,16
	Signifikanz					
	1 % vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.
	2 % vs.	p < 0,05	n. s.	-	n. s.	p < 0,05
	3 % vs.	p < 0,05	n. s.	n. s.	-	p < 0,05
	post vs.	n. s.	n. s.	p < 0,05	p < 0,05	-
QRS	Mittelwert (ms)	19 ± 2,00	19 ± 0,98	24 ± 2,43	26 ± 2,40	18 ± 1,23
	Signifikanz					
	1 % vs.	n. s.	-	p < 0,05	p < 0,05	n. s.
	2 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	-	n. s.	p < 0,05
	3 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	n. s.	-	p < 0,05
	post vs.	n. s.	n. s.	p < 0,05	p < 0,05	-
QT	Mittelwert (ms)	132 ± 3,67	161 ± 4,15	178 ± 7,34	160 ± 4,92	133 ± 3,83
	Signifikanz					
	1 % vs.	p < 0,05	-	p < 0,05	n. s.	p < 0,05
	2 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	-	p < 0,05	p < 0,05
	3 % vs.	p < 0,05	n. s.	p < 0,05	-	p < 0,05
	post vs.	n. s.	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-
QTc	Mittelwert (ms)	133 ± 1,23	141 ± 3,21	163 ± 3,02	150 ± 3,70	140 ± 1,38
	Signifikanz					
	1 % vs.	n. s.	-	p < 0,05	p < 0,05	n. s.
	2 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	-	p < 0,05	p < 0,05
	3 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-	p < 0,05
	post vs.	n. s.	n. s.	p < 0,05	p < 0,05	-
TDR	Mittelwert (ms)	-17 ± 1,11	-16 ± 1,12	-16 ± 0,77	-16 ± 1,39	-18 ± 1,33
	Signifikanz					
	1 % vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.
	2 % vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.
	3 % vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.
	post vs.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	-

Getestet wurden *repeated Measures One-Way-ANOVA* und *gepaarte Newman-Keuls*. Nicht signifikante Veränderungen der Parameter sind mit „n. s.“, signifikante Parameter mit „p < 0,05“ gekennzeichnet.

#### 4.3.2 LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran

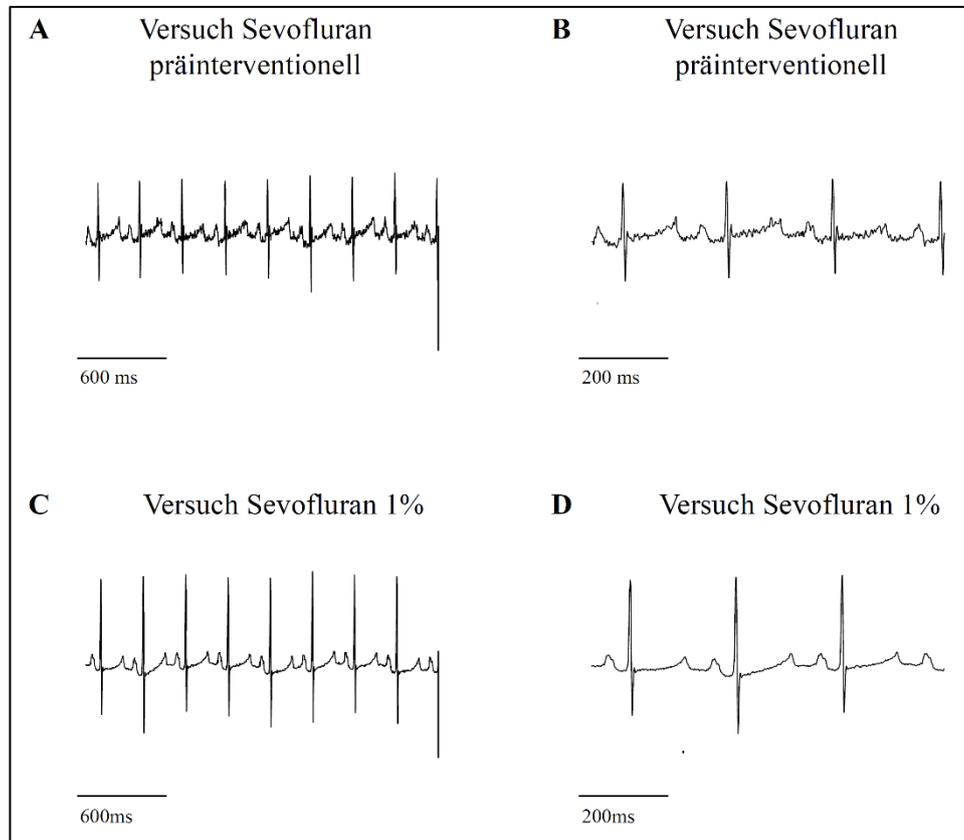
Den folgenden Auswertungen liegen zehn LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran zu Grunde. Von den zehn Versuchen an zehn Tieren, wurden vier Versuche bei der ersten Einleitung durchgeführt und sechs im Anschluss an die LQT1-Induktionsversuch mit Isofluran bei der zweiten Einleitung. Alle Auswertungen der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran ergaben insgesamt 124437 EKG-Komplexe (s. Tabelle 11). Bei jedem Versuch wurde eine präinterventionelle Messung, eine Messung bei 1 %, 2 %, 3 % und 4 % Sevofluran (Sevo), sowie einer postinterventionellen Messung ausgeführt.

*Tabelle 11: Anzahl der ausgewerteten EKG-Komplexe aus den LQT1-Induktionsversuchen mit Sevofluran*

Sevofluran	
Tier	EKG-Komplexe
1	11767
2	24207
3	12075
4	11485
5	10624
6	12463
7	9220
8	10527
9	13026
10	13026
Gesamt	124437

#### 4.3.2.1 Beispiel EKGs der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran

Um das Verhalten der Parameter unter Sevoflurannarkose besser bewerten zu können, soll vorab auf ein exemplarisches EKG unter Sevoflurannarkose, sowie ein EKG vor der Narkose, in Abbildung 21 abgebildet werden.



*Abbildung 21: EKG-Beispiele aus den LQT1-Induktionsversuchen mit Sevofluran  
A und B Beispiel-EKGs aus einem LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran präinterventionell. C und D Beispiel-EKGs bei 1%iger Sevoflurannarkose*

#### 4.3.2.2 Erfolgsquoten der Auswertung der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran

Die Erfolgsquote der einzelnen Schritte der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran war unter Narkose höher, als vor und nach der Narkose mit einem Erfolg von  $71 \pm 5,3 \%$  und  $69 \pm 7,11 \%$ . Die erfolgreichste Auswertung war bei 2 % Sevofluran mit  $93 \pm 2,42 \%$ , gefolgt von der 3%igen Narkose mit einem Erfolg von  $91 \pm 2,38 \%$ . Bei 1%iger und 4%iger Narkose war die Auswertung vergleichbar gut mit  $86 \pm 3,28 \%$  und  $88 \pm 5,77 \%$ .

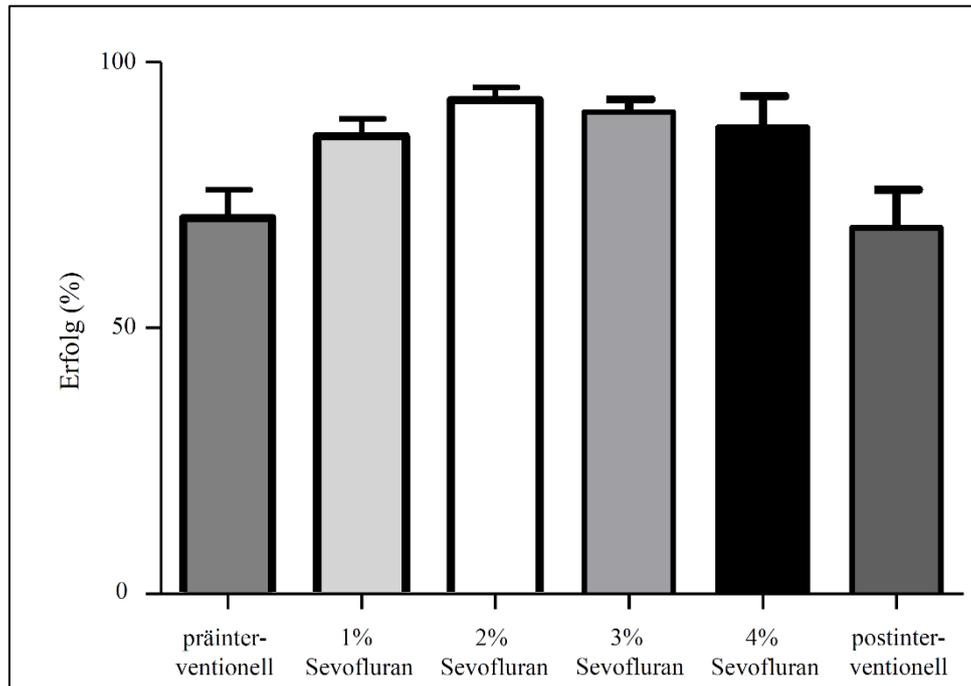


Abbildung 22: Auswertungserfolg der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran  
Mittlere Erfolgsquote der 60 Auswertungen ( $\dot{a}$  10 min) von den Versuchsabschnitten präinterventionell, 1 %, 2 %, 3 % und 4 % Sevofluran, sowie postinterventionell von 10 Tieren.

#### 4.3.2.3 EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran

Im folgenden Abschnitt soll auf die Herzfrequenz, die PQ-Zeit, die QRS-Zeit, die QT-Zeit und die QTc-Zeit unter klinisch relevanten Sevoflurankonzentrationen von 1 %, 2 %, 3 % und 4 % sowie den Vergleichswerten vor und nach dem Versuch eingegangen werden. Dargestellt sind diesbezüglich in Abbildung 23 die einzelnen Versuche, die gesamten Versuche im Mittel und die Abweichung im Mittel von dem präinterventionellen Ausgangswert (Delta). Anschließend ist in Tabelle 12 aufgelistet, ob sich die Werte untereinander signifikant unterscheiden.

Das Herzfrequenzspektrum lag präinterventionell und postinterventionell bei 205-305 min<sup>-1</sup>. Unter Sevoflurannarkose wurden Herzfrequenzwerte von 172-290 min<sup>-1</sup> erreicht. Die Herzfrequenz wich bei 2 % um  $-37 \pm 6,34$  min<sup>-1</sup>, bei 3 % um  $-57 \pm 9,32$  min<sup>-1</sup> und bei 4 % um  $-58 \pm 11,11$  min<sup>-1</sup> von dem präinterventionellen Ausgangswert ab. Obwohl die Frequenz nach Beendigung der Narkose wieder anstieg, lag sie dennoch um  $23 \pm 8,51$  min<sup>-1</sup> unter der präinterventionellen Frequenz.

Die PQ-Zeiten veränderten sich im Laufe des Versuches nicht signifikant und waren minimal 38 ms und maximal 78 ms lang.

Die QRS-Zeiten lagen während des gesamten LQT1-Induktionsversuchs mit Sevofluran zwischen 14 ms und 35 ms. Während der Versuche änderte sich die QRS-Zeit nicht.

Auf die Beschreibung der QT-Zeit soll hier nicht weiter eingegangen werden, da aufgrund der statistisch signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz, eine Korrektur der QT-Zeit nötig ist. Die QT-Werte sind in Abbildung 23 und Tabelle 12 einsehbar.

Die korrigierte QT-Zeit (QTc) prä- und postinterventionell lag minimal bei 127 ms und maximal bei 152 ms. Während der Narkose umfasste das QTc-Zeitenspektrum 134–180 ms. Im Vergleich zur QTc-Zeit vor der Narkose, stieg die QTc-Zeit bei 1 % um  $13 \pm 2,13$  ms, bei 2 % um  $21 \pm 2,78$  ms, bei 3 % um  $28 \pm 2,62$  ms und bei 4 % um  $22 \pm 4,14$  ms.

Die prä- und postinterventionelle TDR wurden nicht signifikant durch die Sevoflurannarkose mit 1 %, 2 %, 3 % oder 4 % beeinflusst.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die PQ- und QRS-Zeit nicht durch Sevofluran beeinflusst wird, hingegen aber die Herzfrequenz dosisabhängig verlangsamt und die QTc-Zeit verlängert wird.

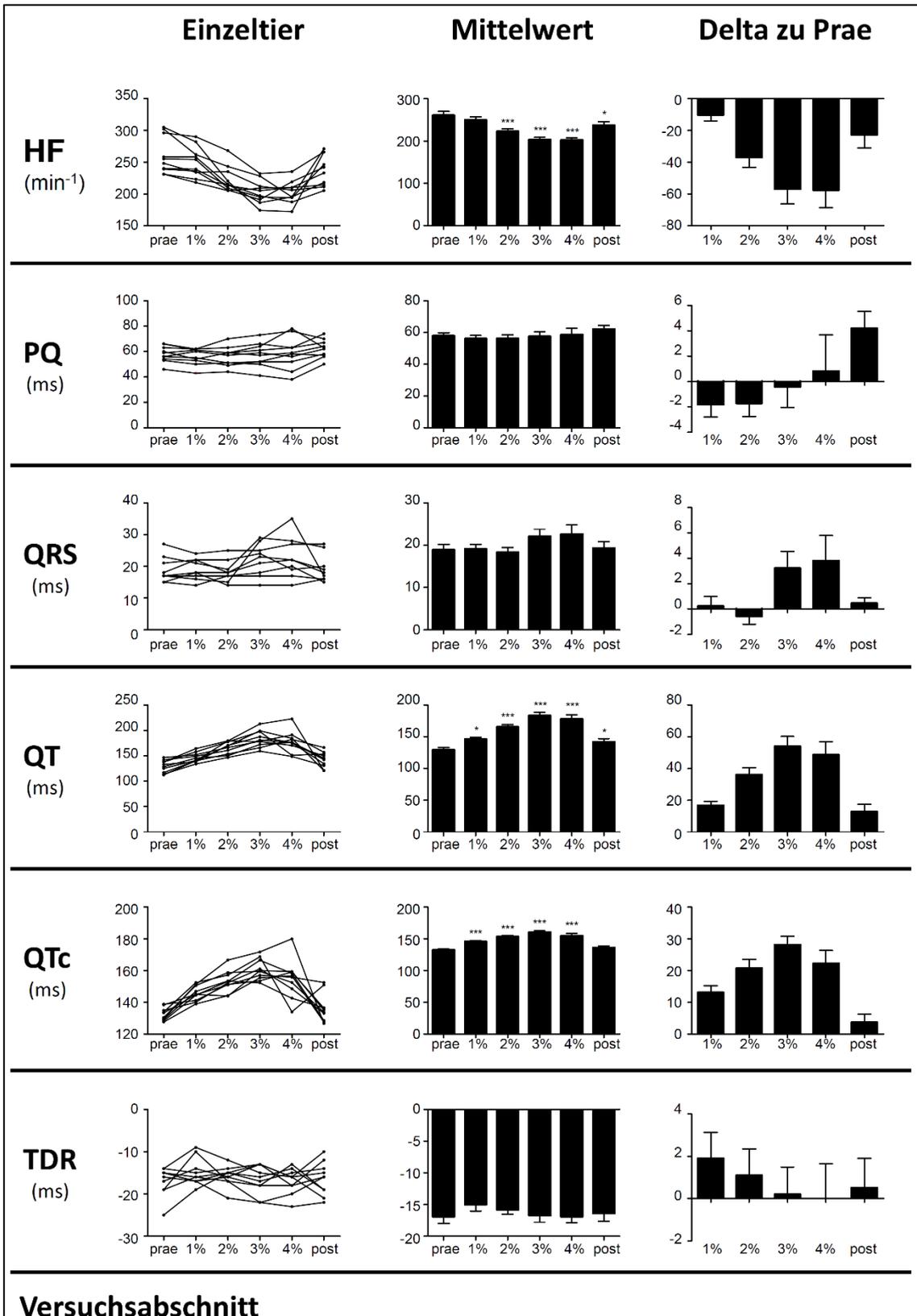


Abbildung 23: EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran  
 Dargestellt sind HF, PQ, QRS, QT und QTc als Einzeltierwerte, als Mittelwerte und als Delta (Differenz) zur präinterventioellen Messung (prae). Statistisch signifikante Unterschiede zu prae sind durch \* ( $p \leq 0,05$ ), \*\* ( $p \leq 0,01$ ) und \*\*\* ( $p \leq 0,001$ ) im Balkendiagramm gekennzeichnet.

Tabelle 12: EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran

Versuchsabschnitt		prae	1 % Sevo	2 % Sevo	3 % Sevo	4 % Sevo	post
HF	Mittelwert (ms)	261 ± 9,30	250 ± 7,58	223 ± 6,34	203 ± 5,74	202 ± 5,57	237 ± 7,85
	Signifikanz						
	1 % vs.	n. s.	-	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	n. s.
	2 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	-	p < 0,05	p < 0,05	n. s.
	3 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-	n. s.	p < 0,05
	4 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	n. s.	-	p < 0,05
	post vs.	p < 0,05	n. s.	n. s.	p < 0,05	p < 0,05	-
PQ	Mittelwert (ms)	58 ± 1,98	56 ± 1,91	56 ± 2,39	58 ± 2,90	59 ± 3,95	62 ± 2,26
	Signifikanz						
	1 % vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.	p < 0,05
	2 % vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.	p < 0,05
	3 % vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.
	4 % vs.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.
	post vs.	n. s.	p < 0,05	p < 0,05	n. s.	n. s.	-
QRS	Mittelwert (ms)	19 ± 1,34	19 ± 1,10	18 ± 1,13	22 ± 1,69	23 ± 2,13	19 ± 1,45
	Signifikanz						
	1 % vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	2 % vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	p < 0,05	n. s.
	3 % vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.
	4 % vs.	n. s.	n. s.	p < 0,05	n. s.	-	n. s.
	post vs.	n. s.	-				
QT	Mittelwert (ms)	129 ± 3,82	146 ± 3,03	165 ± 3,85	183 ± 5,16	178 ± 6,58	142 ± 4,82
	Signifikanz						
	1 % vs.	p < 0,05	-	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	n. s.
	2 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	-	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
	3 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-	n. s.	p < 0,05
	4 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	n. s.	-	p < 0,05
	post vs.	p < 0,05	n. s.	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-

Fortsetzung Tabelle 12: EKG-Parameter der LQTI-Induktionsversuche mit Sevofluran

Versuchsabschnitt		prae	1 % Sevo	2 % Sevo	3 % Sevo	4 % Sevo	post
QTc	Mittelwert (ms)	132 ± 1,28	146 ± 1,50	153 ± 2,11	161 ± 2,07	155 ± 3,82	136 ± 2,84
	Signifikanz						
	1 % vs.	p < 0,05	-	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
	2 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	-	n. s.	n. s.	p < 0,05
	3 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	n. s.	-	n. s.	p < 0,05
	4 % vs.	p < 0,05	p < 0,05	n. s.	n. s.	-	p < 0,05
	post vs.	n. s.	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-
TDR	Mittelwert (ms)	-17 ± 1,07	-15 ± 1,01	-16 ± 0,74	-17 ± 1,08	-17 ± 0,94	-16 ± 1,2
	Signifikanz						
	1 % vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	2 % vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.
	3 % vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.
	4 % vs.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.
	post vs.	n. s.	-				

Getestet wurden *repeated Measures One-Way-ANOVA* und *gepaarte Newman-Keuls*. Nicht signifikante Veränderungen der Parameter sind mit „n. s.“, signifikante Parameter mit „p < 0,05“ gekennzeichnet.

#### 4.4 Droperidol bei bestehendem LQT1

Für die Droperidolversuche bei bestehendem LQT1 wurden sowohl klinisch relevante Dosierungen von Droperidol und Sevofluran gewählt als auch eine Sevoflurankonzentration mit der im vorherigen Versuchsabschnitt zuverlässig eine QT-Verlängerung induziert werden konnte. Zu Beginn der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1 wurde unter 3%igen Sevoflurannarkose eine 10-minütige EKG-Messung (Kontrolle) und eine ebenso lange Messung bei einer Volumenkontroll-Gabe mit 1 ml NaCl (NaCl) ausgeführt. Anschließend wurden verschiedene Konzentrationen von Droperidol verabreicht. Nach Applikation der Droperidolkonzentrationen wurde jeweils für 10 Minuten EKG geschrieben. Es wurde mit Droperidolkonzentrationen im antiemetischen Bereich von 0,625 mg/70 kg (0,625 D), 1,25 mg/70 kg und 2,5 mg/70 kg Droperidol begonnen und zuletzt eine neuroleptanalgetische Dosierung mit 175 mg/70 kg Droperidol appliziert.

3 % Sevofluran						Versuchsabschnitt Messung Auswertung
Kontrolle	1 ml NaCl	0,625 D	1,25 D	2,5 D	175 D	
10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	
10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	

Abbildung 24: Versuchsablauf der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1

Ablauf der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1, welche unter 3 % Sevofluran durchgeführt wurden. Es erfolgte jeweils eine 10-minütige Messung und Auswertung einer Kontrolle, einer Gabe von NaCl, einer Gabe von 0,625 mg/70 kg Droperidol (0,625 D), 1,25 mg/70 kg Droperidol, 2,5 mg/70 kg Droperidol und 175 mg/70 kg Droperidol.

Für die Droperidolversuche bei bestehendem LQT1 wurden Messungen an elf Tieren durchgeführt. Insgesamt konnten durch die Versuchsreihe 138373 EKG-Komplexe definiert und weiter ausgewertet werden.

*Tabelle 13: Anzahl der ausgewerteten EKG-Komplexe aus den Droperidolversuchen bei bestehendem LQT1*

Droperidol	
Tier	EKG-Komplexe
1	12568
2	12733
3	14295
4	14470
5	11349
6	12977
7	12906
8	11690
9	11728
10	12860
11	10797
Gesamt	138373

#### 4.4.1 Beispiel EKGs der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1

In Abbildung 25 sind ein exemplarisches Kontroll-EKG, ein EKG nach Gabe von 1 ml NaCl und ein EKG nach Applikation von 175 mg/70 kg Droperidol dargestellt.

