

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Zusammenhang zwischen EKG-Parametern und Serumkonzentrationen der
trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Jasper Zebner

aus Aachen

Würzburg, Juli 2021

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker

Korreferentin: Professor Dr. med. Christiane Angermann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2021

Der Promovend ist Arzt

Bislang aus dieser Dissertation hervorgegangene Publikationen:

Originalarbeit

Scherf-Clavel M, Zebner J, Hommers L, Deckert J, Menke A, Unterecker S.

Nortriptyline serum concentration as a predictor for cardiac risk in amitriptyline-treated patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(1):73-80.

doi:10.1007/s00228-019-02766-2

Posterbeitrag

Hohner M, Hommers L, Zebner J, Deckert J, Unterecker S. QTc prolongation of amitriptyline and doxepin in relation to serum concentration and method of frequency correction. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48(06). doi: 10.1055/s-0035-

1557959.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Therapeutisches Drug-Monitoring.....	1
1.1.1	Ziele des Therapeutischen Drug-Monitorings	1
1.1.2	Therapeutischer Referenzbereich.....	3
1.1.3	Dosisabhängiger Referenzbereich.....	3
1.2	Die trizyklischen Antidepressiva (TZA)	5
1.2.1	Bedeutung der TZA heute.....	5
1.2.2	Indikationen für TZA.....	5
1.2.3	Amitriptylin.....	6
1.2.3.1	Pharmakokinetik	6
1.2.3.2	Wirkungsmechanismus.....	8
1.2.4	Doxepin.....	8
1.2.4.1	Pharmakokinetik	8
1.2.4.2	Wirkungsmechanismus.....	9
1.3	Kardiale Nebenwirkungen der TZA.....	10
1.3.1	Elektrophysiologische Grundlagen des Herzens.....	10
1.3.1.1	Ablauf eines Aktionspotentials im Arbeitsmyokard.....	10
1.3.1.2	Vulnerable Phase.....	11
1.3.1.3	Projektion der Erregungsleitung des Aktionspotentials auf die EKG-Ableitung.....	12
1.3.2	Risikofaktoren für das Entstehen von Torsade-de-pointes	13
1.3.3	Verlängerte QTc-Zeit und der plötzliche Herztod	14
1.3.4	Risikofaktoren für das Entstehen einer QTc-Zeit-Verlängerung...	16
1.3.4.1	Elektrolytstörungen	16
1.3.4.1.1	Hypokaliämie.....	16
1.3.4.1.2	Hypokalzämie.....	17
1.3.4.1.3	Hypomagnesiämie	18
1.4.2	Weibliches Geschlecht	18
1.4.3	Alter.....	19

1.3.5	PQ-Intervall, QRS-Intervall und ihre klinische Bedeutung.....	19
1.3.5.1	PQ-Zeit.....	19
1.3.5.2	QRS-Zeit.....	20
1.3.6	Einfluss der trizyklischen Antidepressiva auf die Ionenkanäle im Myokard und damit auf das EKG.....	21
1.3.7	EKG-Veränderungen durch TZA.....	22
1.4	Fragestellung dieser Arbeit.....	26
2	Patienten und Methoden.....	28
2.1	Vorgehen beim Erheben der Daten.....	28
2.2	Deskriptive Statistik: Einteilung der Patienten nach Geschlecht und Alter.....	30
2.2.1	Überblick.....	30
2.2.2	Amitriptylin.....	30
2.2.3	Doxepin.....	31
2.3	EKG-Parameter und frequenzkorrigierte QT-Zeit.....	32
2.3.1	Das Messen der QT-Zeit.....	32
2.3.2	Berechnung der frequenzkorrigierten QT-Zeit.....	32
2.3.2.1	Bazett.....	33
2.3.2.2	Fridericia.....	33
2.3.2.3	Hodges.....	33
2.3.2.4	Framingham.....	34
2.3.2.5	Rechenbeispiel.....	34
2.3.3	Die Erhebung von PQ, QRS und Frequenz.....	35
2.4	Die TDM-Messung.....	36
2.5	Statistische Auswertung.....	38
2.5.1	Mann-Whitney-U-Test.....	38
2.5.2	Rangkorrelation nach Spearman's Rho.....	39
3	Ergebnisse.....	40
3.1	Rangkorrelation zwischen Serumspiegeln und den EKG-Parametern Herzfrequenz, PQ-, QRS- und QTc-Zeit nach Spearman's Rho.....	40
3.1.1	Amitriptylin.....	40

3.1.2	Doxepin.....	43
3.2	Mittelwertvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test.....	44
3.2.1	Amitriptylin.....	44
3.2.1.1	Überblick (Amitriptylin)	44
3.2.1.2	Referenzbereiche und Warnschwelle (Amitriptylin)	45
3.2.1.3	Geschlechtervergleich (Amitriptylin).....	48
3.2.2	Doxepin.....	50
3.2.2.1	Überblick	50
3.2.2.2	Referenzbereich (Doxepin)	51
3.2.2.3	Geschlechtervergleich (Doxepin)	52
3.2.3	Vergleich zwischen Amitriptylin und Doxepin.....	53
4	Diskussion	55
4.1	Kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	55
4.2	Frequenzkorrekturmethode(n) für QT-Zeiten.....	56
4.2.1.	Entstehung, Methode, Stichprobe	56
4.2.2	Stärken und Schwächen der Korrekturmethode(n)	57
4.2.3	Überkorrektur durch Bazett und Fridericia.....	59
4.3	Interpretation der Ergebnisse	61
4.3.1	QTc-Zeit und TZA-Serumspiegel.....	61
4.3.1.1	Zusammenhang zwischen Metabolit- bzw. Summenspiegel und QTc-Zeit	61
4.3.1.2	Gründe für die größere Korrelation zwischen QTc-Zeit nach Bazett mit Metabolit- und Summenspiegel (Amitriptylin).....	61
4.3.1.3	QTc-Zeit-Verlängerung bei erhöhten TZA-Serumspiegeln.....	63
4.3.1.4	Vergleich der QTc-Zeit zwischen Amitriptylin und Doxepin.	65
4.3.2	Verlängerte QTc-Zeiten	66
4.3.3	PQ- und QRS-Zeit beeinflusst durch TZA-Serumspiegel	69
4.3.3.1	PQ-Verlängerung bei erhöhten TZA-Spiegeln.....	69
4.3.3.2	QRS-Verlängerung bei erhöhten TZA-Spiegeln	70
4.4	Problematik retrospektiver Studien.....	72
5	Zusammenfassung	74

6. Anhang.....	76
6.1 Kalium und QTc-Zeit.....	76
6.2 Alter und QTc-Zeit.....	77
Literatur	78

1 Einleitung

1.1 Therapeutisches Drug-Monitoring

1.1.1 Ziele des Therapeutischen Drug-Monitorings

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) ist definiert als die Quantifizierung von Serumkonzentrationen verschiedener Medikamente zur Optimierung der Dosierung (1).

Diese Optimierung der Dosierung bringt mehrere Vorteile sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt und das Gesundheitswesen im Ganzen mit sich. Viele Arzneimittel zeigen bei zu hoher Serumkonzentration vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen (2–5) und andererseits bei zu geringer Serumkonzentration keine oder kaum erwünschte Wirkung (6–11).