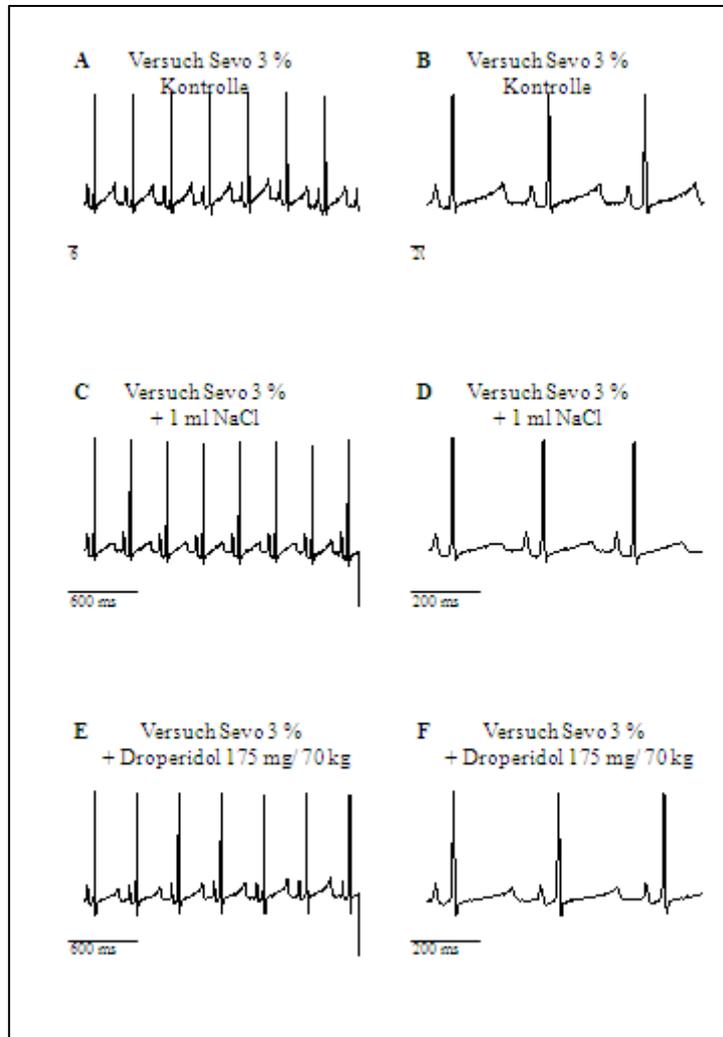


Abbildung 25: EKG-Beispiele der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1.

A und B EKG-Beispiele bei 3%iger Sevoflurannarkose (Kontrolle).

C und D Beispiel-EKG bei 3%iger Sevoflurannarkose und zusätzlicher Gabe von 1ml NaCl. E und F EKG-Beispiele bei 3%iger Sevoflurannarkose und der Gabe von 175 mg/70 kg Droperidol.

#### 4.4.2 Erfolgsquoten der Auswertung der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1

Um einen Eindruck über die Vollständigkeit der Daten zu bekommen, sind in Abbildung 26 die Erfolgsquoten der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1 aufgeführt. Die gesamten Versuche waren sehr gut auszuwerten, da es keinen Versuch gab, bei dem weniger als 70 % der Daten ausgewertet werden konnten. Von den Messungen wurden von der Kontrolle  $90 \pm 3,58$  %, bei NaCl Gabe  $92 \pm 2,04$  %, bei 0,625 mg/70 kg Droperidol  $94 \pm 1,99$  %, bei 1,25 mg/70 kg Droperidol  $93 \pm 2,78$  %, bei 2,5 mg/70 kg Droperidol  $91 \pm 2,40$  % und bei 175 mg/70 kg Droperidol  $94 \pm 2,24$  % erfolgreich ausgewertet.

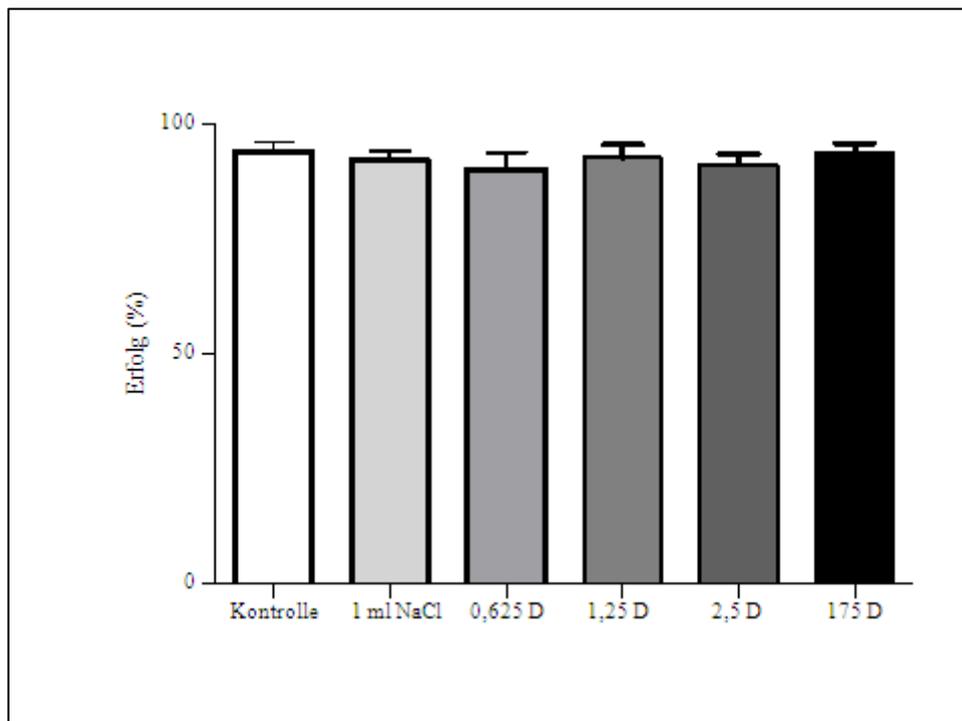


Abbildung 26: Erfolg der Auswertung der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1  
Mittlere Erfolgsquote der 66 Auswertungen ( $\dot{a}$  10 min) von den Versuchsabschnitten Kontrolle, 1 ml NaCl, 0,625 D, 1,25 D, 2,5 D, sowie 175 D von 11 Tieren.

#### 4.4.3 EKG-Parameter der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1

Im Folgenden wird die Auswirkung der Applikation verschiedener Droperidolkonzentrationen unter 3%iger Sevoflurannarkose beschrieben (s. Tabelle 14 und Abbildung 27).

Das Herzfrequenzspektrum umfasste  $190\text{-}275\text{ min}^{-1}$  zum Zeitpunkt der Kontrolle und nach Injektion von 1 ml NaCl. Nach Applikation von Droperidol traten Herzfrequenzen zwischen  $154\text{ min}^{-1}$  und  $267\text{ min}^{-1}$  auf. Statistisch signifikant weicht die Herzfrequenz lediglich nach Gabe von  $175\text{ mg}/70\text{ kg}$  Droperidol um  $-32 \pm 5,02\text{ min}^{-1}$  von der Ausgangsfrequenz ab.

Bei der Kontrolle und nach Gabe von NaCl reicht die PQ-Zeit von 42-66 ms. Nach dem Droperidol verabreicht wurde reichte die PQ-Zeit von 43-66 ms. Die Herzfrequenzen nach Gabe von  $0,625\text{ mg}/70\text{ kg}$  bis  $175\text{ mg}/70\text{ kg}$  Droperidol unterschieden sich nicht vom Kontrollwert.

Die QRS-Zeiten lagen bei der Kontrolle und nach Gabe von NaCl zwischen 15 und 48 ms. Nach Gabe von Droperidol lagen die QRS-Zeiten zwischen 14 ms und 50 ms. Die QRS-Zeit veränderte sich während des Versuches nicht signifikant.

Die QT-Zeit wird hier nicht weiter beschrieben, da sie sich bis zur Gabe von  $175\text{ mg}/70\text{ kg}$  Droperidol wenig von der QTc-Zeit unterscheidet und bei der Gabe von dieser Dosis das Absinken der Herzfrequenz korrigiert werden muss.

Die minimale QTc-Zeit während der Kontrollmessung und der Messung nach NaCl-Gabe war 142 ms und die maximale QTc-Zeit betrug 163 ms. Unter Droperidol war die kürzeste QTc-Zeit 140 ms und die längste 192 ms. Die QTc-Zeit veränderte sich abgesehen von einer Verlängerung um  $17 \pm 4,20\text{ ms}$  bei  $175\text{ mg}/70\text{ kg}$  Droperidol nicht.

Die TDR blieb während der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1 stabil.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keine der EKG-Parameter durch Droperidol in antiemetischer Dosierung beeinflusst wird. Erst in neuroleptanalgetischer Dosierung kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz und zu einer Verlängerung der QTc-Zeit.

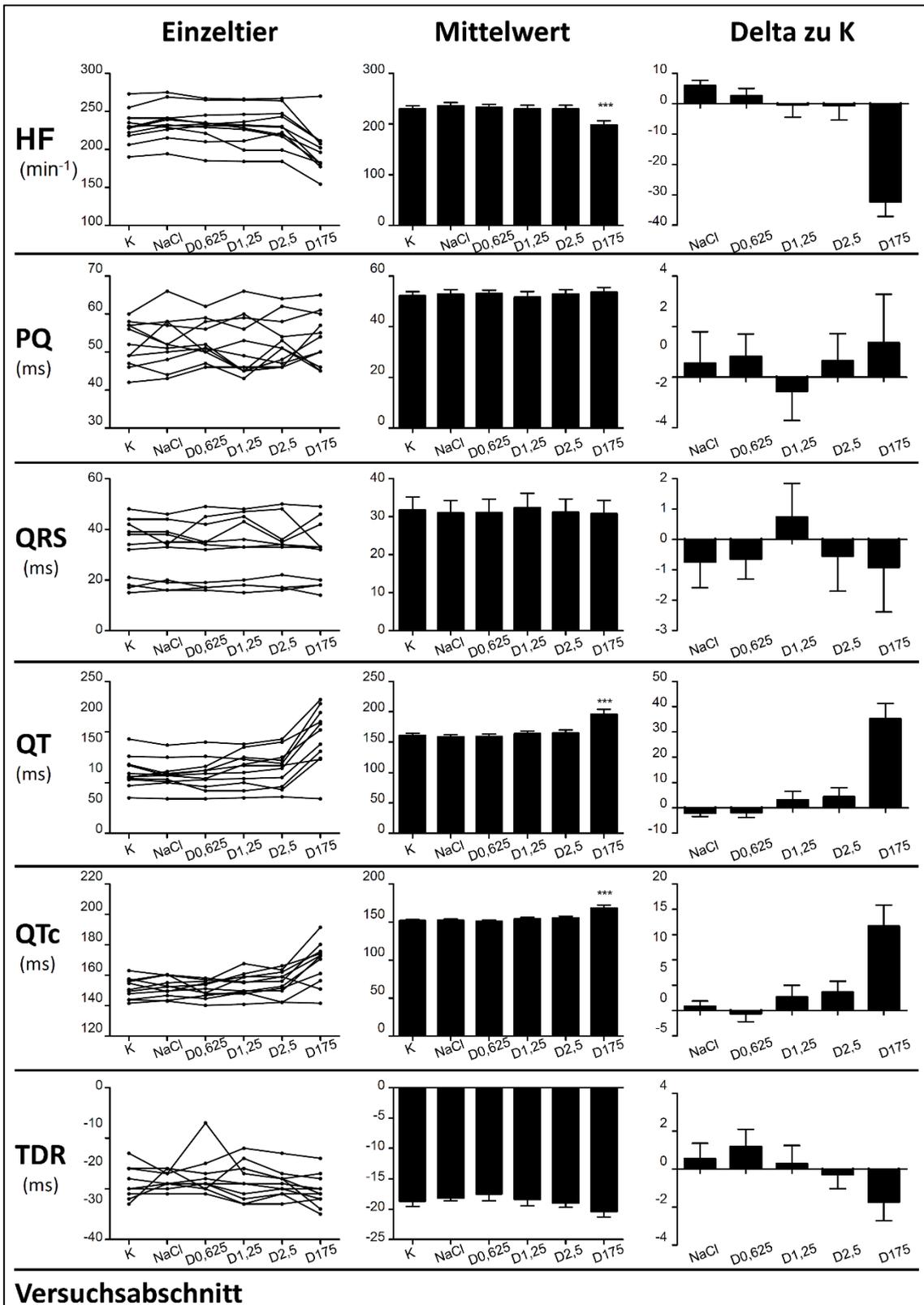


Abbildung 27: EKG-Parameter der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1  
 Dargestellt sind HF, PQ, QRS, QT und QTc als Einzeltierwerte, als Mittelwerte und als Delta (Differenz) zur Kontrollmessung (K). Statistisch signifikante Unterschiede zu prae sind durch \* ( $p \leq 0,05$ ), \*\* ( $p \leq 0,01$ ) und \*\*\* ( $p \leq 0,001$ ) im Balkendiagramm gekennzeichnet.

Tabelle 14: EKG-Parameter der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1

Versuchsabschnitt		Kontrolle	1 ml NaCl	0,625 D	1,25 D	2,5 D	175 D
HF	Mittelwert (ms)	230 ± 6,75	236 ± 6,75	232 ± 6,96	230 ± 7,55	229 ± 7,63	198 ± 8,94
	Signifikanz						
	1 ml NaCl vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.	p < 0,05
	0,625 D vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.	p < 0,05
	1,25 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.	p < 0,05
	2,5 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	-	p < 0,05
	175 D vs.	p < 0,05	-				
PQ	Mittelwert (ms)	52 ± 1,77	53 ± 2,03	53 ± 1,55	52 ± 2,33	53 ± 1,89	54 ± 2,07
	Signifikanz						
	1 ml NaCl vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	0,625 D vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.
	1,25 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.
	2,5 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.
	175 D vs.	n. s.	-				
QRS	Mittelwert (ms)	32 ± 3,59	31 ± 3,37	31 ± 3,62	32 ± 3,83	31 ± 3,58	31 ± 3,61
	Signifikanz						
	1 ml NaCl vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	0,625 D vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.
	1,25 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.
	2,5 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.
	175 D vs.	n. s.	-				
QT	Mittelwert (ms)	160 ± 4,65	158 ± 4,12	159 ± 4,73	163 ± 5,11	165 ± 5,53	195 ± 8,72
	Signifikanz						
	1 ml NaCl vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.	p < 0,05
	0,625 D vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.	p < 0,05
	1,25 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.	p < 0,05
	2,5 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	-	p < 0,05
	175 D vs.	p < 0,05	-				

Fortsetzung Tabelle 14: EKG-Parameter bez. der Versuchsschritte

Versuchsabschnitt		Kontrolle	1 ml NaCl	0,625 D	1,25 D	2,5 D	175 D
QTc	Mittelwert (ms)	151 ± 2,04	152 ± 1,94	151 ± 1,73	154 ± 2,26	155 ± 2,43	168 ± 4,30
	Signifikanz						
	1 ml NaCl vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.	p < 0,05
	0,625 D vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.	p < 0,05
	1,25 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.	p < 0,05
	2,5 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	-	p < 0,05
	175 D vs.	p < 0,05	-				
TDR	Mittelwert (ms)	-19 ± 0,93	-18 ± 0,53	-18 ± 1,16	-18 ± 1,11	-19 ± 0,79	-20 ± 0,95
	Signifikanz						
	1 ml NaCl vs.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	0,625 D vs.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.	n. s.
	1,25 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.	n. s.
	2,5 D vs.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	-	n. s.
	175 D vs.	n. s.	-				

Getestet wurden *repeated Measures One-Way-ANOVA* und *gepaarte Newman-Keuls*. Nicht signifikante Veränderungen der Parameter sind mit „n. s.“, signifikante Parameter mit „p < 0,05“ gekennzeichnet.

## 5 Diskussion

Die Diskussion ist entsprechend der drei Versuchsabschnitte, Normwerterhebung, LQT1-Induktion und Droperidol bei bestehendem LQT1 gegliedert. In den einzelnen Kapiteln werden die eigenen Ergebnisse diskutiert und im Anschluss mit der Literatur verglichen.

### 5.1 Normwerterhebung

In den folgenden Unterkapiteln soll vorerst auf das Aktivitätsverhalten und anschließend auf die einzelnen EKG-Parameter aus den Versuchen der Normwerterhebung eingegangen werden. Zuletzt wird die Korrektur der QT-Zeit diskutiert.

#### 5.1.1 Aktivitätsverhalten

Bei der Auswertung der lokomotorischen Aktivität der Meerschweinchen, welche je über 24 Stunden betrachtet wurde, fiel auf, dass die Meerschweinchen keinen typischen Tag-Nacht-Rhythmus aufwiesen. Ruhe- und Aktivitätsperioden traten zu ungefähr gleichen Anteilen alternierend auf, ohne dass ein spezifischer Rhythmus bestimmt werden konnte. Lediglich ein Anstieg der Aktivität zu Beginn der Dunkelperiode konnte festgestellt werden.

Das Vorhandensein eines Schlaf-Wach-Rhythmus des Meerschweinchens in Abhängigkeit von Tag und Nacht wird allgemein kontrovers diskutiert. Wie im vorliegenden Versuch sind die Schlafphasen als polyphasisch und fragmentiert beschrieben, ohne dass eine zirkadiane Rhythmik nachzuweisen ist (Hess *et al.* 2007; Ruppert *et al.* 2016; Tobler *et al.* 1993). In einer Studie der Universität von Tokio ist hingegen bei sechs von elf Tieren eine zirkadiane lokomotorische Aktivität nachgewiesen worden (Akita *et al.* 2001). Die Aktivitätssteigerung zu Beginn der Dunkelperiode ist vorbeschrieben, wobei zum Teil auch Aktivitätssteigerungen zu Beginn der Hell- und vor der Dunkelperiode beobachtet wurden (Akita *et al.* 2001; Kurumiya & Kawamura 1988; Ruppert *et al.* 2016; Tobler *et al.* 1993). Bei geringem Wissen über die beeinflussenden Faktoren zur Präsenz bzw. Abwesenheit eines zirkadianen Aktivitätsrhythmus wird von einem individuell variierenden Rhythmus ausgegangen.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit und der mehrheitlichen Ergebnisse vorheriger Studien kann davon ausgegangen werden, dass Meerschweinchen bezüglich ihres Aktivitätsverhaltens keinen Tag-Nacht-Rhythmus haben.

#### 5.1.2 EKG-Parameter der Normwerterhebungsversuche

Im folgenden Kapitel werden die einzelnen EKG-Parameter diskutiert. Eine vergleichende Übersicht der einzelnen Parameter mit bisher publizierten Arbeiten findet sich in Tabelle 15.

Table 15: Literaturvergleich der Normwerte des Meerschweinchen-EKGs

Arbeit	Eigene Arbeit	Brouillette et al. (2007)	Akita et al. (2001)	Shiotani et al. (2008)	Hess et al. (2007)	Yang et al. (2004)
HF (Schläge min <sup>-1</sup> )	249 ± 0,45 <sup>1</sup> 249 ± 0,29 <sup>2</sup> (151-414)	260* 288*	249 ± 12 244 ± 3	290* 247*	286*	288*
RR (ms)	248 ± 0,27 145-397	231 ± 10 208 ± 10	241* 246*	207 ± 16 243 ± 19	224 ± 7	208 ± 31
PQ (ms)	60 ± 0,5					
QRS (ms)	19 ± 0,03	31 ± 1 28 ± 1			19 ± 1	
QT (ms)	133 ± 0,12	147 ± 6 135 ± 7		113 ± 5 136 ± 9	122 ± 4	192 ± 20
Gewicht (g)	335 ± 6	701 ± 11 764 ± 16	500-800	400-500 850-100	376-596	ca. 500
Geschlecht	männlich	weiblich männlich	männlich	weiblich	männlich	männlich und weiblich
weitere Details	n = 13 6 Wochen kein Tag-Nacht-Rhythmus	n = 10 13-17 Wochen alt Kein Geschlechtsunterschied	n = 11 1. Gruppe kein Tag-Nacht-Rhythmus 2. Gruppe Tag-Nacht-Rhythmus Messung alle 5 min	1. Gruppe 6 Wochen alt 2. Gruppe 23 Monate alt 1 min Mittelwerte	n = 6 Mittelwerte aus 864 Datenpunkten	n = 6 unter Narkose mit Urethan 20%, 5 mL/kg

<sup>1</sup> Daten aus der 72 h Messung wurden pro Tier über 24 h ausgewertet, wobei einminuten Mittelwerte verwendet wurden. <sup>2</sup> Aus 72 h Messungen wurden jeweils 5 Minuten (2 \* 1 min bei niedriger, 1 \* 1 min bei mittlerer und 2 \* 1 min bei hoher Herzfrequenz) mithilfe von Schablonen ausgewertet. \*aus HF bzw. RR berechnet

Fortsetzung Tabelle 15: Literaturvergleich der Normwerte des Meerschweinchen-EKGs

Arbeit	Pratt <i>et al.</i> (1938)	Bartmann & Reinert (1952)	Beglinger <i>et al.</i> (1975)	Lukoschek & Thiesen (1954)	Richtarik <i>et al.</i> (1965)	Ruppert <i>et al.</i> (2016)
HF (Schläge min <sup>-1</sup> )	327 (232-400)	245 (168-345)	105 (74-146)	267 (160-340)	261 (214-311)	213± 16
RR (ms)	183*	245*	585,4 (436-973)	224*	229*	282*
PQ (ms)	36 (24-55)	59 (40-95)	107,7 (91-126)	51 (50-60)	55 (44-68)	68± 6
QRS (ms)	13 (8-21)	32 (20-45)	54,1 (44-126)	26 (20-40)	38 (33-46)	30± 5
QT (ms)	72	127 (100-170)	265 (218-310)	120 (110-140)	116 (106-144)	157± 10
Gewicht (g)		250-800	175	350-550	822-1055	937± 196
Geschlecht		männlich			weiblich	weiblich
Weitere Details	n = 57 Ableitung mit in Salzwasser getauchte Wollfäden Tiere an Metallstangen aufgehängt	n = 190 Ableitung in Rückenlage mit Nadelelektroden	n = 41 ruhig gestellt in Hängematte	n = 100 1200 EKGs a 2 Minuten	n = 37 Messung in kleinen Boxen ohne Bewegungsraum	n = 64 Messung an wachen Meerschweinchen Alter: 2-17 Monate kein Tag-Nacht-Rhythmus

### 5.1.2.1 Die Herzfrequenz

In diesem Kapitel soll vorerst eine Periodik der Herzfrequenz sowie ein Zusammenhang mit dem Aktivitätsverhalten diskutiert werden. Anschließend wird auf die Normwerte der Herzfrequenz eingegangen.

Parallel zur Erhebung der Aktivität über 24 Stunden, wurde die Herzfrequenz der Meerschweinchen, während sie sich in ihrer vertrauten Umgebung befanden, erfasst. Bezüglich der Herzfrequenz ließ sich ebenfalls kein bestimmter Einfluss der Hell- und Dunkelperioden nachweisen. Es zeigte sich wiederholt ein Anstieg der Herzfrequenz zu Beginn der Dunkelperiode bei gleichzeitigem Anstieg der lokomotorischen Aktivität. Durch die gleichzeitige Erhebung von lokomotorischer Aktivität und Herzfrequenz über 24 Stunden, ließ sich ein genereller Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Aktivität beobachten (s. Abbildung 9).

Durch zwei unterschiedliche Vorgehensweisen der Datenverarbeitung, zum einen die vom DSI<sup>®</sup> registrierte Herzfrequenz (24 h alle 5 Minuten für 1 Minute) und zum anderen die schablonengestützte Auswertung (5 Minuten je Normwerterhebungsversuch), liegen folglich auch zwei Referenzbereiche für die Herzfrequenz vor. Vor jeder Intervention (LQT1-Induktion bzw. Droperidolversuch bei bestehendem LQT1) wurden über 72 Stunden alle fünf Minuten je eine Minute die Aktivität sowie die Herzfrequenz der Tiere im wachen Zustand und ihrer vertrauten Umgebung erhoben. Von diesen Daten wurden je Tier über 24 Stunden, Mittelwerte aus den einminütigen Messungen erhoben, so dass insgesamt mit 3660 Schlägen ein Referenzspektrum von 170-340 min<sup>-1</sup> mit einem Mittelwert von 249 min<sup>-1</sup> zustande kam. In einem weiteren Schritt wurden aus den über 72 Stunden erfassten Daten jeweils fünf Minuten (2 \* 1 min niedrige Herzfrequenz, 1 \* 1 min mittlere Herzfrequenz, 2 \* 1 min hohe Herzfrequenz) mithilfe von Schablonen ausgewertet. Durch das frequenzorientierte Auswahlverfahren wurde versucht, eine aussagekräftige Datenbank über den gesamten Frequenzbereich zu schaffen. Da eine hohe Herzfrequenz, wie zuvor beschrieben, mit einem erhöhten Aufkommen an Bewegungsartefakten einhergeht, wurde dieser Frequenzbereich jeweils doppelt ausgewertet. Ebenso wurden die niedrigen Herzfrequenzen besonders ausgewertet, da dieser Bereich im perioperativen Bereich, z. B. durch den Einfluss von Narkotika, von besonderem Interesse ist. Mit 22822 ausgewerteten Schlägen konnte jedoch eine große Datenmenge erhoben werden, welche ebenfalls einen Mittelwert von 249 min<sup>-1</sup> beinhaltet, so dass durchaus von einer guten Repräsentativität auszugehen ist. Da diese Daten nicht über eine Minute gemittelt wurden, konnte ein größerer Frequenzbereich von 150-420 min<sup>-1</sup> erfasst werden.

Eine nocturne Variation der Herzfrequenz wurde in derselben Altersklasse wie in der vorliegenden Arbeit (6 Wochen) beobachtet, die jedoch in 23 Monaten alten Tieren nicht mehr nachgewiesen werden konnte (Shiotani *et al.* 2008). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass in der besagten Studie Mittelwerte über eine Stunde erhoben

wurden und daher kurzfristige Variationen der Herzfrequenz statistisch geglättet wurden.

Die ermittelten Normwerte stimmen im Literaturvergleich bezüglich der Herzfrequenz gut mit den Werten von Bartmann und Reinert (1952) und Akita (2001) überein (s. Tabelle 15). Zum größten Teil sind höhere Frequenzen Pratt (1996), Lukoschek und Thiesen (1954), Shiotani (2008), Hess (2007) beschrieben, was sicherlich in den zumeist verwendeten stressvolleren Untersuchungsmethoden begründet ist (s. Tabelle 15).

#### 5.1.2.2 Vorhoferregung und atrioventrikuläre Überleitungszeit (PQ-Zeit)

Die PQ-Zeiten weisen ein Spektrum zwischen 50-60 ms, mit einem Mittelwert von 60 ms auf. Ein spezifischer Zusammenhang (linear sowie nichtlinear) zwischen der Herzfrequenz und der PQ-Zeit konnte nicht ermittelt werden.

Zu den PQ-Zeiten in Meerschweinchen gibt es wenig Vergleichswerte in der Literatur, da oftmals bevorzugt die PR-Zeit bestimmt wurde. Von denen in Tabelle 15 aufgeführten Zeiten, weicht die PQ-Zeit von Pratt *et al.* (1996) am stärksten von den vorliegenden Ergebnissen, aber auch von den übrigen in der Literatur beschriebenen Werten ab. Die meisten vorherigen Arbeiten beschreiben Referenzen, welche in dem hier ermittelten Spektrum liegen. Ein Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und PQ-Zeit wäre in Analogie zum Menschen zu erwarten gewesen, ist jedoch beim Meerschweinchen nicht vorbeschrieben. Ein Zusammenhang könnte durch technische Probleme der PQ-Bestimmung übersehen worden sein, wobei bei der PQ-Bestimmung im Meerschweinchen keine großen Schwierigkeiten bestanden.

#### 5.1.2.3 Ventrikuläre Erregung (QRS-Zeit)

Die QRS-Zeit weist ein breites Spektrum von 10-40 ms auf, wobei sie im Mittel bei 19 ms lag. Es konnte weder ein linearer noch ein nichtlinearer Zusammenhang zwischen QRS-Zeit und der Herzfrequenz, wie auch zwischen der PQ-Zeit und der Herzfrequenz, nachgewiesen werden, so dass eine relevante Modulation durch das vegetative Nervensystem unwahrscheinlich ist.

Lediglich die QRS-Zeit von Pratt *et al.* (1996) weicht mit 13 ms etwas von den ansonsten beschriebenen Werten ab. Die QRS-Zeit entspricht mit 19 ms der QRS-Zeit von Hess *et al.* Im Vergleich zu weiteren Arbeiten ist die QRS-Zeit dieser Arbeit jedoch niedriger als die übrigen Mittelwerte, welche zwischen 25 und 55 ms variieren (s. Tabelle 15).

#### 5.1.2.4 Ventrikuläre Erregungsbildung und -rückbildung (QT-Zeit)

##### *QT<sub>peak</sub> versus QT<sub>end</sub>*

Um mögliche Vorteile durch die Bestimmung von QT<sub>peak</sub> versus QT<sub>end</sub> zu prüfen, wurden beide Zeiten zunächst ermittelt. Bei geringen Morphologievariationen der Kammerkomplexe und einer hiermit verbundenen hohen Trefferquote der Schablonen, lassen sich QT<sub>end</sub> und QT<sub>peak</sub> vergleichbar gut auswerten. QT<sub>peak</sub> weist lediglich eine stärkere Frequenzabhängigkeit als QT<sub>end</sub> auf.

Da die QT<sub>peak</sub>-Bestimmung keinen Vorteil bezüglich der Bestimmbarkeit, des Auswertungserfolgs oder der Aussagekraft bietet und die Bestimmung von QT<sub>end</sub> viel geläufiger ist, wurde im weiteren Verlauf im Gegensatz zur Arbeit von Hayes *et al.* (1994) vorwiegend auf die QT<sub>end</sub>-Auswertung eingegangen.

##### *QT<sub>end</sub>*

Es zeigte sich wie zu erwarten eine Abhängigkeit der QT<sub>end</sub>-Zeit (wie auch der QT<sub>peak</sub>-Zeit) zur Herzfrequenz, welche mittels einer linearen Regression von  $y_{\text{end}} = 0,4 + 34$  sehr gut dargestellt werden konnte. Es konnten bei einem Herzfrequenzspektrum von 150-420 min<sup>-1</sup> QT<sub>end</sub>-Zeiten von 80-200 ms registriert werden. Aufgrund des linearen Zusammenhangs zwischen der QT-Zeit und der Herzfrequenz ist eine Mittelwertbildung über verschiedene Herzfrequenzbereiche nicht von großer Bedeutung und soll daher mit einer QT<sub>end</sub>-Zeit von 130 ms nur pro forma erwähnt werden. Von weitaus größerer Relevanz ist jedoch, dass erfolgreich über einen großen Herzfrequenzbereich, welcher das gesamte physiologisch im Meerschweinchen vorkommende Spektrum erfasst, die entsprechenden QT-Zeiten ermittelt werden konnten.

Vergleichbare Daten zum Meerschweinchen sind in der bisherigen Literatur nicht aufgeführt (s. Tabelle 15). Im Literaturvergleich ist die QT-Zeit gut mit den Werten von Brouillette *et al.* (2007), Shiotani *et al.* (2008), Lukoschek und Thiesen (1954), Bartmann und Reinert (1952), Pratt *et al.* (1996) und Beglinger *et al.* (1975) zu vereinbaren. Dies zeigt sich aufgrund der Herzfrequenzabhängigkeit nicht in den in Tabelle 15 aufgeführten Mittelwerten, sondern vielmehr in Abbildung 28. In Abbildung 28 sind die in der Literatur aufgeführten Mittelwerte in Bezug zur Regressionsgerade aus den hier erhobenen QT- und RR-Zeiten aufgeführt

Gründe für die Differenzen der Daten im Vergleich sind sicherlich durch unterschiedliche Herzfrequenzbereiche zu erklären. Zudem wäre auch eine Variation der Parameter in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Tiere möglich. Im Menschen sind alters-, geschlechts- und ethnienpezifische Variationen v. a. bezüglich der RR- und QT-Zeit beschrieben (Loeckinger *et al.* 2003; Mangoni *et al.* 2003; Mason *et al.* 2007; Schwartz *et al.* 1982; Taneja *et al.* 2001). Eine ähnliche altersabhängige Entwicklung könnte auch im Meerschweinchen vorliegen. *In vitro* Versuche am

Papillarmuskel zeigten eine kürzere APD in jungen als in alten Tieren (Pucelik *et al.* 1984) und im *in vivo* Versuch konnte ein signifikant längere RR-Zeit und eine längere QTc-Zeit in 16-17 Wochen alten Tieren gegenüber 3-4 Wochen alten Tieren nachgewiesen werden (Mittelstadt *et al.* 2006). Ein damit einhergehendes erhöhtes Risiko für ein medikamenteninduziertes LQT konnte im isolierten Meerschweinchenherz nicht nachgewiesen werden (Mittelstadt *et al.* 2006). Die kontinuierliche Reifung des sympathischen Nervensystems und altersabhängige Veränderungen der postnatalen Zell-zu-Zell-Verbindung könnten jedoch zu einer entwicklungsbedingten erhöhten Vulnerabilität führen, welche nur in *in vivo* Versuchen zu sehen wäre (Cua *et al.* 1997; Liu *et al.* 1998; Peters *et al.* 1994). Altersabhängige Unterschiede bei der LQT-Induktion lassen sich daher nicht ausschließen. Eine geschlechtsspezifische QT-Zeit mit einem erhöhten Risiko zur Ausbildung von TdP konnte im Meerschweinchen nicht gezeigt werden (Brouillette *et al.* 2007). Richtarik *et al.* (1965) beschrieben, dass die EKG-Parameter der Meerschweinchen sehr zwischen den einzelnen Individuen variieren, wobei innerhalb eines Individuums die Werte recht konstant bleiben. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch diese Arbeit mit sechs Wochen alten männlichen Dunkin Hartley Meerschweinchen ein Datenspektrum an QT-Zeiten geschaffen werden konnte, welches in dieser Ausführlichkeit, Form und Aussagekraft zuvor nicht beschrieben wurde.

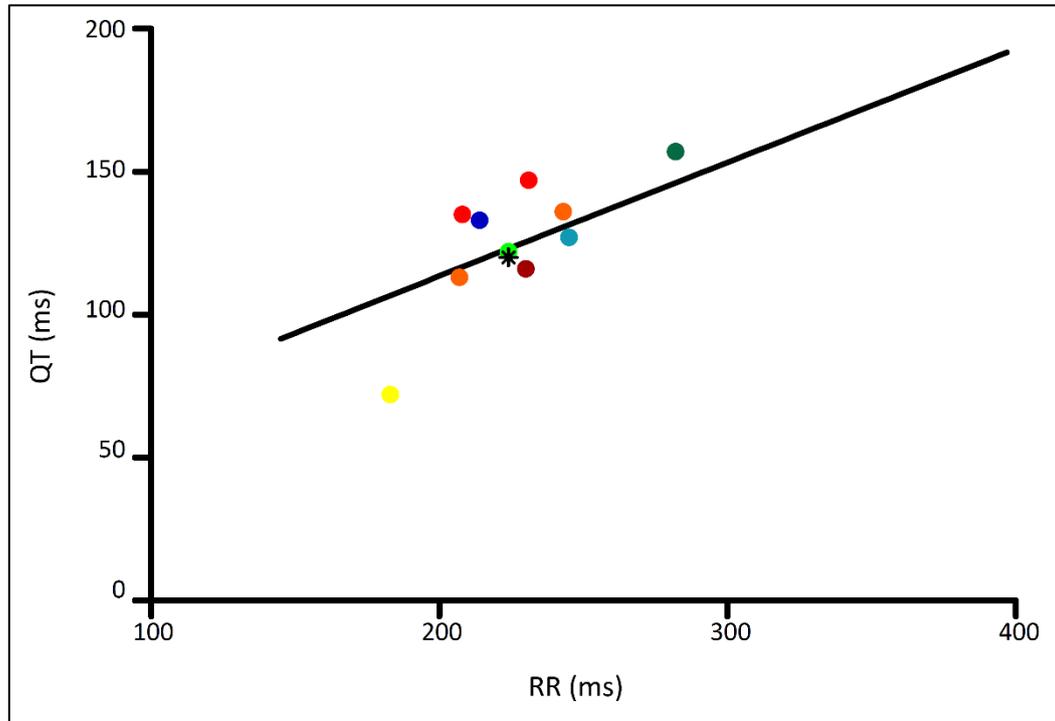


Abbildung 28: Vergleich der QT-Zeit aus den Normwerterhebungsversuchen mit der Literatur Vergleich der in dieser Arbeit ermittelten physiologischen QT-Zeiten (Regressionsgerade) — mit den QT-Zeiten aus der Literatur ● Brouillette et al. (2007) ● Shiotani et al. (2005) ● Hess et al. (2007) ● Pratt et al. (1996) ● Bartmann und Reinert (1952) \* Lukoschek und Thiesen (1954) ● Yang et al. (2004) ● Richtarik et al. (1965) ● Ruppert et al. (2016). Beglinger et al. (1975) wurde übersichtshalber nicht aufgeführt, liegt jedoch ebenfalls auf der Regressionsgeraden.

### 5.1.2.5 Transmurale Dispersion der Repolarisation

Die Differenz zwischen  $QT_{\text{peak}}$  und  $QT_{\text{end}}$  ergibt einen EKG-Index, der die transmurale Dispersion der Repolarisation reflektiert und als Prädiktor für Arrhythmien diskutiert wird (Antzelevitch & Oliva 2006; ARIZONA CERT Center for Education and Research on Therapeutics 2011; Carlsson 2006; Nakao *et al.* 2010).

Die Bestimmung der TDR im Meerschweinchen stellte sich als unproblematisch heraus. Das Normwertspektrum des TDR liegt im Meerschweinchen zwischen -50 bis -20 ms mit einem Mittelwert von -16 ms. Wie zu erwarten wurde eine statistisch signifikante lineare Herzfrequenzabhängigkeit der TDR-Zeit, bei fast konkordanter linearer Abhängigkeit von  $QT_{\text{peak}}$  und  $QT_{\text{end}}$ , nicht beobachtet.

Die TDR-Zeit als potentieller Risikofaktor für die Entstehung von TdP, ist im Meerschweinchen nicht vorbeschrieben und eine Berechnung dergleichen wurde bisher in diesem Modell nicht durchgeführt. Im Menschen ist die TDR als Indikator ebenfalls noch nicht vollständig analysiert, es wird jedoch ein erhöhtes Risiko zur Entstehung von TdP bei einer Zunahme von  $QT_{\text{peak}}-QT_{\text{end}}$  um 20-35 ms vermutet (Whyte *et al.* 2007). Da in dieser Arbeit Arrhythmien nicht im Fokus standen, sondern die Erhebung der Normwerte kann keine Aussage über eine kritische TDR-Zunahme im Meerschweinchen getroffen werden.

### 5.1.3 QT-Korrektur (QTc)

Da viele Substanzen nicht nur die QT-Zeit, sondern auch die Herzfrequenz beeinflussen und die QT-Zeit wie zuvor beschrieben auch im Meerschweinchen frequenzabhängig ist, ist es sinnvoll die QT-Zeiten, um eine QT-Verlängerung feststellen zu können, zu korrigieren.

Es wurde versucht eine Frequenzkorrektur mit herkömmlichen Korrekturformeln nach Bazett, Fridericia, Framingham und Van de Water zu erzielen. Die Korrektur mit den besagten Formeln war unzureichend. Zwar erbrachten die Korrekturen nach Bazett und Framingham, das relativ beste Ergebnis, jedoch erzielten beide Formeln mit einer Steigung von 0,2-0,3 keine zufriedenstellende Korrektur, da die Frequenzabhängigkeit nicht vollständig eliminiert werden konnte. Eine solch unzureichende Frequenzkorrektur kann schlecht als Grundlage für wissenschaftliche Arbeiten verwendet werden

Das Ergebnis ist in Anbetracht, dass diese Formeln für die Frequenzkorrektur beim Menschen entwickelt wurden, plausibel. Zum einen differieren die Herzfrequenzen vom Menschen ( $60-100 \text{ min}^{-1}$ ) stark von denen des Meerschweinchens ( $150-420 \text{ min}^{-1}$ ) und zum anderen besitzen Meerschweinchen eine kürzere QT-Zeit als der Mensch mit bis zu maximal 550 ms. Überdies ist davon auszugehen, dass der Mensch einen anderen Einfluss der Herzfrequenz auf die QT-Zeit hat (eine andere Steigung der Regression).

Aufgrund der unzureichenden bisher verwendeten QT-Korrekturformeln, musste eine dem Meerschweinchen adäquate Korrekturformel geschaffen werden. Dies gelang durch eine an das Meerschweinchen-EKG adaptierte lineare Korrekturformel (Guinea Pig specific Correction), welche mithilfe der Regressionsgeraden von  $QT_{\text{end}}$  und der mittleren RR-Zeit entwickelt werden konnte. Diese Formel erweist sich im direkten Vergleich zu den vorbeschriebenen Formeln als deutlich überlegen, da sie vollständig die Herzfrequenzabhängigkeit des QT-Intervalls korrigiert. Aufgrund der hohen Effektivität wurde in dieser Arbeit zur Bestimmung einer QT-Verlängerung die  $QT_{\text{CGPSC}}$ -Zeit verwendet. Bei einer Herzfrequenz zwischen  $150\text{-}420\text{ min}^{-1}$  traten  $QT_{\text{CGPSC}}$ -Zeiten zwischen  $60\text{-}170\text{ ms}$  mit einem Mittelwert von  $130\text{ ms}$  auf.

Eine Korrektur mit den herkömmlichen Formeln, wie Bazett, Framingham, Fridericia, Van de Water, Matsunaga und Kawataki wurden in früheren Arbeiten beim Meerschweinchen angewendet (Brouillette *et al.* 2007; De Clerck *et al.* 2002; Hamlin *et al.* 2003; Ruppert *et al.* 2016; Shiotani *et al.* 2008; Takahara *et al.* 2006; Yao *et al.* 2008).

Als bisher beste Korrektur im nicht narkotisierten und unbehandelten Meerschweinchen wurde in vorherigen Arbeiten die Bazett-Formel aufgeführt (Hamlin *et al.* 2003; Shiotani *et al.* 2008). Laut den Ergebnissen von Ruppert *et al.* (2016) wurde mit der Bazett-Formel ebenfalls eine zufriedenstellende Korrektur erzielt, besser geeignet sei jedoch eine Korrektur nach Sarma.

Als sinnvolle Korrekturverfahren am narkotisierten Meerschweinchen wurden Fridericias Berechnung und eine Korrektur durch atriales Pacing beschrieben (De Clerck *et al.* 2002; Fermini & Fossa 2003; Hamlin *et al.* 2003; Sakaguchi *et al.* 2009). In der Studie von Morissette *et al.* (2015), ebenfalls am narkotisiertem Meerschweinchen, zeigte sich bei Herzfrequenzen unter  $220\text{ min}^{-1}$  eine gute Korrektur mit der Formel nach Van de Water, bei höheren Herzfrequenzen jedoch mit der Formel nach Bazett. Des Weiteren überprüfte Takahara *et al.* (2005) die Formeln nach Van de Water, Matsunaga, Fridericia und Bazett während einer 1%igen Halothannarkose. Er kam zu dem Schluss, dass sich die Korrekturen im Meerschweinchen gleichermaßen eignen. Für die Entwicklung einer QT-Korrekturformel sollte jedoch ein nicht anästhesiertes Meerschweinchen als Grundlage dienen, da durch die Narkose sowohl die Herzfrequenz als auch möglicherweise die QT-Zeit beeinflusst werden und somit die Überprüfung einer QT-Korrekturformel zur Feststellung von QT-Verlängerungen nicht sinnvoll ist.

Zwar konnte in der vorliegenden Arbeit reproduziert werden, dass unter den herkömmlichen Korrekturformeln eine Korrektur nach Bazett wie auch nach Framingham den anderen Formeln überlegen ist, jedoch konnte eine wirkliche Effektivität der besagten Korrekturformeln nicht nachvollzogen werden. Aus diesem Grund wurde eine meerschweinchenspezifische Formel ( $QT_{\text{CGPSC}}$ ) zur optimalen

Korrektur entwickelt. Wie zuvor beschrieben, standen die Herzrhythmusstörungen und damit die Validitätsprüfung der TDR nicht im Fokus der Arbeit.