Für den behandelnden Arzt ist durch TDM eine größere Sicherheit in der Pharmakotherapie zu erreichen, da Überdosierungen mit zu hohen Serumspiegeln früher erkannt und behoben werden können, somit also die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen geringer ist. Zudem ist das Eintreten eines Therapieerfolgs bei ausreichender Dosierung, kontrollierbar durch ausreichend hohe Serumspiegel, bereits früher und mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Der Patient profitiert durch den rascheren Therapieerfolg und weniger unerwünschte Nebenwirkungen (12).

Somit wird deutlich, dass durch Optimierung der Pharmakotherapie von bereits zur Verfügung stehender Arzneimittel eine deutliche Verbesserung der Behandlung von Patienten, wie auch eine Kosten-Nutzen-Optimierung möglich

sind (13, 14).

Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Medikamentenkonzentration und damit den Erfolg einer pharmakologischen Therapie (15):

- Adhärenz der Patienten
- Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
- Interindividuelle Variabilität der Metabolisierung und Elimination
- Alter
- Geschlecht
- Begleiterkrankungen der Leber oder Niere

So profitieren vor allem Patientengruppen von TDM, bei denen die Serumkonzentrationen der Arzneimittel und ihrer Metabolite größeren Schwankungen unterliegen oder bei denen der Zusammenhang zwischen Dosis und Blutkonzentration schwer vorhersehbar ist. Solche Patienten sind vor allem Kinder, schwangere Frauen, ältere Patienten und Patienten mit genetisch bedingten pharmakokinetischen Normvarianten oder pharmakokinetisch relevanten Begleiterkrankungen.

Um den Einsatz von TDM im klinischen Alltag zu erleichtern, wurden durch die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) 2004 erstmals Leitlinien zur Pharmakotherapie mit psychotropen Substanzen formuliert und 2011 und 2017 aktualisiert. Hier wurden Indikationen für TDM in der Psychiatrie, graduierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM und Hilfen für die Interpretation der Laborbefunde entwickelt. Außerdem wurden therapeutische Referenzbereiche definiert, die im Folgenden erläutert werden.

1.1.2 Therapeutischer Referenzbereich

Der therapeutische Referenzbereich bezieht sich auf die Serumkonzentration und beschreibt einen Bereich mit einer unteren Schwelle, unterhalb derer eine Wirkstoff-induzierte therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, und mit einer oberen Schwelle, oberhalb derer die Verträglichkeit deutlich abnimmt oder eine weitere Erhöhung des Medikamentenspiegels keine entsprechende Verbesserung der therapeutischen Reaktion erwarten lässt (16).

Der therapeutische Referenzbereich dient lediglich als Orientierungshilfe. Bei einzelnen Patienten kann eine optimale Wirkung bei Wirkstoffkonzentrationen außerhalb des Referenzbereichs eintreten, sodass bei jedem Patienten, wenn möglich, eine individuelle therapeutisch wirksame und verträgliche Konzentration definiert werden sollte (15).

1.1.3 Dosisabhängiger Referenzbereich

Der dosisbezogene Referenzbereich beschreibt einen Bereich, innerhalb dessen Grenzen die Serumkonzentration eines Stoffes bei Gabe einer bestimmten Dosis zu erwarten ist. Die zu erwartende Serumkonzentration (c) kann mit Hilfe der Erhaltungsdosis (D_e) und der Clearance (Cl) berechnet werden:

$$c = D_e / Cl$$

Der Wert für die Clearance entstammt hierbei pharmakologischen Studien zur Zulassung der Arzneimittel. In diesen Studien werden gesunde Probanden

zwischen 18 und 65 Jahren in Monotherapie untersucht. Aus dem hieraus berechneten Mittelwert wird durch Subtraktion beziehungsweise Addition der Standardabweichung ein oberer und unterer Faktor für die Clearance gebildet und daraus der dosisbezogene Referenzbereich bestimmt (17).

Die dosisbezogene Serumkonzentration ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Wie bereits oben beschrieben ist die Serumkonzentration von der Adhärenz des Patienten, der Pharmakokinetik des Wirkstoffs, und pharmakokinetischen Interaktionen zwischen verschiedenen Arzneimitteln abhängig. Aber auch die genetische Veranlagung für die Expression und Aktivität metabolisierender Enzyme (vor allem Cytochrom P450) hat erheblichen Einfluss auf die Metabolisierung und damit auch auf die Clearance vieler Wirkstoffe (18).

Liegt die Serumkonzentration unterhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs, könnte dies beispielsweise an mangelnder Adhärenz des Patienten oder einer schnellen Metabolisierung liegen. Liegt die Serumkonzentration oberhalb des dosisbezogenen Referenzbereichs, könnte die gleichzeitige Gabe eines CYP-Enzyminhibitors für eine verlangsamte Metabolisierung und damit auch erniedrigte Clearance des Arzneistoffs verantwortlich sein.

Im Weiteren werden die einzelnen hier untersuchten Antidepressiva vorgestellt und ihre pharmakologischen Eigenschaften erläutert.

1.2 Die trizyklischen Antidepressiva (TZA)

1.2.1 Bedeutung der TZA heute

Trizyklische Antidepressiva sind heutzutage in der Behandlung vieler Erkrankungen, für die sie zugelassen sind, nicht mehr Arzneimittel der ersten Wahl. Meist wird die Gabe von neueren Antidepressiva wie den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) oder den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRI) bevorzugt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass trizyklische Antidepressiva ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil haben.

Nichtsdestotrotz gehören die trizyklischen Antidepressiva weiterhin zu den effektivsten Medikamenten zur Behandlung von mittelschweren und schweren Depressionen (19). Systematische Review-Arbeiten deuten sowohl auf eine gute kurzfristige Wirkung in der Behandlung von schweren Depressionen im Vergleich zu Placebo als auch auf eine ähnliche Wirksamkeit in der Behandlung chronischer Depressionen im Vergleich zu neueren SSRI hin (20, 21).

Auch in der Schmerztherapie haben die TZA einen hohen Stellenwert. In einigen Bereichen zeigen sie sich effektiver als die SSRIs oder Alternativen, zum Beispiel in der Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie (22) oder dem chronischen Spannungskopfschmerz (23).

1.2.2 Indikationen für TZA

Die nach wie vor häufigsten Indikationen für den Einsatz der TZA sind depressive Erkrankungen wie zum Beispiel die endogene, reaktive, organische

oder neurotische Depression (24, 25). Auch Depressionen im Rahmen einer Schizophrenie (26) oder auch chronischer Schmerzzustände (27) fallen hierunter.

Ein weiterer wichtiger Anwendungsbereich der TZA ist der Einsatz in der Schmerztherapie. Chronische Schmerzzustände aufgrund von Tumorerkrankungen, neuropathische Schmerzen oder der chronische Spannungskopfschmerz berechtigen in vielen Fällen für die Gabe von TZA (27).