#### 5.1.4 EKG-Auswertungserfolg der Normwerterhebungsversuche

Eine EKG-Auswertung mittels manuell definierter Schablonen und halbautomatischer Analyse ist gut möglich. Auswertungen bei niedrigen und mittleren Herzfrequenzen konnten jeweils mit einer Erfolgsquote von etwa 80 % durchgeführt werden. Im hohen Herzfrequenzbereich traten vermehrt Bewegungsartefakte auf. Es konnte dennoch im Schnitt schließlich ca. 60 % des Auswertungszeitraums (je eine Minute) erfasst werden. Der Auswertungserfolg aller Messungen lag demnach bei  $73 \pm 1.91$  %. Demzufolge lassen sich für die Auswertung der EKG-Zeiten durch dieses Verfahren höchstzufriedenstellende Ergebnisse erzielen.

## 5.2 LQT1-Induktion

In den folgenden Kapiteln werden die LQT1-Induktionsversuche durch Iso- bzw. Sevofluran diskutiert. Vorab wird kurz auf den Auswertungsverfolg der zugrundeliegenden Versuche eingegangen. Anschließend werden jeweils die eigenen dosisabhängigen Ergebnisse zusammengefasst und anschließend mit der Literatur verglichen. Zuletzt wird ein Vergleich zwischen der LQT1-Induktion mit Isofluran und Sevofluran angestellt. Bei den LQT1-Induktionsversuchen handelt es sich um Vorher-Nachher-Experimente, so dass sich die Vergleiche und Veränderungen der EKG-Parameter ausschließlich auf die vor, während und nach den Versuchen erhobenen Werte beziehen.

### 5.2.1 EKG-Auswertungserfolg der LQT1-Induktionsversuche

Die Auswertungen waren in diesen Versuchsabschnitten aufgrund vermindert auftretender Bewegungsartefakte unter Narkose sehr erfolgreich.

### 5.2.2 LQT1-Induktionsversuch mit Isofluran

#### 5.2.2.1 Dosisabhängige EKG-Veränderungen durch Isofluran

Im Folgenden sind die dosisabhängigen Auswirkungen der Isoflurannarkose (1-3%) im Meerschweinchen-EKG beschrieben.

Bei der Einleitung mit 1%iger Narkose zeigte sich eine Abnahme der Herzfrequenz mit keinen weiteren signifikanten Veränderungen im weiteren Versuchsablauf. Die Abnahme der Herzfrequenz ist vermutlich durch die durch die Narkose verursachte Entspannung bedingt.

Die PQ-Zeit verkürzte sich ab einer 2%igen Isoflurannarkose wohingegen die QRS-Zeit sich verlängerte, beide Werte blieben im weiteren Verlauf stabil. Die Stabilität der PQ- und QRS-Zeit im Verlauf trotz Dosiserhöhung könnte durch Ionenkanalinteraktionen z. B. durch veränderte  $\text{Na}^+$ -Ströme erklärt werden.

Darüber hinaus verlängerte sich auch die QTc-Zeit unter Isofluran. Die größte Differenz der QTc-Zeit zu den Ausgangswerten trat bei 2 % mit einer Verlängerung von 29 ms auf, dies entspricht ungefähr einer Verlängerung um 22 %. Bei 3%iger Isoflurannarkose war die QTc-Zeit nach wie vor signifikant verlängert, jedoch signifikant kürzer als bei 2%iger Narkose. Möglicherweise ist dies durch weitere Ionenkanalblockaden zu erklären.

Einen Einfluss durch Isofluran auf die transmurale Dispersion der Repolarisation konnte nicht gefunden werden.

Postinterventionell glichen sich die Werte wieder den präinterventionellen an, so dass von einer vollständigen Reversibilität des medikamentösen Effektes auf alle Parameter ausgegangen werden kann.

Festzuhalten ist, dass Isofluran in klinisch relevanter Konzentration die QTc-Zeit verlängert.

#### 5.2.2.2 Literaturvergleich Isofluran

Zu den Auswirkungen von Isofluran auf die EKG-Parameter ist die Datenmenge überraschenderweise sehr gering wie sich in Tabelle 16 zeigt. Erschwerend für den Literaturvergleich kommen zu der mangelhaften Datenlage auch die uneinheitlichen Angaben der QT-Verlängerungen in absoluten bzw. prozentualen Werten, die Anwendung verschiedener Korrekturformeln und Unterschiede im experimentellen Design hinzu. Abgesehen davon ist ein intermodellärer Vergleich an sich nicht ohne weiteres möglich.

Im Folgenden soll dennoch auf vorbeschriebene Effekte von Isofluran auf die einzelnen EKG-Parameter eingegangen werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Abnahme der Herzfrequenz unter Isoflurannarkose beobachtet werden. Dies stimmt mit einer allgemein vorbeschriebenen Erniedrigung der Herzfrequenz unter volatilen Anästhetika überein (Debaene & Lienhart 1992; Kikura & Ikeda 1993; Kitahata *et al.* 1993).

Von besonderem Interesse für den Literaturvergleich dieser Arbeit sind vorbeschriebene QT-Verlängerungen.

Im Menschen konnte gleich wie im Meerschweinchen eine QT-Verlängerung, welche ebenfalls erst ab 2%iger Isoflurannarkose eintrat, beobachtet werden (s. Tabelle 16; Michaloudis *et al.* 1998). Es gibt jedoch keine Daten von der Isofluranwirkung bezüglich der QT-Zeit im Meerschweinchen und nur wenig zu der Wirkung in anderen *in vivo* Tiermodellen (s. Tabelle 16). Insbesondere gibt es aufgrund des geringen Anteils von  $I_{Ks}$  keine Vorversuche mit weiteren Nagetieren wie Maus oder Ratte. Der Effekt, dass sich unter Isofluran vorerst eine QT-Verlängerung mit anschließender Verkürzung bei höher Dosierung einstellt, stimmt mit *in vitro* Versuchen überein, bei denen sich die APD vorerst verlängert und sich bei höheren Konzentrationen wieder verkürzt (Suzuki *et al.* 2002). Dies deutet auf weitere hemmende bzw. unspezifische Effekte durch Isofluran hin.

Es gibt bisher auch kaum Arbeiten, die den Effekt von Isofluran auf die TDR beschreiben. Als einzige Referenz fand sich eine humane randomisierte Studie, in der es zu einer signifikanten Zunahme der TDR unter Isofluran in der dritten und zehnten Minute gekommen ist (Yildirim *et al.* 2004).

Tabelle 16: Literaturvergleich Isofluran

Isofluran im Meerschweinchen					
Dosis	Methode		Messung	Arbeit	
1 %	<i>in vivo</i> Modell		HF ( $193 \pm 16 \text{ min}^{-1}$ )	Larsen & Galletly (1999)	
2 %			HF ( $179 \pm 10 \text{ min}^{-1}$ )		
1,22 vol %			Blutdruck	Hursh <i>et al.</i> (1987)	
0,14 mM	Langendorf Perfusion		HF, atrioventrikuläre Überleitung, linksventrikulärer Druck, koronare Durchblutung, Sauerstoffzufuhr, myokardialer Sauerstoffverbrauch	Graf <i>et al.</i> (1995)	
0,27 mM					
0,51 mM					
0,3 mM	Patchclamp		$I_{K_s}$ -Hemmung	Suzuki <i>et al.</i> (2002)	
0,6 mM					
1,1 mM					
0,65 mM/ 1,2 mM	Patchclamp		Na, $\text{Ca}^{2+}$ -Ströme	Weight <i>et al.</i> (1997)	
Isofluran im Menschen					
Dosis	Korrektur	Kontrolle QT	Isofluran QT	signifikante Verlängerung?	Arbeit
1,04 mM	Bazett	$420 \pm 10 \text{ ms}$	$470 \pm 14 \text{ ms}$	✓	Schmeling <i>et al.</i> (1991)
2,5-3 %	$\text{QTc} = \text{QT}/(\text{R-R})^{1/2}$	425 ms	475 ms	✓	Michaloudis <i>et al.</i> (1998)
1 MAC	Bazett*	$416 \pm 35 \text{ ms}$	$455 \pm 34 \text{ ms}$	✓	Yildirim <i>et al.</i> (2004)
1 %	Bazett*			-	Karagöz <i>et al.</i> (2005)
Isofluran in Tiermodellen ( <i>in vivo</i> )					
Isofluran im Hasen					
Dosis	Korrektur	Kontrolle QT	Isofluran QT	signifikante Verlängerung?	Arbeit
2-3 %	art- und geschlechtsspezifisch	100 %	ca. 120 %	✓	Odening <i>et al.</i> (2008)

Dargestellt sind bisherige Arbeiten zu Isofluran bezüglich einer QT-Verlängerung bzw. einer Verlängerung der Repolarisation von Ventrikelmyozyten im Meerschweinchen, im Menschen und in weiteren Tiermodellen. \*Korrekturformel nicht bekannt. Aufgrund der großen Beliebtheit wird von der Bazett-Korrektur ausgegangen.

### 5.2.2.3 Anwendung verschiedener Definitionen statistisch signifikanter QT-Verlängerungen auf die LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran

Ein weiteres Problem beim Literaturvergleich und allgemein bei der Bewertung einer QT-Verlängerung stellt sich bei der Definition der biologischen Signifikanz. Derzeit gibt es keinen Konsens über eine Definition bezüglich einer relevant verlängerten QT-Zeit, zumal auch die biologische Relevanz schwer zu definieren ist. In der Literatur finden sich absolute, relative sowie statistisch definierte Grenzen. Im Folgenden Abschnitt sollen einige der bisher festgesetzten Signifikanzgrenzen auf die Daten der vorliegenden Arbeit angewendet werden. Wie in dieser Arbeit verwendete Testai *et al.* (2004) den Student-t-Test und setzte eine Signifikanz von  $p < 0,05$  voraus. Nach dieser Definition und den Daten dieser Arbeit führt eine 2- und 3 %ige Isoflurannarkose zu eine QTc-Verlängerung (s. Tabelle 17). Andere vorgeschlagene oder angewendete Schwellenwerte beziehen sich auf absolute bzw. relative QTc-Verlängerungen. Bei der Verwendung von 5 %, 6 ms und 5-10 ms Grenzen läge definitionsgemäß sogar eine Verlängerung bei 1%iger Narkose vor. Die in den übrigen Arbeiten vorkommenden Grenzen von 10 %, 15 % und 8-10 ms hingegen zeigen ebenfalls erst eine QTc-Verlängerung bei 2 % Isofluran. Die relativen und absoluten Differenzen beziehen sich auf die präinterventionelle Kontrolle ( $133 \pm 1,23$ ). Die Definitionen von Testai *et al.* (2004), Yao *et al.* (2008), Shiotani *et al.* (2005) und Hess *et al.* (2007) basieren auf Arbeiten mit einem Meerschweinchenmodell, wohingegen sich die Grenzwerte von Surawicz und Knoebel (1984), Haverkamp *et al.* (2002) und Fermini und Fossa (2003) ursprünglich auf die humane QT-Verlängerung beziehen. Weitere für den Menschen geläufige Schwellen beziehen sich auf Werte  $> 500$  ms bzw. eine Zunahme von  $> 60$  ms, beide sind offensichtlich nicht für das Meerschweinchen anwendbar (Al-Khatib *et al.* 2003; Haverkamp *et al.* 2000; Shah 2002a). Es führten jedoch Verlängerungen von 5-10 ms dazu, dass Medikamente vom Markt genommen wurden (Khongphatthanayothin *et al.* 1998; Pratt *et al.* 1996). Letztendlich lässt sich über eine QTc-Verlängerung in dieser Arbeit unter 1%iger Narkose je nach Definition diskutieren, wohingegen eine QTc-Verlängerung ab einer Isoflurannarkose von 2 % auf alle Definitionen (s. Tabelle 17) zutrifft.

Tabelle 17: Anwendung der Definitionen einer QT-Verlängerung auf die Ergebnisse der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran

Definition	1 %	2 %	3 %	Arbeit
	141 ± 3,2 ms, 6 %, 7 ms	163 ± 3,0 ms, 23 %, 29 ms	150 ± 3,70 ms 13 %, 16 ms	Werte der vorliegenden Arbeit*
P < 0,05	-	✓	✓	Testai <i>et al.</i> (2004)
5 %	✓	✓	✓	Yao <i>et al.</i> (2008)
10 %	-	✓	✓	Shiotani <i>et al.</i> (2005)
15 %	-	✓	✓	Surawicz <i>et al.</i> (1984)
6 ms	✓	✓	✓	Haverkamp <i>et al.</i> (2002)
5-10 ms	✓	✓	✓	Fermini & Fossa (2003)
8-10 ms	-	✓	✓	Hess <i>et al.</i> (2007)

In der Tabelle sind verschiedene Definitionen aufgeführt, ab wann von einer QT-Verlängerung auszugehen ist. \*Bezug genommen wird auf die präinterventionellen Mittelwerte.

### 5.2.3 LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran

#### 5.2.3.1 Dosisabhängige EKG-Veränderungen durch Sevofluran

Auch durch die Sevoflurannarkose ließen sich signifikante Auswirkungen auf die Parameter des Meerschweinchen-EKGs nachweisen. Die Herzfrequenz sank ab einer 2%igen Narkosetiefe und nochmals bei 3%iger Narkose. Postinterventionell stieg die Herzfrequenz zwar wieder an, war jedoch nach wie vor signifikant niedriger als die präinterventionellen Frequenzen. Dies könnte, neben einem Medikamentenüberhang, auch mit dem Erregungszustand der Tiere vor Beginn des Versuches zusammenhängen. Die PQ- und QRS-Zeiten veränderten sich in Bezug auf die präinterventionellen Werte während des ganzen Versuches nicht. Eine QTc-Verlängerung trat ab 1%iger Sevoflurannarkose, mit einer weiteren signifikanten Verlängerung bei 2%iger Narkose auf. Die stärkste QTc-Verlängerung im Vergleich zu den präinterventionellen Werten trat bei 3%igen Sevoflurannarkose mit 28 ms auf. Dies entspricht ungefähr einer Verlängerung von 21 %. Die transmurale Dispersion der Repolarisation war unter Sevofluran sehr stabil und unbeeinflusst. Da sich die EKG-Parameter postinterventionell weitestgehend wieder erholt hatten, ist von einer guten Reversibilität der Sevoflurannarkose auszugehen.

Folglich ist durch Sevofluran ebenfalls eine medikamenteninduzierte QTc-Verlängerung im Meerschweinchen möglich.

#### 5.2.3.2 Literaturvergleich Sevofluran

Zu LQT1-Induktionsversuchen mit Sevofluran allgemein, wie auch auf das Meerschweinchen bezogen, gibt es weitaus mehr Literatur als zu den Versuchen mit Isofluran. Die Meerschweinchenversuche belaufen sich jedoch bis auf die Arbeit von Yamada *et al.* (2003) auf *in vitro* Versuche. In der Arbeit von Yamada *et al.* (2003) ist ebenfalls eine dosisabhängige QTc-Verlängerung aufgetreten, wobei jedoch eine signifikante ( $p < 0,05$ ) QTc-Verlängerung erst bei 2%iger Sevoflurannarkose beschrieben wurde. Diese Differenz zu der sofortigen QTc-Verlängerung ab 1%iger Narkose, die auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt wurde, könnte durch den Gebrauch unterschiedlicher Korrekturformeln bedingt sein. Eine weitere Erklärung könnten die von Yamada *et al.* (2003) verwendeten jüngeren Versuchstiere darstellen, da beim Menschen ein erhöhtes Alter mit einem erhöhten Risiko für ein erworbenes LQT einhergeht. Darüber hinaus ist ein größerer Zuwachs der QTc-Zeit bei gleicher Medikation in älteren Patienten gegenüber Jüngeren beschrieben (Nakao *et al.* 2010). Im Meerschweinchen hingegen ist eine ausgeprägte QTc-Zunahme bei 4 % Sevofluran in den jüngeren Tieren aufgetreten (Yamada *et al.* 2003).

Bezüglich der maximalen Verlängerung bei 3%iger Narkose lassen sich Parallelen zu *in vitro* Versuchen ziehen bei denen ab einer gewissen Gabe Sevofluran eine weitere APD-Zunahme durch eine zusätzliche  $Ca^{2+}$ -Hemmung verhindert wird (Kang *et al.* 2007).

In vorherigen Versuchen im Meerschweinchen wurde ebenfalls eine Reversibilität der QTc-Verlängerung 10 min nach Ausleitung beobachtet (Yamada *et al.* 2003). Zudem wurde ein Plateau der QTc-Zeit 5 min nach Narkosebeginn beobachtet. In diesem Sinne müsste eine Messung nach 10-minütiger Narkoseanreicherung suffizient sein um eine signifikante QTc-Verlängerung der jeweiligen Narkosetiefe zu erfassen.

Die Ergebnisse zeigen gleichfalls eine Konkordanz zu den Auswirkungen von Sevofluran auf den Menschen. Wie im Menschen kam es unter Sevoflurannarkose zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz (Kleinsasser *et al.* 2001).

Im Menschen ist in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen eine QTc-Verlängerung unter Sevofluran beschrieben worden. Obwohl Karagoz *et al.* (2005) und Aypar *et al.* (2007) bei 2%iger Sevoflurannarkose keine signifikante QTc-Verlängerung, Hanci *et al.* (2010) lediglich in einzelnen Fällen und Nakao *et al.* (2010) nur in älteren Menschen beobachteten, ist aufgrund der übrigen Daten von einer QTc-Verlängerung im Menschen ab 1%iger Narkose auszugehen (s. Tabelle 18).

Sevofluran führte in den geprüften Dosierungen nicht zu einer Verlängerung der TDR. Diese Ergebnisse stimmen mit vorherigen Arbeiten am Menschen überein. Sevofluran führt im Menschen nicht zu einer vermehrten Dispersion, da das Narkotikum zu einer vermutlich vergleichbaren Repolarisationshemmung der M-Zellen und der Zellen im Epi-, sowie Endokard zu führen scheint (Kim *et al.* 2009; Whyte *et al.* 2005; Whyte *et al.* 2007). Dies könnte eine Erklärung für die geringe Inzidenz von Arrhythmien im herzgesunden Menschen trotz sevofluraninduzierter QT-Verlängerung sein. In der Studie von Yildirim *et al.* (2004) ist es jedoch im Mensch zu einer Verlängerung der TDR unter Sevofluran gekommen.

Tabelle 18: Literaturvergleich Sevofluran

Sevofluran im Meerschweinchen ( <i>in vivo</i> Modell)					
Dosis	Korrektur	Verlängerung		Arbeit	
1 %	Bazett	107,5 ± 25,2 %		Yamada <i>et al.</i> (2006)	
2 %	Bazett	113 ± 2,7 %			
4 %	Bazett	121,2 ± 3,5 %			
Sevofluran im Meerschweinchen ( <i>in vitro</i> Modell)					
Dosis	Methode	Messung		Arbeit	
0,16 mM	Langendorf Perfusion	HF, atrioventrikuläre Überleitung, linksventrikulärer Druck, koronare Durchblutung, Sauerstoffzufuhr, myokardialer Sauerstoffverbrauch		Graf <i>et al.</i> (1995)	
0,27 mM					
0,53 mM					
0,65 mM	Patchclamp	IKs-Hemmung, APD □		Shibata <i>et al.</i> (2004)	
500 µmol/L	Patchclamp	IKs-Hemmung		Chae <i>et al.</i> (2007), Kang <i>et al.</i> (2006), Park <i>et al.</i> (1996), Schwoerer <i>et al.</i> (2010), Yamada <i>et al.</i> (2003)	
0,65 mM/ 1,2 mM	Patchclamp	Na, Ca <sup>2+</sup> -Ströme		Weigt <i>et al.</i> (1997)	
Sevofluran im Menschen (Studien)					
Dosis	Korrektur	Kontrolle (ms)	Sevofluran QT (ms)	Signifikant?	Arbeit
1-1,5 %				✓	Sen <i>et al.</i> (2004)
1,5-2,5 %	Bazett	434 ± 28	461 ± 37	✓	Nakao <i>et al.</i> (2010)
1 MAC	nicht bekannt	413 ± 19	444 ± 29	✓	Yildirim <i>et al.</i> (2004)
1 MAC	Bazett	417 ± 18	453 ± 19	✓	Whyte <i>et al.</i> (2007)
1,25 MAC	Bazett	407 ± 16	454 ± 17	✓	
1,5 MAC	Bazett	420 ± 22	448 ± 26	✓	
2 %	Bazett	410 ± 4	473 ± 19	✓	Loeckinger <i>et al.</i> (2003)
2 %	Keine	250 ± 23	301 ± 19		
2 %	Keine	330,7	334,4	✓	Kim <i>et al.</i> (2009)
	Bazett	406,2	428,2		
2,5 %	Keine	370 ± 8	411 ± 7	✓	Kleinsasser <i>et al.</i> (2000)
	Bazett	409 ± 4	435 ± 5		
2,5 %	Keine	375	405	✓	Kleinsasser <i>et al.</i> (2001)
	Bazett	404	446		
2-3 %	Bazett	351	480	✓	Ornek <i>et al.</i> (2010)

Fortsetzung Tabelle 18: Literaturvergleich Sevofluran

Sevofluran im Menschen (Studien)					
Dosis	Korrektur	Kontrolle (ms)	Sevofluran QT (ms)	Signifikant?	Arbeit
3 %	Bazett	406,72 ± 21,53	425,50 ± 25,64	✓	Hanci <i>et al.</i> (2010)
3 %	Bazett	413	449	✓	Whyte <i>et al.</i> (2005)
1-8 %	Fridericia	352 ± 15	398 ± 18	✓	Han <i>et al.</i> (2010)
8 % + 50 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	Bazett	350	380		Ornek <i>et al.</i> (2010)
	Keine Bazett	250 ± 23 409 ± 20	301 ± 19 473 ± 19	✓	Maier <i>et al.</i> (2002)
	Bazett*	434 ± 5	459 ± 6	✓	Kuenszberg <i>et al.</i> (2000)
2 %	Bazett*	413 ± 24	428 ± 37	-	Aypar <i>et al.</i> (2007)
	Keine Bazett			✓	Paventi <i>et al.</i> (2001)
Sevofluran im Menschen (Fallberichte)					
Dosis	Korrektur	Kontrolle	Sevofluran QT (ms)	Signifikant?	Arbeit
			737	✓	Rodriguez-Borregan <i>et al.</i> (2009)
				✓	Thiruvankatarajan <i>et al.</i> (2010)
2 %					Abe <i>et al.</i> (1998)
1,2-1,8 %	Bazett	396	467	✓	Gallagher <i>et al.</i> (1998)

Dargestellt sind bisherige Arbeiten zu Sevofluran bezüglich einer QT-Verlängerung einer Verlängerung der Repolarisation von Ventrikelmiozyten im Meerschweinchen in vitro und in vivo sowie im Menschen. \*Korrekturformel nicht bekannt. Aufgrund der großen Beliebtheit gehen wir von der Bazett-Korrektur aus.