1.2.3 Amitriptylin

1.2.3.1 Pharmakokinetik

Absorption: Amitriptylin wird rasch resorbiert und erreicht seine höchste Plasmakonzentration bereits nach 3 bis 6 Stunden. Das häufig verwendete *Amitriptylin retard* sorgt für eine langsamere Abgabe während der Magen-Darm-Passage, was zu einer flacher verlaufenden Serumkonzentrationskurve führt und Konzentrationsspitzen minimiert. Die Serumspiegel des aktiven Metaboliten Nortriptylin bleiben relativ konstant über den Tag verteilt. Nach peroraler Einnahme liegt die biologische Verfügbarkeit aufgrund des hohen First-Pass-Effekts bei etwa 48 (± 11) % (28).

Metabolismus: Hauptsächlich geschieht die Metabolisierung durch Demethylierung und Hydroxylierung. Nortriptylin ist der potenteste Metabolit und hemmt im synaptischen Spalt die Aufnahme von Noradrenalin stärker als die Aufnahme von Serotonin. Amitriptylin hingegen hemmt die Aufnahme beider Neurotransmitter etwa gleich stark. Die übrigen Metabolite, beispielsweise die Cis- und Trans-Formen von 10-Hydroxyamitriptylin und 10-Hydroxynortriptylin, sind weniger potent als Nortriptylin, haben jedoch ein

ähnliches Wirkungsprofil. Desmethylnortriptylin und Amitriptylin-N-Oxid finden sich nur in sehr geringen Konzentrationen im Serum. Gemeinsame Eigenschaft aller Metabolite ist eine geringere anticholinerge Wirkung im Vergleich zu Amitriptylin und Nortriptylin. Folgende CYP-Enzyme sind bei der Metabolisierung von Amitriptylin beteiligt: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 (28–30).

Elimination: Die Metabolite von Amitriptylin und Nortriptylin werden größtenteils renal eliminiert. Die renale Elimination des unveränderten Amitriptylin und Nortriptylin ist hingegen sehr gering. Die orale Clearance variiert interindividuell sehr stark. In einer Untersuchung von 198 Patienten unter Amitriptylin-Monotherapie lag die Clearance zwischen 20 und 120 Liter pro Stunde. Unter Patienten mit Nortriptylin-Monotherapie zeigte sich eine Clearance zwischen 10 und über 100 Liter pro Stunde (31).

Kinetik bei Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen: Ein Nierenversagen hat fast keinen Einfluss auf die Kinetik von Amitriptylin und seiner Metabolite, solange noch eine ausreichende Ausscheidung vorliegt, also eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanzierung möglich ist. Dialysierte Patienten wiesen eine erniedrigte Konzentration von Amitriptylin und Nortriptylin sowie unkonjugierter Metabolite auf, woraus auf eine verringerte Wirkung geschlossen werden kann (32). Für Hämodialyse-Patienten ist daher eine Überwachung der Serumkonzentration mittels TDM notwendig (33). Eine Leberfunktionsstörung kann im Gegensatz hierzu zu erhöhten Serumspiegeln führen. Die Ursache hierfür liegt vor allem im hohen First-Pass-Metabolismus, der bei Leberfunktionsstörung im fortgeschrittenen Stadium durch Umgehungskreisläufe des portalen Systems deutlich verringert wird. Zusätzlich kommt es zu einer eingeschränkten Aktivität der hepatischen CYP-Enzyme, was

zu einer verminderten Demethylierung und Hydroxylierung und als Folge auch verminderten Konjugation und Ausscheidung führt (34).

1.2.3.2 Wirkungsmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Angenommen wird eine Wirkung des Amitriptylin durch eine präsynaptische Monoamin-Wiederaufnahmehemmung, die sowohl Serotonin als auch Noradrenalin betrifft. Hierdurch kommt es durch die folgende Änderung der Konzentrationsverhältnisse im synaptischen Spalt zu einer „Down-Regulation“ der Monoamin-Rezeptoren, sodass eine veränderte Monoamin-Sensitivität entsteht, die nach 2 bis 4 Wochen zur gewünschten antidepressiven und stimmungsaufhellenden Wirkung führen. Wie bei allen trizyklischen Antidepressiva ist der anticholinerge und antihistaminische Effekt relativ stark (35).

1.2.4 Doxepin

1.2.4.1 Pharmakokinetik

Absorption und Distribution: Nach oraler Aufnahme wird Doxepin nahezu vollständig resorbiert (36). Doxepin, wie auch sein Metabolit Desmethyldoxepin, werden zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden (37).

Metabolismus: Doxepin wird durch Demethylierung, N-Oxidation, Hydroxylierung und Glukuronid-Bildung metabolisiert. In der Leber kommt es durch einen hohen First-Pass-Effekt zur Metabolisierung von Doxepin zu seinem

ebenfalls wirksamen Metaboliten Desmethyldoxepin. Nach 2 bis 10 Stunden kommt es bei einer Dosis von 75 mg so zu Serumspiegeln des Desmethyldoxepin von 9,7 (4,8-14,5) ng/ml. Bei der Metabolisierung beteiligte CYP-Enzyme sind CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 (38, 39).

Elimination: Doxepin hat eine Halbwertszeit von 17,9 Stunden. Die Plasma Clearance liegt bei 0,93 l/kg/Stunde. Desmethyldoxepin hat eine deutlich längere Halbwertszeit von etwa 28,5 Stunden (40).

1.2.4.2 Wirkungsmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus des Doxepin ist nicht vollständig aufgeklärt. Es wird angenommen, dass eine Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in die präsynaptische Nervenendigung stattfindet, die eine dauerhafte Konzentrationssteigerung im synaptischen Spalt zur Folge hat (35).

1.3 Kardiale Nebenwirkungen der TZA

1.3.1 Elektrophysiologische Grundlagen des Herzens

1.3.1.1 Ablauf eines Aktionspotentials im Arbeitsmyokard

Im nicht erregten Zustand besitzt die Herzmuskelzelle ein Ruhemembranpotential mit einer Spannung von näherungsweise -90 mV. Das Zellinnere ist also negativ polarisiert. Das Ruhemembranpotential entspricht etwa dem Nernst-Gleichgewichtspotential für Kalium-Ionen, da im Ruhezustand die Permeabilität für Kalium durch den *Kalium-Einwärtsgleichrichter* am größten ist (41).

Bei Erregung einer Nachbarzelle kommt es zu kleinen Ladungsverschiebungen zwischen den Oberflächen der benachbarten Zellen und durch die Gap-Junctions auch zwischen den Zellinnenräumen. Kleine Stromflüsse zwischen den Zellen sorgen für eine geringe Depolarisation auch der nicht-erregten Zelle. Sobald diese Depolarisation einen Schwellenwert von etwa -70 mV überschritten hat, kommt es zur raschen vollständigen Depolarisation auf Werte um $+20$ mV. Diese Depolarisation entsteht hauptsächlich durch den Einstrom von Natrium-Ionen ins Zellinnere durch die *spannungsabhängigen Natriumkanäle* (42). Der oben erwähnte Kalium-Einwärtsgleichrichter wird bei Werten positiver als etwa -70 mV geschlossen, wodurch die Depolarisation der Herzmuskelzelle weiter begünstigt wird. Zur geringen Repolarisation nach dieser Spitze der Depolarisation kommt es durch einen Ausstrom von Kalium-Ionen durch den *transienten Kalium-Kanal* und einen Einstrom von negativ-geladenen Chlorid-Ionen. Während der Plateau-Phase öffnen sich außerdem spannungsabhängige Kalzium-Kanäle vom L-Typ, die einen Einstrom von Kalzium in die Zelle ermöglichen und durch ihre Öffnungszeit die Plateau-Phase bestimmen (43).

Wenn sich die Kalzium-Kanäle schließen, nehmen repolarisierende Ströme wieder überhand und es kommt zur Repolarisation. Diese repolarisierenden Ströme werden anfangs durch den *Kalium-Auswärtsgleichrichter* bestimmt, der durch Kanäle erfolgt, die sich bei Depolarisation zeitverzögert öffnen. Erst zum Ende der Repolarisation übernimmt wieder der *Kalium-Einwärtsgleichrichter* die Führung und leitet die Zelle erneut zu einem Membranpotential nahe des Kalium-Gleichgewichtspotentials und damit zu ihrem Ruhemembran-Potential (43).

1.3.1.2 Vulnerable Phase

Die Herzmuskelzelle ist während der Plateauphase des Aktionspotentials elektrisch nicht erregbar. Das liegt daran, dass bei einem Membranpotential oberhalb von -40 mV die schnellen Natriumkanäle vollständig geschlossen bleiben und es somit nicht zu einer Depolarisation kommen kann. Diese Phase nennt man absolute Refraktärphase (43).

Kommt es nun durch die Repolarisation zu negativeren Werten des Membranpotentials als -40 mV, sind die spannungsabhängigen Natrium-Kanäle teilweise wieder aktivierbar. Es kann also zu erneuten Aktionspotentialen kommen, die jedoch nicht die gleiche Höhe erreichen, von kürzerer Dauer sind und langsamer an Nachbarzellen weitergeleitet werden. Diese Phase nennt man relative Refraktärphase. Für kurze Zeit ist hier die Erregbarkeit des Arbeitsmyokards inhomogen, was die Entstehung von Herzrhythmusstörungen begünstigt. Deshalb wird diese Phase auch vulnerable Phase genannt (43, 44).

1.3.1.3 Projektion der Erregungsleitung des Aktionspotentials auf die EKG-Ableitung

Die Erregungsleitung des Aktionspotentials vom Sinusknoten über die beiden Vorhöfe zum AV-Knoten und von dort über das His-Bündel und die Tawara-Schenkel zum Arbeitsmyokard der Herzkammern führt zu Spannungsänderungen, die auch auf der Körperoberfläche registriert werden können. Diese Spannungsänderungen werden beim EKG im zeitlichen Verlauf aufgezeichnet.

Die erste im EKG sichtbare elektrische Erregung des Herzens zeigt sich in der P-Welle. Diese entspricht der Erregung der Vorhofmuskulatur. Nur während der Erregungsausbreitung wird die Spannungsänderung sichtbar, sodass nach der Erregung die Nulllinie im EKG wieder erreicht wird (45). Die folgende Strecke wird PQ-Strecke genannt, während der die Erregung über den AV-Knoten und das His-Bündel weitergeleitet wird. Gleichzeitig kommt es zur Repolarisierung der Vorhöfe (46). Auf die PQ-Strecke folgt mit dem QRS-Komplex die Erregungsausbreitung auf die beiden Herzkammern. Die im gesunden Herzen nahezu gleichzeitige Depolarisierung des Arbeitsmyokards führt zum QRS-Komplex (47). Hierauf folgt die ST-Strecke, welche im Gesunden nahezu isoelektrisch ist. Dies wird auf die gleichzeitige Depolarisierung der letzten Myokardzellen und die beginnende Repolarisierung der ersten Myokardzellen und sich dadurch aufhebende elektrische Signale zurück geführt (48). Die T-Welle entsteht durch die Repolarisierung des Arbeitsmyokards. Die Zeit von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle wird QT-Zeit genannt (49).

Die Dauer der QT-Zeit kann auch als Maß für die Repolarisierungszeit

herangezogen werden, welche auch die vulnerable Phase beinhaltet. Eine QT-Zeit-Verlängerung bringt also das Risiko einer Entstehung von Herzrhythmusstörungen mit sich (50, 51).

1.3.2 Risikofaktoren für das Entstehen von Torsade-de-pointes

Viele Risikofaktoren für Torsade-de-Pointes sind bekannt. Diese umfassen: weibliches Geschlecht, langsamer Herzschlag, Hypokaliämie und QTc-Verlängerung sowie QTc-Dispersion (52).

Es erscheint also vor allem wichtig, begleitende Risikofaktoren zu identifizieren, bevor eine QTc-Zeit-verlängernde Medikation verordnet wird. Dies wird im Kontext einer antidepressiven Behandlung umso deutlicher, wenn man die Ergebnisse von Vieweg et al. betrachtet, die 13 Case Reports von Fällen mit Torsade-de-Pointes unter Gabe von trizyklischen Antidepressiva untersuchten. Unter diesen 13 Patienten waren 12 weiblich, was auf ein erhöhtes Risiko für das weibliche Geschlecht hindeutet. Weitere Risikofaktoren beinhalteten Hypokaliämie, familiäres Long-QT-Syndrom, hohes Alter des Patienten und Komedikation mit QTc-Zeit-verlängernden Wirkstoffen (53).

Als weitere, von medikamentösen Wirkstoffen unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Torsade-de-pointes wurden organische Herzerkrankungen identifiziert. Diese umfassen die koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, hypertrophe und dilatative Kardiomyopathie, Myokarditis, Kawasaki-Syndrom und das hereditäre Long-QT-Syndrom. Auch Elektrolyt-Verschiebungen wurden von Yap et al. als Risikofaktoren identifiziert. Diese umfassen die bei weitem am häufigsten in diesem Zusammenhang anzutreffende Hypokaliämie, aber auch

die Hypokalzämie und die Hypomagnesiämie (Vgl. Kapitel 1.4) (54).

1.3.3 Verlängerte QTc-Zeit und der plötzliche Herztod

Der plötzliche Herztod ist eine der Hauptursachen für koronare Mortalität. Er ist für fast die Hälfte aller Todesfälle im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit verantwortlich und oftmals erste und einzige Manifestation eben jener (55).

Er ist definiert als ein natürlicher Tod kardialer Ursache, der durch einen abrupten Bewusstseinsverlust innerhalb einer Stunde nach Eintreten der akuten Symptomatik charakterisiert ist (56). In einigen Studien wurde auch das unbeobachtete oder unerwartete Ableben nicht mehr als 24 Stunden nachdem ein Patient in stabilem Zustand gesehen wurde, ohne Beweise für das Vorliegen einer nicht-kardialen Ursache als plötzlicher Herztod gewertet (57).

Als eine der Hauptursachen des plötzlichen Herztods wird die ventrikuläre Tachyarrhythmie angesehen. Die Suche nach Risikofaktoren, die das Entstehen einer ventrikulären Tachyarrhythmie begünstigen, ist eine Herausforderung und gleichzeitig Chance, dieses Risiko zu minimieren (58). In einer Reihe von Studien wurde versucht, eine Beziehung zwischen dem QTc-Intervall und kardiovaskulärer oder genereller Mortalität zu zeigen.