### 5.2.3.3 Anwendung verschiedener Definitionen statistisch signifikanter QT-Verlängerungen auf die LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran

Eine signifikante QTc-Verlängerung bei 1-4 %iger Sevoflurannarkose lag nicht nur nach den Definitionen dieser Arbeit ( $p < 0,05$ ) vor, sondern auch, bis auf die Definition von Surawicz und Knoebel (1984), nach allen weiteren in Tabelle 19 beschriebenen Arbeiten. Bei einem ungefähren QTc-Zuwachs von 10 % bei 1%iger Narkose wird die 15 %-Grenze von Surawicz und Knoebel (1984) nicht überschritten und wäre somit nicht signifikant. Daher kann davon ausgegangen werden, dass eine 1-4 %iger Sevoflurannarkose zu einer QTc-Verlängerung führt.

Tabelle 19: Anwendung der Definitionen einer QT-Verlängerung an den LQT1-Induktionsversuchen mit Sevofluran

Definition	1 %	2 %	3 %	4 %	Arbeit
	146 ± 1,50 11%, 13ms	153 ± 2,11 15%, 21ms*	161 ± 2,07 22%, 28ms*	155 ± 3,82 19 %, 22 ms*	Werte der vorliegenden Arbeit*
P < 0,05	✓	✓	✓	✓	Testai <i>et al.</i> (2004)
5 %	✓	✓	✓	✓	Yao <i>et al.</i> (2008)
10 %	✓	✓	✓	✓	Shiotani <i>et al.</i> (2005)
15 %	-	✓	✓	✓	Surawicz & Knoebel (1984)
6 ms	✓	✓	✓	✓	Haverkamp <i>et al.</i> (2002)
5-10 ms	✓	✓	✓	✓	Fermini & Fossa (2003)
8-10 ms	✓	✓	✓	✓	Hess <i>et al.</i> (2007)

In der Tabelle sind verschiedene Definitionen aufgeführt, ab wann von einer QT-Verlängerung auszugehen ist. \*Bezug genommen wird auf die präinterventionellen Mittelwerte.

#### 5.2.4 Unterschiede der Auswirkung von Isofluran und Sevofluran auf das Meerschweinchen-EKG

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse aus den LQT1-Induktionsversuchen mit Iso- und Sevofluran gegenübergestellt werden.

Betrachtet man die dosisabhängige Veränderung der Herzfrequenz beider Substanzen im Vergleich, so scheint Isofluran auf den ersten Blick einen stärkeren Einfluss auf die Herzfrequenz auszuüben, da sie bei 1%iger Isoflurannarkose, nicht aber unter 1%iger Sevoflurannarkose abfällt. Jedoch steigt die Herzfrequenz unter tieferer Isoflurannarkose wieder an, wobei sie ab einer 2%igen Narkose durch Sevofluran stetig abfällt. Unter Sevoflurannarkose ist der stärkste Herzfrequenzabfall mit ca. 60 Schlägen  $\text{min}^{-1}$  unter 3-4 %iger Narkose vorgekommen, wohingegen unter 1%iger Isoflurannarkose ein maximaler Abfall von 45 Schläge  $\text{min}^{-1}$  beobachtet wurde. Die in den LQT1-Induktionsversuchen aufgetretenen Herzfrequenzen lagen innerhalb des Referenzspektrums der zuvor erhobenen Normwerte.

Die PQ- und QRS-Zeiten sind wie oben beschrieben nicht durch Sevofluran beeinflusst worden, jedoch führte Isofluran zu einer PQ-Verlängerung und QRS-Verkürzung.

Beide Substanzen führten zu einer Verlängerung der QTc-Zeit von max. 30 ms bei 2%iger Isoflurannarkose bzw. 3%iger Sevoflurannarkose. Bei beiden Substanzen wurde das QTc dosisabhängig verändert, beginnend mit einer Verlängerung mit anschließendem Plateau. Bei Isofluran trat zusätzlich bei weiterer Erhöhung der Dosis eine geringe QTc-Verkürzung auf. Im Gegensatz zur Isoflurannarkose trat unter Sevofluran schon bei 1%iger Narkose eine QTc-Verlängerung auf.

Die transmurale Dispersion der Repolarisation wurde weder durch Iso- noch durch Sevofluran beeinflusst.

Im direkten Vergleich der Wirkung von Iso- und Sevofluran ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der unterschiedlichen MAC-Werte bei der Interpretation im *in vivo* Modell die Äquipotenz der jeweiligen Substanzen hinzugezogen werden muss. Der MAC-Wert von Isofluran im Meerschweinchen liegt bei 1,15%, der MAC-Werte von Sevofluran im Meerschweinchen ist bisher nicht bekannt, so dass eine Orientierung an den MAC-Wert im Menschen erfolgte (1,8 %; Nickalls & Mapleson 2003; Seifen *et al.* 1989). Zum Vergleich der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse über die Unterschiede zwischen Iso- und Sevofluran gibt es nur unzureichend Literatur. In *in vitro* Versuchen im Meerschweinchen konnte kein abweichender Effekt auf die Herzfrequenz beobachtet werden (Graf *et al.* 1995). Äquivalente Dosen der beiden volatilen Anästhetika führten zu vergleichbaren konzentrationsabhängigen negativ inotrop, chronotrop, metabolischen und vasodilatatorischen Effekten (Graf *et al.* 1995). Entsprechend der vorliegenden *in vivo* Versuche trat eine signifikant höhere  $I_{Ks}$ -Hemmung durch Isofluran in *in vitro* Versuchen bei Ratten auf (Chen *et al.* 2002). Es zeigte sich hier jedoch bei gleicher

äquieffektiver Potenz, eine schnellere Hemmung der  $I_{Ks}$ -Deaktivierung durch Isofluran und nicht durch Sevofluran.

Im Menschen wurde eine stabilere Herzfrequenz während der Sevoflurannarkose beschrieben (Ebert *et al.* 1995; Karagoz *et al.* 2005). Ein signifikanter Unterschied im Menschen bezüglich einer QTc-Verlängerung oder einer Verlängerung der transmuralen Dispersion der Repolarisation unter Sevo- bzw. Isofluran wurde nicht beobachtet, wobei Isofluran tendenziell jeweils zu einer ausgeprägteren Verlängerung führte (Yildirim *et al.* 2004).

Im Vergleich zu vorherigen LQT-Induktionen im Meerschweinchen durch  $I_{Ks}$ -Blocker zeigt sich eine gleichbedeutende QT-Verlängerung. Durch Isoflurannarkose (2% und 3%ig) konnten QT-Verlängerungen von ca. +30 ms und mit 1%iger Halothannarkose sowie zusätzlicher Gabe von Chromanol 293B (1 mg/kg) QT-Verlängerungen von ca. +30-35 ms induziert werden (s. Tabelle 20). Ein exakter Vergleich ist aufgrund von unterschiedlichen bzw. nicht vorhandenen QT-Korrekturen nicht möglich.

Tabelle 20:  $I_{Ks}$ -Blocker im Meerschweinchen (in vivo Modell)

Substanz	Korrektur	Kontrolle	QT	Verlängerung	Arbeit
Halothan 1 % + Chromanol 293B 0,1 mg/kg	Keine			14 ± 7 ms	Takahara <i>et al.</i> (2005; 2006)
Halothan 1 % + Chromanol 293B 1 mg/kg	Keine			33 ± 8 ms	
Halothan 1 % + Chromanol 293B 1 mg/kg	Keine Van de Water			35 ms 31 ms	
Urethan 20 % 5 ml/kg+ Chromanol 293 B 1 mg/kg	Keine Bazett	129 ± 20 ms 9 ± 1 ms	142 ± 18 ms 10 ± 1 ms	13 ms 1 ms	Yang <i>et al.</i> (2004)
Sevofluran 1 %	Bazett			7,5 ± 25,2 %	Yamada <i>et al.</i> (2003; 2006)
Sevofluran 2 %	Bazett			13 ± 2,7 %	
Sevofluran 4 %	Bazett			21,2 ± 3,5 %	

Weitere Arbeiten zu QT-Zeit verlängernden  $I_{Ks}$ -Blockern im Meerschweinchen.

Trotz der vom Ausmaß vergleichbaren LQT1-Induktion durch Iso- und Sevofluran bei stabilerer Herzfrequenz unter Isofluran, wurden die Droperidolversuche bei bestehendem LQT1 aus folgenden Gründen mit Sevofluran durchgeführt. In den vorliegenden Versuchen fiel auf, dass unter Isofluran eine vermehrte Speichelsekretion gelegentlich zu Atemschwierigkeiten führte. Eine ausgeprägtere Speichelproduktion durch Isofluran im Meerschweinchen ist vorbeschrieben (Hoar 1969; Watson & McLeod 1978). Neben der besseren Verträglichkeit zeigte Sevofluran eine zuverlässigere QT-Induktion. Zudem wurden im Meerschweinchen bezüglich Sevofluran bereits LQT-Versuche durchgeführt. Darüber hinaus jedoch hat Sevofluran in Deutschland für den Menschen eine höhere Relevanz, da es weitaus häufiger eingesetzt wird als Isofluran (665.250 ml vs. 82.250 ml Verbrauch im Universitätsklinikum Eppendorf 2013).

## 5.3 Droperidol bei bestehendem LQT1

In dieser Versuchsreihe wurde getestet, ob eine kombinierte Medikamentengabe eine additiven QTc-Verlängerung bewirkt. Hierzu wurden bei bestehendem LQT1 (induziert durch 3%iger Sevoflurannarkose) ansteigende Dosen Droperidol verabreicht. Zu Beginn wird auf die eigenen Ergebnisse eingegangen, welche anschließend mit Ergebnissen in der Literatur für Droperidolwirkungen bzw. additiven LQT-Effekten durch kombinierte Medikamentengaben verglichen werden.

### 5.3.1 Dosisabhängige EKG-Veränderungen durch Droperidol

Bei kombinierter Gabe von 3%iger Sevoflurannarkose sowie Droperidol (0,625 mg/70 kg bis 175 mg/70 kg) zeigten sich folgende EKG-Veränderungen. Es fällt auf, dass bei den Kontrollwerten mit 3%iger Sevoflurannarkose die Herzfrequenz um 30 Schläge  $\text{min}^{-1}$  höher und die QTc-Zeit 10 ms kürzer ist als bei den LQT1-Induktionsversuchen mit Sevofluran bei 3%iger Narkose. Diese Unterschiede könnten zum einen über den größeren Flüssigkeitsverlust während der Operation bei unzureichender Flüssigkeitssubstitution und konsekutivem Anstieg der Herzfrequenz, aber auch durch einen erhöhten Sympathikotonus durch Schmerzen bei insuffizienter Analgesie bedingt sein.

Während dieser Versuchsreihe traten wie bei den LQT1-Induktionsversuch mit Sevofluran keine signifikanten dosisabhängigen PQ-, QRS- und TDR-Zeitveränderungen auf.

Auch die Herzfrequenz und die QTc-Zeit blieben bis zur Gabe von Droperidol 2,5 mg/70 kg stabil. Bei der höheren Gabe von Droperidol 175 mg/70 kg sank die Herzfrequenz jedoch um ca. 30  $\text{min}^{-1}$  und die QTc-Zeit verlängert sich um ca. 17 ms signifikant.

Demzufolge ist eine additive QTc-Verlängerung durch eine kombinierte Gabe von Sevofluran ( $I_{Ks}$ ) und Droperidol ( $I_{Kr}$ ) im Meerschweinchen möglich. Statt einer QTc-Verlängerung um 30 ms, tritt bei kombinierter Gabe mit Droperidol somit eine entsprechende Verlängerung um zusätzlich 17 ms, also insgesamt um 47 ms, auf.

### 5.3.2 Literaturvergleich Droperidol

Tabelle 21: Droperidol im Meerschweinchen (in vitro Modell)

Dosis	Methode	Signifikante Verlängerung?	Arbeit
0,1µmol/l	Patchclamp	-	Schwoerer <i>et al.</i> (2010)
0,3µmol/l	Patchclamp	✓	
0,6µmol/l	Patchclamp	✓	
1µmol/l	Patchclamp	Verkürzung	
10-300nmol/l	Isoliertes Herz	✓	Drolet <i>et al.</i> (1999)

Vorarbeiten (in vitro) zu der Auswirkung von Droperidol auf die APD bzw. QT-Zeit des Meerschweinchens.

Die Datenmenge zu Droperidolversuchen im Meerschweinchen ist ebenfalls recht spärlich. In *in vitro* Versuchen konnte nachgewiesen werden, dass Droperidol ab einer gewissen Konzentration zu einer signifikanten APD-Verlängerung führt, wobei es bei einer weiteren Erhöhung der Dosis zur Reduktion der APD kommt (Schwoerer *et al.* 2010). Ob eine Reduktion der QT-Zeit bei höheren Konzentrationen auch im *in vivo* Versuch eintritt, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht getestet, da eine solche Dosis nicht mehr im therapeutisch relevanten Bereich liegt.

Yao *et al.* (2008) testeten gleichfalls den Effekt von Droperidol im Meerschweinchen (s. Tabelle 21). Wie in der vorliegenden Arbeit kam es ebenfalls bei Dosierungen bis 0,1 mg/kg (7 mg/70 kg) zu keiner signifikanten QTc-Verlängerung. Die QTc<sub>Bazett</sub> bei Droperidol 0,03 mg/kg von 2 % ist vergleichbar mit der Verlängerung von 3 % bei 0,04 mg/kg (Droperidol 2,5 mg/70 kg) in dieser Arbeit. Ab einer Dosis von 0,3 mg/kg (21 mg/kg) beschrieben Yao *et al.* (2008) eine signifikante ( $p < 0,05$ ) QTc<sub>Bazett</sub>-Verlängerung von 19 %. In dieser Arbeit hingegen wurde bei einer weitaus höheren Dosis von 2,5 mg/kg (175 mg/70 kg) lediglich ein Zuwachs von 11 % evoziert. Jedoch wurde unter hohen Droperidolkonzentrationen eine Abnahme der Herzfrequenz nachgewiesen, so dass bei unzureichender Frequenzkorrektur der Vergleich schwierig ist.

NaCl führte in dieser (ca. +1 %) und auch in anderen Arbeiten wie etwa Shiotani *et al.* (2005) mit -3 % und Yao *et al.* (2008) mit +1,3 % zu keiner signifikanten QTc-Verlängerung.

Im Menschen führt die Verabreichung von Droperidol in antiemetischer Dosierung weder zu einem Abfall der Herzfrequenz, noch zu einer QTc-Verlängerung (s. Tabelle 22). Entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit publizierten White *et al.* (2005), Zhang *et al.* (2004) und Yao *et al.* (2008) ebenfalls keine signifikante QTc-Verlängerungen bei Dosierungen unter 1,25 mg/70 kg bzw. 0,018 mg/kg. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit steht jedoch auch die von Charbit *et al.* (2008), beobachtete QTc-Verlängerung durch Droperidol in antiemetischer Dosierung. Die

Aussagekraft dieser Ergebnisse wird jedoch angefochten, da bei genauerer Betrachtung deutlich wird, dass es bei Gabe multipler Medikamente unmöglich ist, die präzise Ursache für die Prolongation zu eruieren. Somit kann nicht zuverlässig auf eine Induktion durch Droperidol geschlossen werden (Habib & Gan 2003). Es wurden jedoch QTc-Verlängerungen bei höheren Konzentrationen beobachtet (s. Tabelle 22). Daher wurde auch die hier signifikant QTc-verlängernde Droperidolkonzentration von 175 mg/70 kg aufgrund der potentiellen Induktion eines LQTs vom Markt genommen (Richards & Schneir 2003). Eine Kontraindikation von Droperidol in antiemetischer Dosierung bei bestehendem LQT erscheint demzufolge obsolet.

Tabelle 22: Droperidol im Menschen

Dosis	Korrektur	Verlängerung	signifikante Verlängerung?	Arbeit
0,003 mg/kg 0.21 mg/70 kg	Bazett	2,1 ± 3,2 %	-	Yao <i>et al.</i> (2008)
0,008 mg/kg 0,625 mg*	Bazett	15 ± 40 ms	-	White <i>et al.</i> (2005)
0,008 mg/kg 0,625 mg*	spezifiziert	9 ± 3 ms	-	Zhang <i>et al.</i> (2004)
0,010 mg/kg 0,75 mg*	Bazett	17 ± 9 ms	✓	Charbit <i>et al.</i> (2008)
0,014 mg/kg 1 mg*	Fridericia	17 ± 10 ms	✓	Charbit <i>et al.</i> (2008)
0,017 mg/kg 1,25 mg*	Bazett	22 ± 41 ms	-	White <i>et al.</i> (2005)
0,017 mg/kg 1,25 mg*	spezifiziert	18 ± 3 ms	-	Zhang <i>et al.</i> (2004)
0,008-0,017 mg/kg 0,625-1,25 mg*	Bazett		-	Hill <i>et al.</i> (2000)
0,1 mg/kg 7 mg/70 kg	Bazett	6,7 ± 2,3 %	-	Yao <i>et al.</i> (2008)
0,1 mg/kg 7 mg/70 kg	Bazett	37 ms/8 %	✓	Lischke <i>et al.</i> (1994)
0,175 mg/kg 12,25/70 kg	Bazett	44 ms/10,6 %	✓	
0,25 mg/kg 17,5/70 kg	Bazett	59 ms/14,9 %	✓	
0,3 mg/kg 21 mg/70 kg	Bazett	19,1 ± 4,8 %	✓	Yao <i>et al.</i> (2008)

### 5.3.2.1 I<sub>Kr</sub>-Blocker im Meerschweinchen

Droperidol scheint im Vergleich mit anderen Medikamenten aus der Literatur nicht das potenteste QT-Zeit verlängernde Medikament unter den I<sub>Kr</sub>-Blockern im Meerschweinchen zu sein (s. Tabelle 23). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass Droperidol möglicherweise zu einer zusätzlichen Hemmung von Ca<sup>2+</sup>-Kanälen führt, so dass die durch die I<sub>Kr</sub>-Hemmung hervorgerufene QT-Verlängerung aufgehoben wird. Die längste QT<sub>C Bazett</sub>- bzw. QT<sub>C Fridericia</sub>-Verlängerung in absoluten Zahlen wurde durch Haloperidol 1 mg/kg mit einem Zuwachs von 123 ms und 140 ms bewirkt (Testai *et al.* 2004). Droperidol 175 mg/70 kg erzielte lediglich eine QT<sub>C GPSC</sub>-Zunahme von 17 ms bzw. eine QT-Verlängerung um 35 ms. Die stärkste Verlängerung ohne Korrektur durch Terfenadin ist mit 89 ms größer als durch Droperidol (Takahara *et al.* 2006). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass höchstwahrscheinlich eine LQT-Induktion im Meerschweinchen durch andere Medikamente ausgeprägter ist als durch Droperidol. Genaue Schlüsse lassen sich jedoch wegen der vermutlich unzureichenden Korrekturen nicht ziehen.