Eine Studie von Goldberg et al. fand 1991 keinen Zusammenhang zwischen Länge der QTc-Zeit und erhöhtem Risiko für generelle Mortalität, kardiale Mortalität oder Myokardinfarkte (59).

Im Jahr 2003 veröffentlichten Robbins et al. hingegen einen Artikel im American Journal of Medicine, in dem ein deutlich erhöhtes Risiko für gesamte Mortalität

und KHK-abhängige Mortalität bei verlängerter QTc-Zeit (>450 ms) im Vergleich zu kürzerer QTc-Zeit (<410 ms) beschrieben wird. Hierfür waren EKGs von 5888 Männern und Frauen untersucht und ein Follow-Up-Intervall von 10 Jahren für Mortalität festgelegt worden (60).

De Bruyne et al. untersuchten für ihre Studie EKGs von 3158 Frauen und 2083 Männern. Probanden mit einem Herzfrequenz-korrigiertem QT-Intervall im obersten Viertel im Vergleich zu jenen im untersten Viertel wiesen ein 70% erhöhtes Risiko sowohl für generelle Mortalität (hazard ratio (HR) 1,8; 95% CI:1,3-2,4) als auch für kardiale Mortalität (HR 1,7; 95% CI:1,0-2,7) auf (61). Dies galt für verschiedene Korrekturmethode, unter anderen die auch in dieser Arbeit verwendeten Bazett-, Fredericia- und Framingham-Formeln.

Auch Dekker et. al erhielten 1994 ähnliche Ergebnisse. Männer mit einer QTc-Zeit über 420 ms wiesen ein deutlich erhöhtes Risiko für myokardiale Infarkte auf als jene mit einer QTc-Zeit unter 385 ms (62).

Im Rahmen der Rotterdam-Studie wurde von Straus et al. untersucht, ob eine Verlängerung der QTc-Zeit als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten des plötzlichen Herztods gelten kann. Hierfür wurden 4878 Frauen und 3105 Männer in einem Alter von über 55 Jahren über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,7 Jahren beobachtet. In diesem Zeitraum erlitten 125 Patienten einen plötzlichen Herztod. Eine abnormal verlängerte QTc-Zeit (hier: > 470 ms für Frauen, > 450 ms für Männer) nach der Formel von Bazett war mit einem dreifach gesteigerten Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztods verbunden, nach Herausrechnen anderer bekannter Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter, BMI, Bluthochdruck, Cholesterin-Werte, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Herzfrequenz. Zudem ließ sich in etwa 60 % der Fälle mit

plötzlichem Herztod eine abnorm verlängerte QTc-Zeit nachweisen. Die Autoren der Studie schlussfolgerten daraus, dass eine QTc-Zeit-Verlängerung als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten des plötzlichen Herztods gelten muss (63).

1.3.4 Risikofaktoren für das Entstehen einer QTc-Zeit-Verlängerung

1.3.4.1 Elektrolytstörungen

1.3.4.1.1 Hypokaliämie

Während der QTc-Zeit-verlängernde Effekt der trizyklischen Antidepressiva und vieler anderer Medikamente auf eine teilweise Inhibition des Kalium-Auswärtsgleichrichters zurückzuführen ist, kann auch ein Ungleichgewicht beziehungsweise eine Verschiebung der Kaliumkonzentration im Blutserum Einfluss auf die Repolarisation nehmen (64).

Eine Hypokaliämie liegt bei Werten unterhalb von 3,5 mmol/l vor. Durch eine Hypokaliämie erhöht sich das Ruhemembranpotential der Herzmuskelzellen. Das Aktionspotential als Ganzes und die Refraktärzeit im Besonderen wird durch eine Hypokaliämie verlängert, was sich im EKG als Verlängerung der QT-Zeit und QTc-Zeit widerspiegelt (64).

Die Ursachen für das Entstehen einer Hypokaliämie sind vielfältig. So kann eine mangelnde Aufnahme von Kalium über die Nahrung zu einer Hypokaliämie führen, sehr viel häufiger liegen jedoch andere Gründe vor. Die Einnahme verschiedener Diuretika beispielsweise birgt das Risiko einer Hypokaliämie. Patienten, die Thiazide einnehmen, haben ein um den Faktor 11 erhöhtes Hypokaliämie-Risiko gegenüber Patienten, die Thiazide nicht einnehmen. Die

Kombination mit Triamteren erhöht dieses Risiko weiter (65). Auch die Einnahme von Schleifendiuretika wie zum Beispiel Furosemid erhöht das Risiko der Entwicklung einer Hypokaliämie signifikant (66).

In einigen Studien wurde außerdem beobachtet, dass ungewöhnlich hohe Anteile psychiatrischer Patienten bei Aufnahme in die Klinik mit erniedrigten Kaliumspiegeln auffällig wurden. Dies war vor allem bei Patienten im Alkoholentzug und nach versuchtem Suizid der Fall (67). Eine Beziehung zwischen dem hyperadrenergen Zustand dieser beiden Patientengruppen und der Hypokaliämie scheint wahrscheinlich (68).

In einer weiteren Studie beobachteten Trojak et al. in 32 von 282 psychiatrischen Patienten (11 %) erniedrigte Kalium-Spiegel im Blut. Nur bei 7 dieser 32 Patienten ließ sich ein offensichtlicher Grund für die Hypokaliämie finden (Mangelnde Kaliumaufnahme, Diuretika-Einnahme). Unter den Patienten mit Hypokaliämie war die durchschnittliche QTc-Zeit deutlich verlängert (424 ± 40 ms gegenüber 409 ± 31 ms, $p=0.03$) (69).

1.3.4.1.2 Hypokalzämie

Von einer Hypokalzämie spricht man bei Werten unterhalb von 2,0 mmol/l Serumkalzium (70). Durch einen Mangel an Kalzium wird die Aktivierung von Kalzium-abhängigen Kalium-Kanälen verzögert und so das Aktionspotential und die QTc-Zeit verlängert (71).

1.3.4.1.3 Hypomagnesiämie

Eine Hypomagnesiämie, die bei Werten unterhalb von 0,7 mmol/l vorliegt (70), kann zu Herzrhythmusstörungen führen, in deren Rahmen auch eine QTc-Zeit-Verlängerung möglich ist (72).

1.3.4.2 Weibliches Geschlecht

In mehreren Studien konnte bisher gezeigt werden, dass Frauen ein längeres QTc-Intervall aufweisen als Männer. In einer Studie von Sagie et al. wurden auf Basis der Daten aus der Framingham-Heart-Study mit einem sehr großen Patientenkollektiv (2239 Männer, 2779 Frauen) Frequenz-korrigierte QT-Zeiten nach Bazett und nach einem in der Studie entwickelten Modell verschiedene Patientenkollektive untersucht. Egal bei welcher Herzfrequenz und nach welchem Modell korrigiert, die Frequenz-korrigierte QT-Zeit der Frauen war durchschnittlich signifikant höher als die der Männer (73). Passend hierzu fanden auch Stramba-Badiale et al. durchschnittlich längere QTc-Zeiten bei Frauen im Vergleich zu Männern. Hierzu wurden bei 20 Frauen und 20 Männer mit Holter-EKGs für 24 Stunden Werte erhoben und schließlich verglichen mit einer durchschnittlichen QTc-Zeit für Frauen von 420 ± 17 ms und für Männer von 400 ± 20 ms ($p < 0,01$) (74). Ebenso fanden auch Mayuga et al. und Lehmann et al. durchschnittlich längere Frequenz-korrigierte QT-Zeiten bei Frauen als bei Männern (75, 76).

Auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Torsade-de-Pointes-Tachykardien bei Frauen wird von einigen Autoren beschrieben. Dieses Risiko ist vor allem dann erhöht, wenn sie gleichzeitig eine QTc-Zeit-verlängernde

Medikation einnehmen (53, 77, 78).

1.3.4.3 Alter

In der bereits oben erwähnten Studie von Reilly et al. zeigte sich bei Patienten mit einem Alter über 65 Jahren ein signifikant erhöhtes Risiko eine verlängerte QTc-Zeit zu entwickeln (79).

Auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Torsade-de-Pointes-Tachykardien liegt in Abhängigkeit vom Lebensalter vor. Berücksichtigt man zusätzlich, dass die Metabolisierung von Medikamenten bei älteren Patienten verlangsamt stattfindet und so eine größere Gefahr für hohe und zu hohe Serumspiegel von QTc-Zeit-verlängernden Wirkstoffen vorliegt, erscheint ein erhöhtes Risiko für diese Patientengruppe wahrscheinlich (60).

1.3.5 PQ-Intervall, QRS-Intervall und ihre klinische Bedeutung

1.3.5.1 PQ-Zeit

Die PQ-Zeit ist definiert als die Dauer der Erregungsüberleitung von den Atrien des Herzes zum Kammermyokard. Oberhalb einer Dauer von 200 Millisekunden spricht man von einem AV-Block. Diese Obergrenze wurde von MacFarlane et al. in ihrem Lehrbuch festgelegt und geschah nach Analyse von EKG-Daten von 1338 gesunden Menschen in Schottland aus verschiedenen Altersklassen und in etwa gleicher Aufteilung des Geschlechts (80).

Die häufigste Ursache für einen AV-Block ist die Fibrosierung und Sklerosierung des Reizleitungssystem im Herzen mit etwa der Hälfte der registrierten Fälle, gefolgt von ischämischer Herzerkrankung mit etwa 40 % (81). Weitere Ursachen für das Auftreten eines AV-Blocks sind Kardiomyopathien und Myokarditiden (82–88) sowie angeborene Herzfehler (89, 90). Zusätzlich kann auch die Einnahme von verschiedenen Medikamenten das Auftreten eines AV-Blocks begünstigen. Diese Medikamente umfassen Betablocker, Calcium-Kanal-Blocker vom Verapamil-Typ sowie Digitalis (91).

Es gibt verschiedene Ausprägungen des AV-Blocks: AV-Block 1.°, AV-Block 2.° Typ Mobitz I, AV-Block 2.° Typ Mobitz II, AV-Block 3.°. Potentielle negative Folgen einer verlängerten PQ-Zeit umfassen Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion, Vorhofflimmern und eine erhöhte Mortalität (92).

1.3.5.2 QRS-Zeit

Die QRS-Zeit ist definiert als die ventrikuläre Depolarisierung und hat einen oberen Grenzwert von 110 Millisekunden, wobei MacFarlane et al. bei Männern eine QRS-Zeit von 114 Millisekunden zum 96%-Konfidenzintervall rechneten (80). Oberhalb dieser Grenze spricht man von einem Schenkelblock, der inkomplett oder komplett sein kann. Dies bezieht sich auf die elektrokardiographische Beobachtung und kann den rechten Schenkel oder einen der beiden linken Schenkel (anterosuperior und posteroinferior) betreffen (93).

Ein kompletter Schenkelblock liegt bei 0,6% der Bevölkerung und 1-2% der über 60-jährigen vor. Bis zu 80% dieser Patienten leiden unter einer organischen

Herzerkrankung, wobei etwa die Hälfte unter einer koronaren Herzkrankheit leiden (94). Die Mortalität ist bei diesen Patienten erhöht (95).

Ursachen für einen kompletten Rechtsschenkelblock sind angeborene Herzkrankheiten und korrektive Operationen am Herzen, vor allem der Fallot-Tetralogie (96–98), arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit (99, 100). Auch eine Fibrosierung (83, 101) und eine Rechtsherzbelastung im Rahmen einer Lungenarterienembolie (102) oder Obstruktion im pulmonalen Kreislauf (103) sind mit dem Auftreten eines Rechtsschenkelblocks verbunden.

Der komplette Linksschenkelblock tritt vermehrt bei Patienten mit hypertensiver und koronarer Herzkrankheit auf (104–106). Auch bei Myokarditis (107), Herzklappenerkrankung und Kardiomyopathie kommt es gehäuft zum kompletten Linksschenkelblock (108).

1.3.6 Einfluss der trizyklischen Antidepressiva auf die Ionenkanäle im Myokard und damit auf das EKG

Der Einfluss auf das EKG durch die trizyklischen Antidepressiva ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Im Vordergrund steht der Einfluss der trizyklischen Antidepressiva auf die Ionen-Kanäle des Myokards, die, wie in Kapitel 1.3.1 beschrieben, aus mehreren Komponenten bestehen und sowohl zur Depolarisation als auch zur Repolarisation führen.

Der QRS-Komplex korreliert mit der Depolarisation des Myokards und entsteht durch die schnellen, spannungsabhängigen Natrium-Kanäle. Trizyklische Antidepressiva besitzen die Eigenschaft, den Natrium-Kanal teilweise zu

inhibieren und damit den QRS-Komplex zu verbreitern (109).

Die QTc-Zeit wird vor allem durch eine Verzögerung der Repolarisation verlängert. Der am besten untersuchte kardiale Ionen-Kanal ist der Kalium-Auswärtsgleichrichter, der durch das „*human ether-a-go-go-related Gen*“ (*HERG*) kodiert wird (110). In einer Studie von Teschemacher et al. wurde mit Hilfe von Patch-Clamp-Technik der Einfluss von Amitriptylin auf den *HERG*-kodierte Kalium-Auswärtsgleichrichter untersucht. Es zeigte sich, dass Amitriptylin den Fluss durch den Kalium-Auswärtsgleichrichter deutlich inhibierte (111). Ähnliche Ergebnisse fanden auch Jo et al. in einer weiteren Studie (112).

Auch der Einfluss von Doxepin auf den *HERG*-Kanal wurde in einer elektrophysiologischen Studie untersucht. Duncan et al. fanden heraus, dass auch Doxepin als Inhibitor des Stroms durch den *HERG*-kodierte Kalium-Kanal agiert und so eine Verlängerung der QTc-Zeit begünstigt (113).