Tabelle 23: I<sub>Kr</sub>-Blocker im Meerschweinchen (in vivo Modell)

Substanz	Korrektur	Verlängerung	Arbeit
Amiodaron 20 mg/kg	Bazett	6,9 ± 3,8 %	Yao <i>et al.</i> (2008)
Astemizol 10 mg/kg (Pentobarbital 10 mg/kg)	Bazett Fridericia	113 ± 11 ms 116 ± 14,1 ms	Testai <i>et al.</i> (2004)
Cisaprid 1 mg/kg	Bazett	18,2 ± 1,9 %	Yao <i>et al.</i> (2008)
Cisaprid 10 mg/kg (Pentobarbital 10 mg/kg)	Bazett Fridericia	81,9 ± 14,2 ms 73,3 ± 13,7 ms	Testai <i>et al.</i> (2004)
Bepidil 10 mg/kg	modifizierte Bazett	15 ± 6 % (max. 24 %)	Shiotani <i>et al.</i> (2005)
Droperidol 0,03 mg/kg	Bazett	2,1 ± 3,2 %	Yao <i>et al.</i> (2008)
Droperidol 0,1 mg/kg	Bazett	6,7 ± 2,3 %	
Droperidol 0,3 mg/kg	Bazett	19,1 ± 4,8 %	
Dofetilid 3 mg/kg p.o.	Bazett	48 ± 9 ms	Hess <i>et al.</i> (2007)
Dofetilid 10 µg/kg	Schrittmacher (120 min <sup>-1</sup> )	19 %	Todt <i>et al.</i> (1994)
Dofetilid 25 µg/kg		25-30 %	Beatch <i>et al.</i> (1990)
E4031 0,1 mg/kg	modifizierte Bazett	9 ± 1 % (max. 11 %)	Shiotani <i>et al.</i> (2005)
Haloperidol 1 mg/kg	Bazett	15,8 ± 3,6 %	Yao <i>et al.</i> (2008)
Haloperidol 10 mg/kg (Pentobarbital 10 mg/kg)	Bazett Fridericia	123,3 ± 19,8 ms 140,9 ± 22,1 ms	Testai <i>et al.</i> (2004)
Haloperidol 2 mg/kg	modifizierte Bazett	8 ± 3 % (max. 14 %)	Shiotani <i>et al.</i> (2005)
Quinidin 10 mg/kg (Pentobarbital 10 mg/kg)	Bazett Fridericia	78,6 ± 12,9 ms 79,3 ± 11,9 ms	Testai <i>et al.</i> (2004)
Quinidine 30 mg/kg	Bazett	15,6 ± 4,9 %	Yao <i>et al.</i> (2008)

Fortsetzung Tabelle 23: IKr-Blocker im Meerschweinchen (in vivo Modell)

Substanz	Korrektur	Verlängerung	Arbeit
Quinidine 30 mg/kg	modifizierte Bazett	20 ± 5 % (max. 31 %)	Shiotani <i>et al.</i> (2005)
Sotalol 0,3 mg/kg (Pentobarbital 10 mg/kg)	Bazett/Fridericia	10 %	Carlsson (2006)
Sotalol 0,3 mg/kg	Keine	32 ± 7 ms	Takahara <i>et al.</i> (2006)
Sotalol 3 mg/kg	Schrittmacher CL250/CL300	27 ± 1 ms 18 ± 2 ms	Sakaguchi <i>et al.</i> (2009)
Sotalol 10 mg/kg	Bazett	18,9 ± 6,6 %	Yao <i>et al.</i> (2008)
Sotalol 10 mg/kg (Pentobarbital 10 mg/kg)	Bazett Fridericia	97 ± 26,8 ms 106 ± 29 ms	Testai <i>et al.</i> (2004)
Sotalol 100 mg/kg p.o.	Bazett	37 ± 5 ms	Hess <i>et al.</i> (2007)
Terfenadin 3 mg/kg	Bazett	11,7 ± 1,2 %	Yao <i>et al.</i> (2008)
Terfenadin 4 mg/kg	modifizierte Bazett	11 ± 4 % (max. 14 %)	Shiotani <i>et al.</i> (2005)
Terfenadin 3 mg/kg (Pentobarbital 10 mg/kg)	Bazett Fridericia	94,3 ± 4,4 ms 96,3 ± 4,1 ms	Testai <i>et al.</i> (2004)
Terfenadin 3 mg/kg	Keine	89 ± 19 ms	Takahara <i>et al.</i> (2006)
Terfenadin 100 mg/kg p.o.	Bazett	21 ± 7 ms	Hess <i>et al.</i> (2007)
Thioridazin 10 mg/kg Pentobarbital 10 mg/kg)	Bazett Fridericia	86,1 ± 9,8 ms 84,5 ± 10,6 ms	Testai <i>et al.</i> (2004)

### 5.3.2.2 Additiver Effekt auf die QT-Zeit bei Medikamentenkombinationen

Eine verstärkte QTc-Verlängerung durch kombinierte Gabe eines IKr- und IKs-Blockers, ist im Meerschweinchenmodell zu sehen. Es konnte ein additiver Effekt auf die QT-Zeit mit 3%iger Sevoflurannarkose (IKs-Blocker) und Droperidol (IKr-Blocker) mit einer Dosis von 175 mg/70 kg im Meerschweinchen induziert werden. Ein additiver Effekt auf die QT-Zeit im Meerschweinchen ist durch Takahara *et al.* (2005) mit Chromanol 293B und Sotalol *in vivo* vorbeschrieben. Im Übrigen sind zu diesem Thema erfolgreiche *in vitro* Versuche im Meerschweinchen vorbeschrieben (s. Tabelle 24).

Im Menschen konnte ebenfalls eine Addition der QTc-Verlängerung von Sevofluran (1,5-2,5 %) und Droperidol (1,25 mg) produziert werden (Nakao *et al.* 2010).

Weder Sevofluran an sich noch die Verabreichung von Sevofluran und Droperidol haben einen Einfluss auf die TDR. Dies zeigten auch Versuche im Menschen (Nakao *et al.* 2010).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Menschen wie auch im Meerschweinchen ein additiver Effekt durch zeitnahe Applikation von Sevofluran und Droperidol möglich ist.

Tabelle 24: Additiver Effekt auf die QT-Zeit bei Medikamentenkombinationen im Meerschweinchen

	I <sub>Ks</sub> -Blocker	I <sub>Kr</sub> -Blocker	QTc/APD □		s. V.*		Arbeit
Patchclamp Meerschweinchen							
A	Sevofluran 0,65mM				✓		Shibata <i>et al.</i> (2004)
P	Sevofluran 0,65mM	E40031 5µM			✓		
A	Sevofluran 500µmol/L	DPI 201-106 30nmol/L			✓	✓	Kang <i>et al.</i> (2007)
P	Sevofluran 500µmol/L	DPI 201-106 30nmol/L			✓		
A	Sevofluran 0,3-1mM	Dofetilid 10nM			✓	✓	Kang <i>et al.</i> (2006)
P	Sevofluran 0,5 m	Dofetilid 10nM			✓		
Langendorf Perfusion Meerschweinchen							
A	HMR1556	E-4031 5 µM	12 ± 3 %	24 ± 3 %	✓	✓	Brouillette <i>et al.</i> (2007)
P	HMR1556	E-4031 5 µM	12 ± 3 % + 17 ± 2 % Fridericia		✓		
Meerschweinchen							
A	1 % Halothan + 1 mg/kg Chromanol 293B	Sotalol 3 mg/kg	35 ms	27 ms	✓	✓	Takahara <i>et al.</i> (2006)
P	1 % Halothan + 1 mg/kg Chromanol 293B	Sotalol 3 mg/kg	48 ms Van de Water		✓		

Fortsetzung Tabelle 24: Additiver Effekt auf die QT-Zeit bei Medikamentenkombinationen im Meerschweinchen

	IKs-Blocker	IKr-Blocker	QTc/APD □	s. V.*	Arbeit
Mensch					
A	Sevofluran 1,5-2,5 %		463 ± 37 ms Bazett	✓	Nakao <i>et al.</i> (2010)
P	Sevofluran 1,5-2,5 %	Droperidol 1,25 mg	432 ± 34 ms	-	
A	Sevofluran 1,5-2,5 %		441 ± 37 ms Bazett	-	
P	Sevofluran 1,5-2,5 %	Droperidol 1,25 mg	25 ± 8 ms Fridericia	✓	
A		Ondansetron 4 mg	17 ± 10 ms Fridericia	✓	Charbit <i>et al.</i> (2008)
		Droperidol 1 mg	28 ± 19 ms Fridericia	✓	
P		Ondansetron 4 mg + Droperidol 1, mg	28 ± 19 ms Fridericia	✓	
Case Report Mensch					
A		LQT2 Genotyp			Saussine <i>et al.</i> (2006)
P	Sevofluran 2,8-3 %	LQT2 Genotyp			

Vorarbeiten zu additiven Effekten auf die QT-Zeit bei Medikamentenkombinationen im Meerschweinchen sowie additiven Effekten auf die QT-Zeit durch Sevofluran in Kombination mit anderen Medikamenten im Menschen. Eine signifikante Verlängerung durch eines der Medikamente bzw. ein effektiver additiver Effekt auf die QT-Zeit sind mit einem ✓ gekennzeichnet. Ein nicht signifikantes Resultat hingegen wird durch – dargestellt. \*signifikante Verlängerung. A steht für alleinige Gabe, P für Potenzierung.

### 5.3.2.3 Anwendung verschiedener Definitionen statistisch signifikanter QT-Verlängerungen auf die Droperidolversuche bei bestehendem LQT1

Die Anwendung der verschiedenen Definitionen einer QT-Verlängerung bezieht sich im Folgenden auf die dosisabhängige Wirkung von Droperidol bei schon bestehender QTc-Verlängerung durch 3%ige Sevoflurannarkose, die nach allen Definitionen signifikant ist.

Bis zur Applikation von Droperidol 175 mg/70 kg ist nach allen Definitionen keine signifikante QT-Verlängerung aufgetreten. Die QT-Verlängerung durch Droperidol 175 mg/70 kg ist jedoch, abgesehen von der Definition nach Surawicz und Knoebel (1984), signifikant.

Tabelle 25: Anwendung der Definitionen einer QT-Verlängerung an den Droperidolversuchen bei bestehendem LQT1

Definition	NaCl	D0,625	D1,25	D2,5	D175	Arbeit
	152 ± 1,94 1 %, 1 ms*	151 ± 1,73 0 %, 1 ms*	154 ± 2,26 2 %, 3 ms*	155 ± 3,82 19 %, 22 ms*	168 ± 4,30 11 %, 17 ms*	Werte der vorliegenden Arbeit*
P < 0,05	–	–	–	–	✓	Testai <i>et al.</i> (2004)
5 %	–	–	–	–	✓	Yao <i>et al.</i> (2008)
10 %	–	–	–	–	✓	Shiotani <i>et al.</i> (2005)
15 %	–	–	–	–	–	Surawicz & Knoebel (1984)
6 ms	–	–	–	–	✓	Haverkamp <i>et al.</i> (2002)
5-10 ms	–	–	–	–	✓	Fermini & Fossa (2003)
8-10 ms	–	–	–	–	✓	Hess <i>et al.</i> (2007)

In der Tabelle sind verschiedene Definitionen aufgeführt, ab wann von einer QT-Verlängerung auszugehen ist. \*Bezug genommen wird auf die Mittelwerte der Kontrolle (3%ige Sevoflurannarkose).

## 5.4 Einschränkungen der angewandten Methoden

Mit der Telemetrie ist eine gute EKG-Messung an einem wachen, wie auch an einem narkotisierten Tier möglich. Die EKG-Auswertung mit Schablonen ermöglicht es große Mengen an Daten auszuwerten. Sie ersetzt jedoch nicht eine visuelle Suche nach Arrhythmien und berücksichtigt nicht Morphologieveränderungen, die möglicherweise einer Risikoabschätzung dienlich sein könnten.

Der gewählte intravenöse Applikationsweg in die V. femoralis ist für das narkotisierte Tier und aufgrund evtl. gewünschter mehrfach Gaben gut anwendbar. Ein Vorteil der intravenösen Verabreichungsform ist der gut einschätzbare Medikamentenspiegel. Da es sich jedoch um eine invasive Methode handelt, bei der der Blutabfluss der betroffenen Extremität drastisch vermindert wird, ist die Durchführung einer postinterventionellen Messung am wachen Tier fraglich. Nau und Schunck (1993) beschrieb die Katheterisierung der V. saphena als eine schneller durchzuführende Methode, bei der es möglich ist die Tiere wieder erwachen zu lassen. Auch bei dieser Methode stellt der Zugang eine massive Einschränkung der Bewegungsfreiheit dar. Aus diesem Grund eignen sich diese Methoden nicht, um Medikamente am wachen Tier zu testen. Eine Narkose (unabhängig von der Art der Narkose) führt zu Veränderungen in der kardialen Elektrophysiologie. Narkotisierte Tiere können daher nur bedingt als Modell für Substanzwirkungen verwendet werden. Hara *et al.* (2008), Liu und Matthews (1999) und Nakanowatari *et al.* (2008) nutzten einen Applikationsweg über die V. jugulares, welcher am wachen Tier anwendbar ist. Eine Medikamentenapplikation am wachen Tier ist zwangsläufig mit Stress verbunden und kann durch Erhöhung des Sympathikotonus wiederum die Entstehung von LQTs beeinflussen. Da gerade im perioperativen Bereich erworbene LQTs und Arrhythmien entstehen, ist das Modell am narkotisierten Tier von besonders großer Bedeutung. Aus diesem Grund ist der hier verwendete Zugang über die V. femoralis somit für einen Großteil der LQT relevanten Medikamente und Situationen ein sinnvoller Applikationsweg.

Mit der  $QT_{C_{GPsC}}$  konnte ein wichtiges und grundlegendes Interpretationswerkzeug zur QT-Verlängerung geschaffen werden, welches den Einfluss des Sympathikus miterfasst. Der Grenzwert für eine  $QT_{C_{GPsC}}$ -Verlängerung im Meerschweinchen, die mit erhöhtem Risiko im Menschen einhergeht, müssten im nächsten Schritt berechnet werden, um die Risikoabschätzung zu erleichtern.

Darüber hinaus ist eine kontinuierlichere Auswertung erforderlich um eine früher bzw. später einsetzende QTc-Verlängerung nicht zu übersehen.

Im letzten Abschnitt der Arbeit konnte eine additive LQT-Verlängerung durch eine kombinierte Blockade durch  $I_{Kr}$  und  $I_{Ks}$  induziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Meerschweinchen als *in vivo* LQT-Modell eignet.

## 5.5 Ausblick

In dieser Arbeit sind die Normwerte der EKG-Parameter des Meerschweinchens erhoben worden. Zusammen mit der für das Meerschweinchen adaptierten QT-Korrekturformel ( $QT_{CGPSC}$ ) sind daher die Grundvoraussetzungen zur Modelletablierung geschaffen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass im Meerschweinchen Isofluran und Sevofluran wie beim Menschen zu einer QT-Verlängerung (LQT1-Induktion) führen. Zudem führt eine kombinierte Gabe von Sevofluran ( $I_{Ks}$ -Blocker) und Droperidol ( $I_{Kr}$ -Blocker) in neuroleptanalgetischer Konzentration zu einer ausgeprägteren LQT-Verlängerung (additiver Effekt).

In folgenden Arbeiten ist eine ausführlichere Definition der Relevanzschwelle für eine QT- und TDR-Verlängerung im Meerschweinchen zu erarbeiten, so dass das Risiko für eine ebensolche Verlängerung im Menschen abgeschätzt werden kann. Zudem müssten die Substanzen weiter auf ihre Arrhythmogenität untersucht werden, um eine explizitere Risikostratifizierung durchführen zu können. Um die EKG-Morphologie als Prädiktor für Arrhythmien zu nutzen, sowie substanzspezifische Morphologieveränderungen beurteilen zu können ist eine visuelle Sichtung des gesamten Datenmaterials notwendig.

## 6 Zusammenfassung

Dem Long-QT Syndrom (LQT) liegt eine Störung kardialer Ionenkanäle zugrunde, welche zu Herzrhythmusstörungen wie auch zum Tod führen können. Das LQT kann sowohl angeboren als auch durch diverse Faktoren wie zum Beispiel durch Medikamente (z. B. Isofluran, Sevofluran, Droperidol) induziert werden. Je nach Art der Dysfunktion der Ionenkanäle können unterschiedliche Subtypen mit verschiedenen klinischen Risiken und Therapieansätzen klassifiziert werden. *In vitro* Versuche legen nahe, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen ebenfalls subtypspezifisch sein könnten. In dieser Arbeit sollten Grundlagen zur Etablierung des Meerschweinchens als *in vivo* Tiermodell zur Risikostratifizierung eines medikamenteninduzierten LQT1 geschaffen werden. Die kardiale Repolarisation des Meerschweinchens ähnelt prinzipiell der des Menschen, das EKG dieser Tiere ist jedoch bisher unzureichend beschrieben. Hierzu wurden folgende Versuchsabschnitte durchgeführt:

1. Normwerterhebung: Die Charakterisierung der Normwerte der Erregungsrückbildung des herzgesunden Meerschweinchen-EKG mittels telemetrischer Messung. Die Evaluierung gängiger QT-Korrekturformeln und ggf. die Entwicklung einer meerschweinchenspezifischen Formel.
2. LQT1-Induktion durch Iso- und Sevofluran im Meerschweinchen.
3. Applikation von Droperidol bei bestehendem LQT1 (durch Sevofluran) zur Überprüfung der Nettowirkung auf die QT-Zeit.

EKG-Messungen wurden mittels implantierbarer Telemetriesender oder mittels 3-Kanal-Oberflächen-EKGs durchgeführt. Die Auswertung der Daten wurden mithilfe einer EKG-Auswertungssoftware mit tierspezifischen EKG-Schablonen durchgeführt. Basierend auf 22822 EKG-Komplexen wurden für die Herzfrequenz, die PQ-, QRS, QT<sub>peak</sub>- und QT<sub>end</sub>-Zeit Normbereiche definiert sowie geläufige QTc-Formel getestet und schließlich eine meerschweinchenspezifische QT<sub>CGPSC</sub>-Formel entwickelt. Sowohl durch Isofluran als auch Sevofluran ließ sich konzentrationsabhängig ein LQT induzieren. Durch eine Applikation von Droperidol in neuroleptanalgetischer Dosierung bei bestehendem durch 3%ige Sevoflurannarkose induziertem LQT1 zeigte sich darüber hinaus ein additiver Effekt der QT-Verlängerung. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch diese Arbeit mit sechs Wochen alten männlichen Dunkin Hartley Meerschweinchen ein Datenspektrum an QT-Zeiten geschaffen werden konnte, welches in dieser Ausführlichkeit, Form und Aussagekraft zuvor nicht beschrieben wurde. Darüber hinaus konnten im Meerschweinchen durch die verwendeten Medikamente vergleichbare Effekte auf die kardiale Repolarisation wie im Menschen induziert werden. Die vorliegende Arbeit zeigt somit, dass sich das Meerschweinchen prinzipiell gut als *in vivo* Modell für Untersuchungen zur kardialen Elektrophysiologie eignet. Durch die ausführliche Charakterisierung der kardialen Elektrophysiologie wurden wesentliche Voraussetzungen zur Etablierung des Meerschweinchens als *in vivo* Tiermodell zur perioperativen Risikostratifizierung geschaffen.

## 7 Abstract

The Long-QT syndrome (LQT) is a disorder of the cardiac ion channels, which might result in arrhythmia with lethal outcome. The LQTs origin can be congenital as well as induced by various factors such as medications (eg. isoflurane, sevoflurane, droperidol). Depending on the the type of disorder, different subtypes can be classified with specific risk factors and therapeutic approaches. *In vitro* studies suggest that adverse drug reactions may also be subtype specific. Due to generally complex drug effects on cardiac ion channels and relevant limitations of previously used animal models, a prediction of subtype specific effects and a corresponding consequence in the therapeutic area are nearly impossible.

The intent of this research is to create prerequisites to establish the guinea pig as an *in vivo* animal model for risk stratification of drug-induced LQT1. The cardiac repolarization of the guinea pig resembles that of humans. However, the guinea pigs ECG is hitherto inadequately described.

For this reason, the following experimental sections have been defined:

1. Standard values: Characterization of the physiological guinea pig ECG. The evaluation of current QT correction formulas and, if necessary, the development of a guinea pig-specific formula.
2. LQT1 induction by iso- and sevoflurane in the guinea pig.
3. Test additional prolonging QT effects using a combined administration of sevoflurane (IKs blockers) and droperidol.

ECG measurements were performed using either implantable telemetry transmitters or 3-channel surfaces ECGs. The data was evaluated using an ECG evaluation software and animal-specific ECG templates. To characterize the physiological guinea pig ECG, the ECG was recorded continuously in 13 Guinea pigs. Based on 22822 ECG complexes, standard values for the heart rate as well as for the PQ, QRS, QT<sub>peak</sub> and QT<sub>end</sub> interval were detected. Moreover the guinea pig specific QT<sub>CGPSC</sub>-formula were developed and tested.

Both isoflurane and sevoflurane were able to induce a dose-dependent prolongation of the QT-interval. Furthermore, a combined administration of sevoflurane 3% and high dose droperidol showed an additive effect of QT prolongation. Therefore, for the first time, a detailed characterization of the physiological guinea pig ECG could be developed. In addition to that, comparable drug effects on cardiac repolarization as in humans could be induced in the guinea pig. The present research shows that guinea pigs are generally well suited as *in vivo* models for cardiac electrophysiology. The detailed characterization of the guinea pigs cardiac electrophysiology provides essential prerequisites for the establishment as an *in vivo* animal model for perioperative risk assessment.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AP	=	Aktionspotenzial
APD	=	Aktionspotenzialdauer
A. U.	=	Activity Unit/Aktivitätseinheit
Ca <sup>2+</sup>	=	Kalzium
EAD	=	early afterdepolarization/frühzeitige Depolarisation
EB	=	Erregungsbildung
EKG	=	Elektrokardiogramm
GPsC	=	Guinea Pig specific Correction/meerschweinchenspezifische Korrektur
h	=	Stunde
HERG-Kanal	=	human Ether-a-go-go Related Gene-Kanal/spannungsaktivierter einwärtsgerichteter Kaliumkanal in Herzmuskelzellen
HF	=	Herzfrequenz
HRV	=	Herzfrequenzvariabilität
I <sub>Ca-L</sub>	=	einwärtsgerichtete Ca <sup>2+</sup> -Ströme
I <sub>K</sub>	=	verzögerter repolarisierender K <sup>+</sup> -Gleichrichterstrom
I <sub>Kr</sub>	=	schnell aktivierender verzögerter Kaliumgleichrichterstrom
I <sub>Ks</sub>	=	langsam aktivierenden verzögerter Kaliumgleichrichterstrom
Iso	=	Isofluran
I <sub>to</sub>	=	Transient outward K <sup>+</sup> current, transient auswärtsgerichteter Kaliumstrom
K <sup>+</sup>	=	Kalium
KG	=	Körpergewicht
LQT	=	Long-QT
LQTS	=	Long-QT Syndrom
LV	=	Left Ventricle/linker Ventrikel
MAC	=	minimal alveolar concentration/minimale alveoläre Konzentration
MAP	=	monophasisches Aktionspotenzial
max.	=	maximal
min	=	Minute
min.	=	minimal
ms	=	Millisekunde
n	=	Anzahl
Na <sup>+</sup>	=	Natrium
n. s.	=	nicht signifikant
PONV	=	postoperative nausea and vomiting, postoperative Übelkeit und Erbrechen
p.o.	=	per os/über den Mund
post	=	postinterventionell
prae	=	präinterventionell
p-Wert	=	Signifikanzwert
QTc	=	QT-Korrektur
QTc <sub>Bazett</sub>	=	QT-Korrektur nach Bazett
QTc <sub>Fridericia</sub>	=	QT-Korrektur nach Fridericia

QT <sub>CGPsC</sub>	=	QT-Korrektur nach der in dieser Arbeit entwickelten meerschweinchenspezifische Korrekturformel
r <sup>2</sup>	=	Bestimmtheitsmaß
RV	=	Right Ventricle/rechte Ventrikel
SEM	=	Standardfehler des Mittelwertes
Sevo	=	Sevofluran
TdP	=	Torsades de Pointes, Spitzenumkehrtachykardie
TDR	=	transmurale Dispersion der Repolarisation
T <sub>end</sub>	=	Ende der T-Welle
T <sub>peak</sub>	=	Höhepunkt der T-Welle
V.	=	Vena/Vene