1.3.7 EKG-Veränderungen durch TZA

In einer retrospektiven Studie untersuchten Pellinen et al. 88 Patienten mit Intoxikation durch trizyklische Antidepressiva auf kardiale Nebenwirkungen. Es zeigten sich bei 48 Patienten (55 %) EKG-Veränderungen. Von diesen 48 Patienten wiesen 85 %, also 41 Patienten, QTc-Zeit-Verlängerungen auf. Bei 82 % (39 Patienten) war eine T-Wellen-Abnormität zu beobachten. Deutlich weniger Patienten entwickelten eine PQ-Zeit-Verlängerung (19 %), eine QRS-Verbreiterung mit oder ohne Blockbild (19 %) und eine supraventrikuläre oder nicht näher bestimmbare Tachykardie mit breiten QRS-Komplexen. Auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten mit TZA-Intoxikation gesehen zeigte sich

also bei 41 von 88 Patienten eine QTc-Zeit-Verlängerung (47 %) und bei 39 von 88 Patienten eine T-Wellen-Abnormität (44 %) (114).

In einer von van Noord et al. durchgeführten prospektiven Studie im Rahmen der großen Rotterdam-Studie wurden 3377 Männer und 4845 Frauen in einem Alter von über 55 Jahren beobachtet. Ziel war es zu prüfen, ob als QTc-Zeit verlängernd bekannte psychotrope Substanzen unter alltäglichen Umständen wirklich diesen Effekt haben und in welchem Ausmaß. Es wurden alle drei Jahre EKGs geschrieben und die QTc-Zeiten zwischen Teilnehmern mit psychotroper Medikation und solchen ohne Medikation verglichen. Außerdem wurde bei neu angesetzter Medikation das EKG unter Einnahme der psychotropen Substanzen mit einem Vor-EKG verglichen. Von den insgesamt 8222 Teilnehmern der Studie entwickelten 813 eine QTc-Zeit-Verlängerung. 492 Teilnehmer nahmen psychotrope Substanzen. Das am häufigsten verwendete trizyklische Antidepressivum war Amitriptylin, welches von 106 Teilnehmern eingenommen wurde. Im Vergleich zu Teilnehmern, die kein Amitriptylin einnahmen, war die QTc-Zeit um 5,1 (1,4-8,9; Konfidenzintervall) Millisekunden (ms) verlängert ($p < 0,05$). Noch deutlicher war der Einfluss auf die QTc-Zeit eines Patienten bei Beginn der Einnahme von Amitriptylin. Hier verlängerte sich die QTc-Zeit durch Einnahme von Amitriptylin im Vergleich zu einem Vor-EKG ohne Amitriptylin-Einnahme um durchschnittlich 8,5 (2,8-14,2) ms, während Patienten ohne neue Einnahme einer psychotropen Substanz keine relevante Verlängerung der QTc-Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden EKGs zeigten ($p < 0,05$). Die Stichprobe für Clomipramin (19 Patienten) und Doxepin (4 Patienten) war in dieser Studie zu klein und es konnten für diese Substanzen keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden (115).

Funai et al. haben die Auswirkungen von Amitriptylin und Nortriptylin bei

Patienten untersucht, die die Antidepressiva mit analgetischer Indikation bei Herpes Zoster und postherpetischer Neuralgie erhielten. Die Dosierungen waren deutlich niedriger als beim antidepressiven Einsatz, nämlich 25 mg pro Tag für Amitriptylin und 10 mg pro Tag bei Nortriptylin. 87 Patienten wurden untersucht, 65 davon erhielten Amitriptylin und 22 erhielten Nortriptylin. Es wurde jeweils vor und nach Start der Therapie mit den TZAs ein EKG geschrieben und die QTc-Zeiten verglichen. Vor Beginn der Behandlung war die durchschnittliche QTc-Zeit 412 ± 16 ms, während der Behandlung mit Amitriptylin lag die QTc-Zeit bei 418 ± 19 ms ($p < 0,01$) und war damit signifikant länger. Für Nortriptylin lag die QTc-Zeit vor Beginn der Therapie bei 421 ± 17 , während der Therapie bei 427 ± 19 . Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (116).

In einer von Reilly et al. durchgeführten Studie wurde versucht, Risikofaktoren für eine Verlängerung der QTc-Zeit zu bestimmen. Hierfür wurde mit Hilfe einer Kontrollgruppe von 101 gesunden Studienteilnehmern eine QTc-Zeit länger als 456 ms als pathologisch definiert. Dies entsprach einer Abweichung vom QTc-Mittelwert um mehr als zwei Standardabweichungen nach oben. Untersucht wurden die EKGs von 495 psychiatrischen Patienten. Bei 40 (8 %) dieser Patienten zeigte sich eine verlängerte QTc-Zeit. Von 286 Patienten, die Antipsychotika in Monotherapie einnahmen, zeigte sich eine QTc-Verlängerung bei 23 (8 %). Von 44 Patienten, die mit TZA behandelt wurden, zeigten 5 Patienten (11 %) eine QTc-Verlängerung. Nahmen Patienten eine Kombination aus Antipsychotikum und TZA ein, stieg der Prozentsatz derjenigen mit pathologisch verlängerter QTc-Zeit auf 15 % (8 von 53). Hieraus errechneten die Autoren der Studie eine angepasste Odds-ratio (AOR) für verschiedene Risikofaktoren, von denen vier signifikant waren: Alter über 65 Jahre (AOR 3,0; CI 1,1-8,3; $p < 0,05$), Einnahme von Thioridazin (AOR 6,7; CI 1,8-24,8; $p < 0,05$), Einnahme von Droperidol (AOR 5,3; CI 2,0-13,7; $p < 0,01$) und Einnahme von trizyklischen Antidepressiva (AOR 4,4;

CI 1,6-12,1; $p=0,04$) (79).

In einer weiteren in Japan durchgeführten Studie wurde ebenfalls die QTc-Zeit-Veränderung bei Gabe verschiedener psychotroper Substanzen untersucht. Okayasu et al. beobachteten dafür 502 Patienten, von denen 230 trizyklische Antidepressiva erhielten. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Dosis der TZA und der QTc-Zeit. Die Autoren der Studie errechneten eine durchschnittliche Verlängerung der QTc-Zeit für Clomipramin in einer Dosierung von 120 mg um 17 ms ($p < 0,05$) und für Amitriptylin in einer Dosierung von 150 mg um 16 ms ($p < 0,05$) (117).

Alle diese Studien weisen auf eine Beziehung zwischen verlängerter QTc-Zeit und der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva hin. So vergrößert sich die Häufigkeit des Auftretens einer verlängerten QTc-Zeit mit der Einnahme von TZA, und auch eine durchschnittliche Verlängerung der QTc-Zeit ließ sich in den meisten Studien errechnen. Betrachtet man nun eine verlängerte QTc-Zeit als Risikofaktor für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod, dann scheint es umso wichtiger, eine genauere Beziehung zwischen Wirkstoff und Risiko herzustellen. Diese Beziehung soll in der vorliegenden Arbeit zwischen TZA-Serumkonzentration und QTc-Zeit-Veränderung untersucht werden.

1.4 Fragestellung dieser Arbeit

Diese Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel der trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin und verschiedener EKG-Parameter. Weitere wichtige Faktoren mit Einfluss auf die EKG-Parameter wie Alter, Geschlecht und Elektrolytwerte werden in die Untersuchung mit einbezogen.