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Erregungsausbreitung im Herzen durch das EKG.....	2
Abbildung 2: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der ventrikulären Erregung im EKG und der durch Ionenströme bedingten zellulären Aktivierung .....	4
Abbildung 3: Arrhythmieentstehung .....	12
Abbildung 4: CA-F40 Sender zur radiotelemetrischen EKG-Messung .....	23
Abbildung 5: Telemetriesenderimplantation .....	24
Abbildung 6: Einführen des Katheters .....	25
Abbildung 7: Typisches Meerschweinchen-EKG .....	33
Abbildung 8: Zirkadianer Rhythmus .....	35
Abbildung 9: Herzfrequenz- und Aktivitätsspektrum .....	36
Abbildung 10: Beispiel-EKGs.....	37
Abbildung 11 : Erfolgsquoten der schablonengestützten Auswertungen der Normwerterhebungsversuche.....	38
Abbildung 12: EKG-Parameter der Normwerterhebungsversuche .....	40
Abbildung 13 $QT_{end}$ vs. $QT_{peak}$ .....	41
Abbildung 14: Korrektur von $QT_{end}$ und $QT_{peak}$ .....	43
Abbildung 15: TDR.....	44
Abbildung 16: Überblick der LQT1-Induktionsversuche .....	45
Abbildung 17: Versuchsablauf der LQT1-Induktionsversuche mit Iso- bzw. Sevofluran .....	46
Abbildung 18: EKG-Beispiele aus den LQT1-Induktionsversuchen mit Isofluran .....	47
Abbildung 19: Auswertungserfolg der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran .....	48
Abbildung 20: EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran.....	50
Abbildung 21: EKG-Beispiele aus den LQT1-Induktionsversuchen mit Sevofluran ....	53
Abbildung 22: Auswertungserfolg der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran.....	54
Abbildung 23: EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran.....	56
Abbildung 24: Versuchsablauf der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1.....	59
Abbildung 25: EKG-Beispiele der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1. ....	61
Abbildung 26: Erfolg der Auswertung der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1 .....	62
Abbildung 27: EKG-Parameter der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1 .....	64
Abbildung 28: Vergleich der QT-Zeit aus den Normwerterhebungsversuchen mit der Literatur.....	73

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht aller derzeit genotypisierten LQTS-Typen, ihrer Pathologie und Inzidenz .....	8
Tabelle 2: Überblick über QT-Zeit-verlängernde Medikamente mit beobachtetem Auftreten von Torsades de Pointes .....	10
Tabelle 3: Risikofaktoren für das Auftreten von einer abnormen medikamentenbedingten QT-Verlängerung und von Torsades de Pointes .....	14
Tabelle 4: Subtypspezifische Risikofaktoren .....	18
Tabelle 5: Subtypspezifisches medikamenteninduziertes LQT .....	18
Tabelle 6: Versuchsablauf .....	30
Tabelle 7: Überblick der schablonengestützten Auswertungen der Normwerterhebungsversuche .....	32
Tabelle 8: Parameterspektrum der schablonengestützten Auswertung und Statistik der Regressionen von PQ, QRS, QT <sub>end</sub> und QT <sub>peak</sub> (n = 13 Tiere, 22822 X-Werte) der Normwerterhebungsversuche .....	40
Tabelle 9: Anzahl der ausgewerteten EKG-Komplexe aus den LQT1-Induktionsversuchen mit Isofluran .....	46
Tabelle 10: EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran .....	51
Tabelle 11: Anzahl der ausgewerteten EKG-Komplexe aus den LQT1-Induktionsversuchen mit Sevofluran .....	52
Tabelle 12: EKG-Parameter der LQT1-Induktionsversuche mit Sevofluran .....	57
Tabelle 13: Anzahl der ausgewerteten EKG-Komplexe aus den Droperidolversuchen bei bestehendem LQT1 .....	60
Tabelle 14: EKG-Parameter der Droperidolversuche bei bestehendem LQT1 .....	65
Tabelle 15: Literaturvergleich der Normwerte des Meerschweinchen-EKGs .....	68
Tabelle 16: Literaturvergleich Isofluran .....	79
Tabelle 17: Anwendung der Definitionen einer QT-Verlängerung auf die Ergebnisse der LQT1-Induktionsversuche mit Isofluran .....	81
Tabelle 18: Literaturvergleich Sevofluran .....	84
Tabelle 19: Anwendung der Definitionen einer QT-Verlängerung an den LQT1-Induktionsversuchen mit Sevofluran .....	86
Tabelle 20: I <sub>Ks</sub> -Blocker im Meerschweinchen ( <i>in vivo</i> Modell) .....	88
Tabelle 21: Droperidol im Meerschweinchen ( <i>in vitro</i> Modell) .....	90
Tabelle 22: Droperidol im Menschen .....	91
Tabelle 23: I <sub>Kr</sub> -Blocker im Meerschweinchen ( <i>in vivo</i> Modell) .....	92
Tabelle 24: Additiver Effekt auf die QT-Zeit bei Medikamentenkombinationen im Meerschweinchen .....	94
Tabelle 25: Anwendung der Definitionen einer QT-Verlängerung an den Droperidolversuchen bei bestehendem LQT1 .....	96

## 11 Literaturverzeichnis

- Abe, K., Takada, K. & Yoshiya, I. (1998). Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesth.Analg.*, 86, 701-702.
- Ahnve, S. (1985). Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am.Heart J.*, 109, 568-574.
- Akita, M., Ishii, K., Kuwahara, M. & Tsubone, H. (2001). The daily pattern of heart rate, body temperature, and locomotor activity in guinea pigs. *Exp.Anim*, 50, 409-415.
- Al-Khatib, S. M., LaPointe, N. M., Kramer, J. M. & Califf, R. M. (2003). What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*, 289, 2120-2127.
- Antzelevitch, C. & Oliva, A. (2006). Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J.Intern.Med.*, 259, 48-58.
- ARIZONA CERT Center for Education and Research on Therapeutics (2011). QTDrugs List. Available via <http://www.qtdrugs.org/> (06.09.2011)
- Aypar, E., Karagoz, A. H., Ozer, S., Celiker, A. & Ocal, T. (2007). The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QTc interval and cardiac rhythm in children. *Paediatr.Anaesth.*, 17, 563-567.
- Barhanin, J., Lesage, F., Guillemare, E., Fink, M., Lazdunski, M. & Romey, G. (1996). K(V)LQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the I(Ks) cardiac potassium current. *Nature*, 384, 78-80.
- Bartmann, K. & Reinert, H. (1952). The peripheral and thoracic electrocardiogram of the non-anesthetized guinea pig. *Naunyn Schmiedebergs Arch.Exp.Pathol.Pharmakol.*, 216, 258-267.
- Beatch, G. N., MacLeod, B. A., Abraham, S. & Walker, M. J. (1990). The *in vivo* electrophysiological actions of the new potassium channel blockers, tedisamil and UK 68,798. *Proc.West Pharmacol.Soc.*, 33, 5-8.
- Beglinger, R., Becker, M., Eggenberger, E. & Lombard, C. (1975). The Goettingen miniature swine as an experimental animal. 1. Review of literature, breeding and handling, cardiovascular parameters. *Res.Exp.Med.(Berl)*, 165, 251-263.
- Belardinelli, L., Antzelevitch, C. & Vos, M. A. (2003). Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes. *Trends Pharmacol.Sci.*, 24, 619-625.
- Booker, P. D., Whyte, S. D. & Ladusans, E. J. (2003). Long QT syndrome and anaesthesia. *Br.J.Anaesth.*, 90, 349-366.

- Brandts, B. K. & Pott, L. (2005). Kaliumströme und die Repolarisation des Herzaktionspotentials. *Physiologie*, 15, 10-21.
- Brouillette, J., Clark, R. B., Giles, W. R. & Fiset, C. (2004). Functional properties of K<sup>+</sup> currents in adult mouse ventricular myocytes. *J.Physiol*, 559, 777-798.
- Brouillette, J., Lupien, M. A., St-Michel, C. & Fiset, C. (2007). Characterization of ventricular repolarization in male and female guinea pigs. *J.Mol.Cell Cardiol.*, 42, 357-366.
- Carlsson, L. (2006). *In vitro* and *in vivo* models for testing arrhythmogenesis in drugs. *J.Intern.Med.*, 259, 70-80.
- Chae, J. E., Ahn, D. S., Kim, M. H., Lynch, C., III & Park, W. K. (2007). Electrophysiologic mechanism underlying action potential prolongation by sevoflurane in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology*, 107, 67-74.
- Charbit, B., Alvarez, J. C., Dasque, E., Abe, E., Demolis, J. L. & Funck-Brentano, C. (2008). Droperidol and ondansetron-induced QT interval prolongation: a clinical drug interaction study. *Anesthesiology*, 109, 206-212.
- Chen, X., Yamakage, M., Yamada, Y., Tohse, N. & Namiki, A. (2002). Inhibitory effects of volatile anesthetics on currents produced on heterologous expression of KvLQT1 and minK in Xenopus oocytes. *Vascul.Pharmacol.*, 39, 33-38.
- Clancy, C. E. & Kass, R. S. (2005). Inherited and acquired vulnerability to ventricular arrhythmias: cardiac Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> channels. *Physiol Rev.*, 85, 33-47.
- Compton, S. J., Lux, R. L., Ramsey, M. R., Strellich, K. R., Sanguinetti, M. C., Green, L. S., Keating, M. T. & Mason, J. W. (1996). Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation*, 94, 1018-1022.
- Conrath, C. E. & Opthof, T. (2006). Ventricular repolarization: an overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects. *Prog.Biophys.Mol.Biol.*, 92, 269-307.
- Crotti, L., Celano, G., Dagradi, F. & Schwartz, P. J. (2008). Congenital long QT syndrome. *Orphanet.J.Rare.Dis.*, 3, 18.
- Cua, M., Shvilkin, A., Danilo, P., Jr. & Rosen, M. R. (1997). Developmental changes in modulation of cardiac repolarization by sympathetic stimulation: the role of beta- and alpha-adrenergic receptors. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, 8, 865-871.
- Data Sciences International (2009). CA-F40. Available via <http://www.datasci.com/products/implantable-telemetry/Implantable-Telemetry.asp> (19.01.2010)
- De Clerck, F., Water, A. v. d., D'Aubioul, J., Lu, H. R., Rossem, K. v., Hermans, A. & Ammel, K. v. (2002). *In vivo* measurement of QT prolongation, dispersion and arrhythmogenesis: application to the preclinical cardiovascular safety pharmacology of a new chemical entity. *Fundam.Clin.Pharmacol.*, 16, 125-140.

- Debaene, B. & Lienhart, A. (1992). [Desflurane (I 653) and sevoflurane: halogenated anesthetics of the future?]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.*, 11, 48-56.
- Delgado-Herrera, L., Ostroff, R. D. & Rogers, S. A. (2001). Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic. a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS.Drug Rev.*, 7, 48-120.
- Drolet, B., Zhang, S., Deschenes, D., Rail, J., Nadeau, S., Zhou, Z., January, C. T. & Turgeon, J. (1999). Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, 10, 1597-1604.
- Earle, N., Crawford, J., Smith, W., Hayes, I., Shelling, A., Hood, M., Stiles, M., Maxwell, F., Heaven, D., Love, D. R. & Skinner, J. R. (2013). Community detection of long QT syndrome with a clinical registry: an alternative to ECG screening programs? *Heart Rhythm.*, 10, 233-238.
- Ebert, T. J., Harkin, C. P. & Muzi, M. (1995). Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth.Analg.*, 81, S11-S22.
- Etheridge, S. P., Compton, S. J., Tristani-Firouzi, M. & Mason, J. W. (2003). A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 42, 1777-1782.
- Fermini, B. & Fossa, A. A. (2003). The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. *Nat.Rev.Drug Discov.*, 2, 439-447.
- Gallagher, J. D., Weindling, S. N., Anderson, G. & Fillinger, M. P. (1998). Effects of sevoflurane on QT interval in a patient with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology*, 89, 1569-1573.
- Graf, B. M., Vicenzi, M. N., Bosnjak, Z. J. & Stowe, D. F. (1995). The comparative effects of equimolar sevoflurane and isoflurane in isolated hearts. *Anesth.Analg.*, 81, 1026-1032.
- Habib, A. S. & Gan, T. J. (2003). Food and drug administration black box warning on the perioperative use of droperidol: a review of the cases. *Anesth.Analg.*, 96, 1377-1379.
- Hamlin, R. L., Kijawornrat, A., Keene, B. W. & Hamlin, D. M. (2003). QT and RR intervals in conscious and anesthetized guinea pigs with highly varying RR intervals and given QTc-lengthening test articles. *Toxicol.Sci.*, 76, 437-442.
- Han, D. W., Park, K., Jang, S. B. & Kern, S. E. (2010). Modeling the effect of sevoflurane on corrected QT prolongation: a pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology*, 113, 806-811.
- Hanci, V., Aydin, M., Yurtlu, B. S., Ayoglu, H., Okyay, R. D., Tas, E., Erdogan, G., Aydogan, K. & Turan, I. O. (2010). Anesthesia induction with sevoflurane and propofol: evaluation of P-wave dispersion, QT and corrected QT intervals. *Kaohsiung.J.Med.Sci.*, 26, 470-477.

- Hara, S., Nemoto, K., Ninomiya, N., Kubota, M., Kuno, M. & Yamamoto, Y. (2008). Continuous infusion of sivelestat sodium hydrate prevents lipopolysaccharide-induced intestinal paralysis and hypotension in conscious guinea-pigs. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 35, 841-845.
- Haverkamp, W., Breithardt, G., Camm, A. J., Janse, M. J., Rosen, M. R., Antzelevitch, C., Escande, D., Franz, M., Malik, M., Moss, A. & Shah, R. (2000). The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J.*, 21, 1216-1231.
- Haverkamp, W., Haverkamp, F. & Breithardt, G. (2002). Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes. *Deutsche Ärzteblatt*, 28-29, 1972-1979.
- Hayes, E., Pugsley, M. K., Penz, W. P., Adaikan, G. & Walker, M. J. (1994). Relationship between QaT and RR intervals in rats, guinea pigs, rabbits, and primates. *J.Pharmacol.Toxicol.Methods*, 32, 201-207.
- Heath, B. M. & Terrar, D. A. (1996). Separation of the components of the delayed rectifier potassium current using selective blockers of IKr and IKs in guinea-pig isolated ventricular myocytes. *Exp.Physiol*, 81, 587-603.
- Hess, P., Rey, M., Wanner, D., Steiner, B. & Clozel, M. (2007). Measurements of blood pressure and electrocardiogram in conscious freely moving guineapigs: a model for screening QT interval prolongation effects. *Lab Anim*, 41, 470-480.
- Hill, R. P., Lubarsky, D. A., Phillips-Bute, B., Fortney, J. T., Creed, M. R., Glass, P. S. & Gan, T. J. (2000). Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology*, 92, 958-967.
- Himeno, Y., Sarai, N., Matsuoka, S. & Noma, A. (2008). Ionic mechanisms underlying the positive chronotropy induced by beta1-adrenergic stimulation in guinea pig sinoatrial node cells: a simulation study. *J.Physiol Sci.*, 58, 53-65.
- Hoar, R. M. (1969). Anesthesia in the guinea pig. *Fed.Proc.*, 28, 1517-1521.
- Hume-Smith, H. V., Sanatani, S., Lim, J., Chau, A. & Whyte, S. D. (2008). The effect of propofol concentration on dispersion of myocardial repolarization in children. *Anesth.Analg.*, 107, 806-810.
- Hursh, D., Gelman, S. & Bradley, E. L., Jr. (1987). Hepatic oxygen supply during halothane or isoflurane anesthesia in guinea pigs. *Anesthesiology*, 67, 701-706.
- Iglesias-Alvarez, D., Rodriguez-Manero, M., Garcia-Seara, F. J., Kreidieh, O., Martinez-Sande, J. L., varez-Alvarez, B., Fernandez-Lopez, X. A., Gonzalez-Melchor, L., Lage-Fernandez, R., Moscoso-Galan, I. & Gonzalez-Juanatey, J. R. (2017). Comparison and Validation of Recommended QT Interval Correction Formulas for Predicting Cardiac Arrhythmias in Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Resynchronization Devices. *Am.J.Cardiol.*, 120, 959-965.
- International Conference on Harmonisation of the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use . (2005). The Non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval

prolongation) by human pharmaceuticals S7B. *Federal Register*, 70, 61133-61134.

Jervell, A. & Lange-Nielsen, F. (1957). Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am.Heart J.*, 54, 59-68.

Kang, J., Chen, X. L., Reynolds, W. P. & Rampe, D. (2007). Functional interaction between DPI 201-106, a drug that mimics congenital long QT syndrome, and sevoflurane on the guinea-pig cardiac action potential. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 34, 1313-1316.

Kang, J., Reynolds, W. P., Chen, X. L., Ji, J., Wang, H. & Rampe, D. E. (2006). Mechanisms underlying the QT interval-prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT-prolonging drugs. *Anesthesiology*, 104, 1015-1022.

Karagoz, A. H., Basgul, E., Celiker, V. & Aypar, U. (2005). The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *Eur.J.Anaesthesiol.*, 22, 171-174.

Keating, M. T. & Sanguinetti, M. C. (2001). Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*, 104, 569-580.

Khongphatthanayothin, A., Lane, J., Thomas, D., Yen, L., Chang, D. & Bubolz, B. (1998). Effects of cisapride on QT interval in children. *J.Pediatr.*, 133, 51-56.

Kies, S. J., Pabelick, C. M., Hurley, H. A., White, R. D. & Ackerman, M. J. (2005). Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology*, 102, 204-210.

Kikura, M. & Ikeda, K. (1993). Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. Load-independent and noninvasive assessment with transesophageal echocardiography. *Anesthesiology*, 79, 235-243.

Kim, H. S., Kim, J. T., Kim, C. S., Kim, S. D., Kim, K. & Yum, M. K. (2009). Effects of sevoflurane on QT parameters in children with congenital sensorineural hearing loss. *Anaesthesia*, 64, 3-8.

Kitahata, H., Tanaka, K., Kimura, H. & Saito, T. (1993). Effects of sevoflurane on left ventricular diastolic function using transesophageal echocardiography. *Masui*, 42, 358-364.

Kleinsasser, A., Kuenszberg, E., Loeckinger, A., Keller, C., Hoermann, C., Lindner, K. H. & Puehringer, F. (2000). Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth.Analg.*, 90, 25-27.

Kleinsasser, A., Loeckinger, A., Lindner, K. H., Keller, C., Boehler, M. & Puehringer, F. (2001). Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia*, 56, 248-250.

Klinke, R., Kurtz, A., Pape, H.-C. & Silbernagel, S. (2010). *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Kuenszberg, E., Loeckinger, A., Kleinsasser, A., Lindner, K. H., Puehringer, F. & Hoermann, C. (2000). Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults. *Eur.J.Anaesthesiol.*, 17, 662-664.
- Kurumiya, S. & Kawamura, H. (1988). Circadian oscillation of the multiple unit activity in the guinea pig suprachiasmatic nucleus. *J.Comp Physiol A*, 162, 301-308.
- Larsen, P. D. & Galletly, D. C. (1999). Cardioventilatory coupling in the anaesthetised rabbit, rat and guinea-pig. *Pflugers Arch.*, 437, 910-916.
- Lischke, V., Behne, M., Doelken, P., Schledt, U., Probst, S. & Vettermann, J. (1994). Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth.Analg.*, 79, 983-986.
- Liu, L. & Matthews, S. G. (1999). Adrenocortical response profiles to corticotrophin-releasing hormone and adrenocorticotrophin challenge in the chronically catheterized adult guinea-pig. *Exp.Physiol*, 84, 971-977.
- Liu, Q. Y., Rosen, M. R., McKinnon, D. & Robinson, R. B. (1998). Sympathetic innervation modulates repolarizing K<sup>+</sup> currents in rat epicardial myocytes. *Am.J.Physiol*, 274, H915-H922.
- Loeckinger, A., Kleinsasser, A., Maier, S., Furtner, B., Keller, C., Kuehbacher, G. & Lindner, K. H. (2003). Sustained prolongation of the QTc interval after anesthesia with sevoflurane in infants during the first 6 months of life. *Anesthesiology*, 98, 639-642.
- Löllgen, H., Gerke, R. & Lenz, L. S. (2003). Plötzlicher Herztod im Sport. (pp. 148-158).
- Lukoschek, P. & Thiesen, J. (1954). Normal electrocardiogram of guinea pig. *Z.Kreislaufforsch.*, 43, 172-180.
- Maier, S., Kleinsasser, A., Keller, C., Kuehbacher, G. & Loeckinger, A. (2002). QT prolongation under sevoflurane in infants. *Pediatric Anesthesia*, 12, 826.
- Malik, M. (2001). Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, 12, 411-420.
- Mangoni, A. A., Kinirons, M. T., Swift, C. G. & Jackson, S. H. (2003). Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing*, 32, 326-331.
- Marban, E. (2002). Cardiac channelopathies. *Nature*, 415, 213-218.
- Mason, J. W., Ramseth, D. J., Chanter, D. O., Moon, T. E., Goodman, D. B. & Mendzelevski, B. (2007). Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J.Electrocardiol.*, 40, 228-234.
- Michaloudis, D., Fraidakis, O., Lefaki, T., Kanakoudis, F. & Askitopoulou, H. (1998). Anaesthesia and the QT interval in humans: effects of halothane and isoflurane in premedicated children. *Eur.J.Anaesthesiol.*, 15, 623-628.

- Mittelstadt, S. W., Adams, N. A. & Spruell, R. D. (2006). Age-dependent effects on cisapride-induced QTc prolongation in the isolated guinea pig heart. *J.Pharmacol.Toxicol.Methods*, 54, 159-163.
- Mongue-Din, H., Salmon, A., Fiszman, M. Y. & Fromes, Y. (2009). Periodic variation in R-R intervals and cardiovascular autonomic regulation in young adult Syrian hamsters. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol*, 296, R610-R617.
- Morissette, P., Regan, H. K., Fitzgerald, K., Bernasconi, S., Gerenser, P., Travis, J., Fanelli, P., Sannajust, F. & Regan, C. P. (2015). QT interval correction assessment in the anesthetized guinea pig. *J.Pharmacol.Toxicol.Methods*, 75, 52-61.
- Morita, H., Wu, J. & Zipes, D. P. (2008). The QT syndromes: long and short. *Lancet*, 372, 750-763.
- Morita, N., Lee, J. H., Xie, Y., Sovari, A., Qu, Z., Weiss, J. N. & Karagueuzian, H. S. (2011). Suppression of re-entrant and multifocal ventricular fibrillation by the late sodium current blocker ranolazine. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 57, 366-375.
- Moss, A. J. (1993). Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am.J.Cardiol.*, 72, 23B-25B.
- Moss, A. J., Robinson, J. L., Gessman, L., Gillespie, R., Zareba, W., Schwartz, P. J., Vincent, G. M., Benhorin, J., Heilbron, E. L., Towbin, J. A., Priori, S. G., Napolitano, C., Zhang, L., Medina, A., Andrews, M. L. & Timothy, K. (1999). Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am.J.Cardiol.*, 84, 876-879.
- Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J., Schwartz, P. J., Crampton, R. S., Benhorin, J., Vincent, G. M., Locati, E. H., Priori, S. G., Napolitano, C., Medina, A., Zhang, L., Robinson, J. L., Timothy, K., Towbin, J. A. & Andrews, M. L. (2000). Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 101, 616-623.
- Nakanowatari, Y., Nemoto, K., Hara, S., Ninomiya, N. & Yamamoto, Y. (2008). Effects of direct haemoperfusion through fibres immobilizing polymyxin B and nafamostat mesilate on endotoxaemia in conscious Guinea-pigs. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 35, 17-22.
- Nakao, S., Hatano, K., Sumi, C., Masuzawa, M., Sakamoto, S., Ikeda, S. & Shingu, K. (2010). Sevoflurane causes greater QTc interval prolongation in elderly patients than in younger patients. *Anesth.Analg.*, 110, 775-779.
- Nau, R. & Schunck, O. (1993). Cannulation of the lateral saphenous vein--a rapid method to gain access to the venous circulation in anaesthetized guinea pigs. *Lab Anim*, 27, 23-25.
- Nickalls, R. W. & Mapleson, W. W. (2003). Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br.J.Anaesth.*, 91, 170-174.

- Odening, K. E., Hyder, O., Chaves, L., Schofield, L., Brunner, M., Kirk, M., Zehender, M., Peng, X. & Koren, G. (2008). Pharmacogenomics of anesthetic drugs in transgenic LQT1 and LQT2 rabbits reveal genotype-specific differential effects on cardiac repolarization. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, 295, H2264-H2272.
- Ornek, E., Ornek, D., Alkent, Z. P., Ekin, A., Basaran, M. & Dikmen, B. (2010). The effects of volatile induction and maintenance of anesthesia and selective spinal anesthesia on QT interval, QT dispersion, and arrhythmia incidence. *Clinics.(Sao Paulo)*, 65, 763-767.
- Park, W. K., Pancrazio, J. J., Suh, C. K. & Lynch, C., III . (1996). Myocardial depressant effects of sevoflurane. Mechanical and electrophysiologic actions *in vitro*. *Anesthesiology*, 84, 1166-1176.
- Paventi, S., Santevecchi, A. & Ranieri, R. (2001). Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anesthesiol.*, 67, 637-640.
- Peters, N. S., Severs, N. J., Rothery, S. M., Lincoln, C., Yacoub, M. H. & Green, C. R. (1994). Spatiotemporal relation between gap junctions and fascia adherens junctions during postnatal development of human ventricular myocardium. *Circulation*, 90, 713-725.
- Poppe, H., Schindler, R., Sauer, W., Marx, D., Bartsch, R., Kaverina, N. V., Lichoscherstow, A. M., Sokolov, S. F., Lyskovtsev, V. V., Seredenin, S. B. & Borisenko, S. A. (1999). New aminocarboxamides with class III anti-arrhythmic activity. *Arch.Pharm.(Weinheim)*, 332, 233-242.
- Pratt, C. L. (1938). The electrocardiogram of the guinea-pig. *J.Physiol*, 92, 268-272.
- Pratt, C. M., Ruberg, S., Morganroth, J., McNutt, B., Woodward, J., Harris, S., Ruskin, J. & Moye, L. (1996). Dose-response relation between terfenadine (Seldane) and the QTc interval on the scalar electrocardiogram: distinguishing a drug effect from spontaneous variability. *Am.Heart J.*, 131, 472-480.
- Provan, G., Stanton, A., Sutton, A., Rankin-Burkart, A. & Laycock, S. K. (2005). Development of a surgical approach for telemetering guinea pigs as a model for screening QT interval effects. *J.Pharmacol.Toxicol.Methods*, 52, 223-228.
- Pucelik, P., Holicka, M., Lassigova, M. & Jezek, K. (1984). Action potentials of the rabbit, guinea pig, dog and albino rat working ventricular myocardium under interpolated extrasystole conditions during postnatal ontogenesis. *Physiol Bohemoslov.*, 33, 49-57.
- Redfern, W. S., Carlsson, L., Davis, A. S., Lynch, W. G., MacKenzie, I., Palethorpe, S., Siegl, P. K., Strang, I., Sullivan, A. T., Wallis, R., Camm, A. J. & Hammond, T. G. (2003). Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc.Res.*, 58, 32-45.
- Richards, J. R. & Schneir, A. B. (2003). Droperidol in the emergency department: is it safe? *J.Emerg.Med.*, 24, 441-447.

- Richtarik, A., Woolsey, T. A. & Valdivia, E. (1965). Method for recording ECG's in unanesthetized guinea pigs. *J.Appl.Physiol*, 20, 1091-1093.
- Roden, D. M. (2004). Drug-induced prolongation of the QT interval. *N.Engl.J.Med.*, 350, 1013-1022.
- Rodriguez-Borregan, J. C., Buron-Mediavilla, F. J., rnaiz-Arnaiz, V. & Marco-Moreno, J. M. (2009). Torsades de pointes induced by sevoflurane. *Med.Intensiva.*, 33, 55-56.
- Romano, C., Gemme, G. & Pongiglione, R. (1963). Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. II. syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (Presentation of 1st case in italtian pediatric Literature). *Clin.Pediatr.(Bologna.)*, 45, 656-683.
- Ruppert, S., Vormberge, T., Igl, B. W. & Hoffmann, M. (2016). ECG telemetry in conscious guinea pigs. *J.Pharmacol.Toxicol.Methods*, 81, 88-98.
- Sakaguchi, Y., Takahara, A., Nakamura, Y., Akie, Y. & Sugiyama, A. (2009). Halothane-anaesthetized, closed-chest, guinea-pig model for assessment of drug-induced QT-interval prolongation. *Basic Clin.Pharmacol.Toxicol.*, 104, 43-48.
- Sanguinetti, M. C., Curran, M. E., Zou, A., Shen, J., Spector, P. S., Atkinson, D. L. & Keating, M. T. (1996). Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature*, 384, 80-83.
- Sanguinetti, M. C., Jiang, C., Curran, M. E. & Keating, M. T. (1995). A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*, 81, 299-307.
- Sanguinetti, M. C., Jurkiewicz, N. K., Scott, A. & Siegl, P. K. (1991). Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period by the class III antiarrhythmic agent E-4031 in guinea pig myocytes. Mechanism of action. *Circ.Res.*, 68, 77-84.
- Saussine, M., Massad, I., Raczka, F., Davy, J. M. & Frapier, J. M. (2006). Torsade de pointes during sevoflurane anesthesia in a child with congenital long QT syndrome. *Paediatr.Anaesth.*, 16, 63-65.
- Schmeling, W. T., Warltier, D. C., McDonald, D. J., Madsen, K. E., Atlee, J. L. & Kampine, J. P. (1991). Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesth.Analg.*, 72, 137-144.
- Schwartz, P. J. (1997). The long QT syndrome. *Curr.Probl.Cardiol.*, 22, 297-351.
- Schwartz, P. J., Montemerlo, M., Facchini, M., Salice, P., Rosti, D., Poggio, G. & Giorgetti, R. (1982). The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation*, 66, 496-501.
- Schwartz, P. J., Priori, S. G., Locati, E. H., Napolitano, C., Cantu, F., Towbin, J. A., Keating, M. T., Hammoude, H., Brown, A. M. & Chen, L. S. (1995). Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation*, 92, 3381-3386.

- Schwartz, P. J., Priori, S. G., Spazzolini, C., Moss, A. J., Vincent, G. M., Napolitano, C., Denjoy, I., Guicheney, P., Breithardt, G., Keating, M. T., Towbin, J. A., Beggs, A. H., Brink, P., Wilde, A. A., Toivonen, L., Zareba, W., Robinson, J. L., Timothy, K. W., Corfield, V., Wattanasirichaigoon, D., Corbett, C., Haverkamp, W., Schulze-Bahr, E., Lehmann, M. H., Schwartz, K., Coumel, P. & Bloise, R. (2001). Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 103, 89-95.
- Schwartz, P. J., Stramba-Badiale, M., Crotti, L., Pedrazzini, M., Besana, A., Bosi, G., Gabbarini, F., Goulene, K., Insolia, R., Mannarino, S., Mosca, F., Nespole, L., Rimini, A., Rosati, E., Salice, P. & Spazzolini, C. (2009). Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 120, 1761-1767.
- Schworer, A. P., Blutner, C., Brandt, S., Binder, S., Siebrands, C. C., Ehmke, H. & Friederich, P. (2007). Molecular interaction of droperidol with human ether-a-go-go-related gene channels: prolongation of action potential duration without inducing early afterdepolarization. *Anesthesiology*, 106, 967-976.
- Schworer, A. P., Kebernik, J., Ehmke, H. & Friederich, P. (2010). The subtype-specific effects of droperidol on action potential duration in cellular and computational models of long QT syndrome. *Anesth.Analg.*, 111, 638-646.
- Seifen, A. B., Kennedy, R. H., Bray, J. P. & Seifen, E. (1989). Estimation of minimum alveolar concentration (MAC) for halothane, enflurane and isoflurane in spontaneously breathing guinea pigs. *Lab Anim Sci.*, 39, 579-581.
- Sen, S., Ozmert, G., Boran, N., Turan, H. & Caliskan, E. (2004). Comparison of single-breath vital capacity rapid inhalation with sevoflurane 5% and propofol induction on QT interval and haemodynamics for laparoscopic surgery. *Eur.J.Anaesthesiol.*, 21, 543-546.
- Shah, R. R. (2002a). Drug-induced prolongation of the QT interval: regulatory dilemmas and implications for approval and labelling of a new chemical entity. *Fundam.Clin.Pharmacol.*, 16, 147-156.
- Shah, R. R. (2002b). The significance of QT interval in drug development. *Br.J.Clin.Pharmacol.*, 54, 188-202.
- Shibata, S., Ono, K. & Iijima, T. (2004). Sevoflurane inhibition of the slowly activating delayed rectifier K<sup>+</sup> current in guinea pig ventricular cells. *J.Pharmacol.Sci.*, 95, 363-373.
- Shiga, T., Yong, S., Carino, J., Murray, P. A. & Damron, D. S. (2005). Droperidol inhibits intracellular Ca<sup>2+</sup>, myofilament Ca<sup>2+</sup> sensitivity, and contraction in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology*, 102, 1165-1173.
- Shimizu, W., Kurita, T., Matsuo, K., Suyama, K., Aihara, N., Kamakura, S., Towbin, J. A. & Shimomura, K. (1998). Improvement of repolarization abnormalities by a K<sup>+</sup> channel opener in the LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 97, 1581-1588.
- Shimizu, W., Ohe, T., Kurita, T., Kawade, M., Arakaki, Y., Aihara, N., Kamakura, S., Kamiya, T. & Shimomura, K. (1995). Effects of verapamil and propranolol on

early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long QT syndrome. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 26, 1299-1309.

- Shimizu, W., Ohe, T., Kurita, T., Takaki, H., Aihara, N., Kamakura, S., Matsuhisa, M. & Shimomura, K. (1991). Early afterdepolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. *Circulation*, 84, 1915-1923.
- Shimizu, W., Tanabe, Y., Aiba, T., Inagaki, M., Kurita, T., Suyama, K., Nagaya, N., Taguchi, A., Aihara, N., Sunagawa, K., Nakamura, K., Ohe, T., Towbin, J. A., Priori, S. G. & Kamakura, S. (2002). Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 39, 1984-1991.
- Shiotani, M., Harada, T., Abe, J., Hamada, Y. & Horii, I. (2008). Aging-related changes of QT and RR intervals in conscious guinea pigs. *J.Pharmacol.Toxicol.Methods*, 57, 23-29.
- Shiotani, M., Harada, T., Abe, J., Sawada, Y., Hashimoto, K., Hamada, Y. & Horii, I. (2005). Practical application of guinea pig telemetry system for QT evaluation. *J.Toxicol.Sci.*, 30, 239-247.
- Surawicz, B. & Knebel, S. B. (1984). Long QT: good, bad or indifferent? *J.Am.Coll.Cardiol.*, 4, 398-413.
- Suzuki, A., Aizawa, K., Gassmayr, S., Bosnjak, Z. J. & Kwok, W. M. (2002). Biphasic effects of isoflurane on the cardiac action potential: an ionic basis for anesthetic-induced changes in cardiac electrophysiology. *Anesthesiology*, 97, 1209-1217.
- Takahara, A., Sugiyama, A. & Hashimoto, K. (2005). Reduction of repolarization reserve by halothane anaesthesia sensitizes the guinea-pig heart for drug-induced QT interval prolongation. *Br.J.Pharmacol.*, 146, 561-567.
- Takahara, A., Sugiyama, A. & Hashimoto, K. (2006). Characterization of the halothane-anesthetized guinea-pig heart as a model to detect the K<sup>+</sup> channel blocker-induced QT-interval prolongation. *Biol.Pharm.Bull.*, 29, 827-829.
- Taneja, T., Mahnert, B. W., Passman, R., Goldberger, J. & Kadish, A. (2001). Effects of sex and age on electrocardiographic and cardiac electrophysiological properties in adults. *Pacing Clin.Electrophysiol.*, 24, 16-21.
- Testai, L., Calderone, V., Salvadori, A., Breschi, M. C., Nieri, P. & Martinotti, E. (2004). QT prolongation in anaesthetized guinea-pigs: an experimental approach for preliminary screening of torsadogenicity of drugs and drug candidates. *J.Appl.Toxicol.*, 24, 217-222.
- Thiruvankatarajan, V., Osborn, K. D., Wijk, R. M. v., Euler, P., Sethi, R., Moodie, S. & Biradar, V. (2010). Torsade de pointes in a patient with acute prolonged QT syndrome and poorly controlled diabetes during sevoflurane anaesthesia. *Anaesth.Intensive Care*, 38, 555-559.
- Tobler, I., Franken, P. & Jaggi, K. (1993). Vigilance states, EEG spectra, and cortical temperature in the guinea pig. *Am.J.Physiol*, 264, R1125-R1132.

- Todt, H., Zojer, N., Raberger, G. & Schutz, W. (1994). Prolongation of the QT interval by dofetilide modulates rate-dependent effects of mexiletine on intraventricular conduction. *Eur.J.Pharmacol.*, 265, 43-52.
- Varro, A., Lathrop, D. A., Hester, S. B., Nanasi, P. P. & Papp, J. G. (1993). Ionic currents and action potentials in rabbit, rat, and guinea pig ventricular myocytes. *Basic Res.Cardiol.*, 88, 93-102.
- Volders, P. G., Stengl, M., Opstal, J. M. v., Gerlach, U., Spatjens, R. L., Beekman, J. D., Sipido, K. R. & Vos, M. A. (2003). Probing the contribution of IKs to canine ventricular repolarization: key role for beta-adrenergic receptor stimulation. *Circulation*, 107, 2753-2760.
- Ward, O. C. (1964). A NEW FAMILIAL CARDIAC SYNDROME IN CHILDREN. *J.Ir.Med.Assoc.*, 54, 103-106.
- Watson, R. T. & McLeod, K. (1978). Inhalation anesthesia with methoxyflurane for guinea pig ear surgery. *Arch.Otolaryngol.*, 104, 179-180.
- Weigt, H. U., Kwok, W. M., Rehmert, G. C., Turner, L. A. & Bosnjak, Z. J. (1997). Voltage-dependent effects of volatile anesthetics on cardiac sodium current. *Anesth.Analg.*, 84, 285-293.
- White, P. F., Song, D., Abrao, J., Klein, K. W. & Navarette, B. (2005). Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: a placebo-controlled study. *Anesthesiology*, 102, 1101-1105.
- Whyte, S. D., Booker, P. D. & Buckley, D. G. (2005). The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesth.Analg.*, 100, 71-77.
- Whyte, S. D., Sanatani, S., Lim, J. & Booker, P. D. (2007). A comparison of the effect on dispersion of repolarization of age-adjusted MAC values of sevoflurane in children. *Anesth.Analg.*, 104, 277-282.
- Willich, G. Das Elektrokardiogramm des Meerschweinchens. 1947. Hamburg.  
Ref Type: Thesis/Dissertation
- Yamada, M., Hatakeyama, N., Malykhina, A. P., Yamazaki, M., Momose, Y. & Akbarali, H. I. (2006). The effects of sevoflurane and propofol on QT interval and heterologously expressed human ether-a-go-go related gene currents in *Xenopus oocytes*. *Anesth.Analg.*, 102, 98-103.
- Yamada, M., Hatakeyama, N., Shibuya, N., Momose, Y. & Yamazaki, M. (2003). Mechanism of QT interval prolongation induced by sevoflurane in guinea-pig ventricular myocyte. *Masui*, 52, 482-488.
- Yang, Z., Shi, G., Li, C., Wang, H., Liu, K. & Liu, Y. (2004). Electrophysiologic effects of nicorandil on the guinea pig long QT1 syndrome model. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.*, 15, 815-820.
- Yao, X., Anderson, D. L., Ross, S. A., Lang, D. G., Desai, B. Z., Cooper, D. C., Wheelan, P., McIntyre, M. S., Bergquist, M. L., MacKenzie, K. I., Becherer, J. D.

& Hashim, M. A. (2008). Predicting QT prolongation in humans during early drug development using hERG inhibition and an anaesthetized guinea-pig model. *Br.J.Pharmacol.*, 154, 1446-1456.

Yildirim, H., Adanir, T., Atay, A., Katircioglu, K. & Savaci, S. (2004). The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur.J.Anaesthesiol.*, 21, 566-570.

Zhang, Y., Luo, Z. & White, P. F. (2004). A model for evaluating droperidol's effect on the median QTc interval. *Anesth.Analg.*, 98, 1330-5, table.

Zipes, D. P. (1991). The long QT interval syndrome. A Rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 84, 1414-1419.

## 12 Danksagung

Ich freue mich an dieser Stelle denen zu danken, ohne die die Fertigstellung meiner Dissertation niemals möglich gewesen wäre.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Patrick Friederich herzlich für die Überlassung dieses interessanten Themas.

Ebenfalls danke ich Prof. Dr. med. Heimo Ehmke für die Möglichkeit den praktischen Teil meiner Arbeit am Institut für Zelluläre und Integrative Physiologie durchführen zu dürfen.

An dieser Stelle möchte ich gleichfalls allen Mitarbeitern des Institutes für Zelluläre und Integrative Physiologie für die stets freundliche Zusammenarbeit danken.

Meinen ganz besonderen Dank gilt PD Dr. med. Alexander Schwoerer für seine stets hervorragende und freundliche Betreuung. Ohne seine äußerste Hilfsbereitschaft und ausgezeichnete Anleitung wäre diese Arbeit undenkbar gewesen.

Zudem danke ich Peter Bassalay für den technischen Support und die aufheiternden Besuche im Labor.

Ganz herzlich möchte ich Frau Dr. med. Birgit Hirsch-Hoffman für die überaus nette Zusammenarbeit im Labor und das weiterhin bestehende freundschaftliche Verhältnis danken.

Für Korrekturen und Unterstützung in allen Lebenslagen danke ich meinen lieben Freunden Hanna Kunas und Andre Reichert.

Für ihr offenes Ohr und ihre Treue für all die Stunden, in denen ich „gerade noch etwas für meine Doktorarbeit“ erledigen wollte, danke ich allen meinen Freunden.

Meiner Familie danke ich für ihre jahrelange Unterstützung und Liebe, durch welche mir erst mein Medizinstudium ermöglicht wurde.

Jose Manuel Claire Oviedo möchte ich für seinen unerschütterlichen Glauben an mich und meine Arbeit sowie seine stetige moralische Unterstützung danken.

Muchas Gracias!

# Lebenslauf

## *Persönliche Daten*

---

Name Jördis Claire Oviedo, geborene Lanfermann  
Geburtsdaten 22.02.1986 in Bielefeld  
Wohnort Brachtstraße 16, 40223 Düsseldorf

## *Berufserfahrung*

---

07/2016 - 04/2017 Assistenzärztin in der Pädiatrie am Universitätsklinikum  
Düsseldorf (seit 03/2016 in Elternzeit)  
04/2013 - 06/2016 Assistenzärztin in der Pädiatrie am Kinderkrankenhaus auf  
der Bult in Hannover (Elternzeit vom 03/2015-06/2016)  
09/2012 - 03/2012 Praxisklinik Bergedorf  
10/2009 - 03/2013 Kardiologische Praxis, Prof. Dr. Markworth  
07/2010 - 09/2010 Urologische Praxis, Dr. Jörger, Dr. Schöllermann

## *Berufsausbildung*

---

10/2005 - 06/2012 Studiums der Humanmedizin an der Universität Hamburg  
07/2012 Erlangung der Approbation  
06/2012 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
08/2007 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

## *Praktisches Jahr*

10/2011 - 12/2011 Pädiatrie, Westküstenklinikum, Heide  
09/2011 - 10/2011 Kinderherzchirurgie, Kinderspital Zürich, Schweiz  
06/2011 - 09/2011 Chirurgie, Universitätsspital Zürich, Schweiz  
04/2011 - 06/2011 Kardiologie, Jewish General Hospital, Montreal, Kanada  
02/2011 - 04/2011 Innere Medizin, Asklepios Klinik Harburg, Hamburg

## *Schulbildung*

---

08/1996 - 06/2005 Gesamtschule Spenge  
08/1992 - 06/1996 Grundschule Neuenkirchen

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....