Bislang gibt es hauptsächlich Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von TZA und einer Verlängerung der QTc-Zeit nachweisen. In diesen Studien wurden jedoch stets nur Patienten unter Einnahme eines TZA mit Patienten ohne ein solches Medikament oder Patienten vor und während der Einnahme eines TZA verglichen. So wurden häufig durchschnittliche Verlängerungen der QTc-Zeit durch Einnahme eines TZA berechnet, ein Zusammenhang zwischen der QTc-Zeit und Serumspiegeln eines TZA wurde jedoch nicht untersucht (Vgl. Kapitel 1.3.6).

Andere Studien stellten heraus, dass eine abnorm lange QTc-Zeit über einen vorher festgelegten Grenzwert hinaus häufiger bei Patienten unter Einnahme von trizyklischen Antidepressiva beobachtet werden konnte, sodass die verlängerte QTc-Zeit als Folge der Einnahme eines TZAs interpretiert wurde. Nur vereinzelt wurde der Zusammenhang zwischen der Tagesdosis des TZAs und QTc-Zeit untersucht (Vgl. Kapitel 1.3.6). Wie bereits in Kapitel 1.1.1 herausgearbeitet, unterliegt der Serumspiegel bestimmten Einflussfaktoren, vor allem der Therapieadhärenz der Patienten, pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie eine interindividuelle Variabilität der Resorption, Metabolisierung und Elimination. Zudem kommt es in verschiedenen Altersgruppen und in den unterschiedlichen Geschlechtern zu

veränderten Serumspiegeln. Die Nieren- und Leberfunktion zeigen ebenso große Auswirkungen auf die Serumspiegel. All dies führt dazu, dass eine Untersuchung der Beziehung zwischen Tagesdosis und kardialer Nebenwirkung sehr anfällig für oben genannte Einflussfaktoren ist. Mit Hilfe des Therapeutischen Drug-Monitorings hingegen ist es auf der einen Seite möglich, das Verhältnis zwischen Dosis und Serumkonzentrationen im Hinblick auf unterschiedliche Einflussfaktoren (Komedikation, Geschlecht, Alter, Therapieadhärenz) zu untersuchen. Auf der anderen Seite, und dies ist Gegenstand dieser Arbeit, ist es aber auch möglich, den Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Wirkung beziehungsweise Nebenwirkung (hier EKG-Parameter) zu analysieren, unabhängig von diesen Einflussfaktoren.

Die Hypothesen dieser Arbeit lauten somit wie folgt:

1. Je höher der Serumspiegel von Amitriptylin, Doxepin oder seiner Metaboliten Nortriptylin und Nordoxepin, desto länger ist die PQ-, QRS- und QTc-Zeit und desto höher ist die Herzfrequenz.
2. Bei Überschreitung der Serumspiegel-Grenzwerte von Amitriptylin oder Doxepin bzw. seiner Metaboliten ist diese Verlängerung der QTc-Zeiten besonders deutlich.

2 Patienten und Methoden

2.1 Vorgehen beim Erheben der Daten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive-statistische Arbeit.

Aus einer Datenbank des Speziallabors für Therapeutisches Drug-Monitoring der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie an der Universitätsklinik Würzburg wurden Patienten identifiziert, bei denen in der Zeit zwischen Januar 2008 und Dezember 2010 während der Therapie mit einem der beiden trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin eine oder mehrere Serumspiegelbestimmungen der Wirkstoffe und seiner Metabolite durchgeführt worden waren.

Im Krankengeschichten-Archiv wurden die TDM-Anforderungsscheine aus den Patientenakten herausgesucht und das Datum der Blutentnahme ermittelt. Des Weiteren wurde überprüft, ob die Bestimmung des Serumspiegels im Steady-State, also nach Ablauf von vier Eliminations-Halbwertszeiten, durchgeführt wurde. Patienten, bei denen TDM nicht im Steady-State durchgeführt wurde, wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen.

Im nächsten Schritt wurde die jeweilige Patienten-Akte nach EKG-Untersuchungen durchsucht, die entweder am Tag der Blutentnahme oder einen Tag vorher oder nachher durchgeführt worden waren. Soweit ein EKG im genannten Zeitraum vorlag, wurden die elektronisch vom EKG-Gerät ermittelten Parameter Herzfrequenz, PQ-, QRS- und QT-Zeit übernommen.

Zur Vervollständigung der Informationen zum Zeitpunkt der EKG-Ableitung wurde weiterhin die Akte nach Laborwerten durchsucht und, soweit vorhanden, die Natrium-, Kalium-, Kalzium- und Magnesium-Werte erhoben. Zusätzlich wurde die Begleitmedikation erfasst.

Bei Vorliegen pathologischer Elektrolyt-Werte wurde der Patient nicht in die Untersuchung aufgenommen.

Fanden sich bei einem Patienten mehr als eine EKG-Ableitung mit gleichzeitiger Serumspiegelbestimmung, so wurde jenes EKG mit der längsten QTc-Zeit und die entsprechende zeitgleiche Serumspiegelbestimmung ausgewählt.

Die statistische Auswertung erfolgte dann vollständig anonymisiert. Von der lokalen Ethikkommission liegt eine Unbedenklichkeitsbescheinigung für retrospektive Datenauswertungen vor.

2.2 Deskriptive Statistik: Einteilung der Patienten nach Geschlecht und Alter

2.2.1 Überblick

Im Folgenden soll ein Überblick über die Zusammensetzung der Stichprobe nach Alter und Geschlecht gegeben werden. Dieser Überblick soll sowohl über das gesamte Patientenkollektiv wie auch über die beiden Wirkstoffgruppen gegeben werden.

Insgesamt wurden die Daten von 185 Patienten aufgenommen, davon waren 100 Frauen und 85 Männer. Das Durchschnittsalter betrug $48,3 \pm 14,5$ Jahre mit einer Altersspanne von 20 bis 87 Jahre.

Tab. 2.2.1: Überblick über Anzahl und Aufteilung nach Geschlecht, über die Altersstruktur der Patienten mit besonderer Beachtung beider Geschlechter (alle Patienten)

	Männer	Frauen
Anzahl	85	100
Mittleres Alter (in Jahren)	47,7	48,7
Standardabweichung (in Jahren)	13,1	15,6
Minimales Alter (in Jahren)	21	20
Maximales Alter (in Jahren)	74	87

2.2.2 Amitriptylin

Für Amitriptylin wurden die Daten von insgesamt 106 Patienten berücksichtigt, die im Mittel $48,3 \pm 14,7$ Jahre alt waren (range 21-87 Jahre).

Tab. 2.2.2: Überblick über Anzahl und Aufteilung nach Geschlecht, über die Altersstruktur mit besonderer Beachtung beider Geschlechter (Amitriptylin)

	Männer	Frauen
Anzahl	46	60
Durchschnittsalter (in Jahren)	46	50,1
Standardabweichung (in Jahren)	14,0	15,0
Minimales Alter (in Jahren)	21	21
Maximales Alter (in Jahren)	74	87

2.2.3 Doxepin

Insgesamt wurden die Daten von 79 Patienten unter Doxepin-Therapie berücksichtigt. Die Anzahl der Patienten setzte sich zu ähnlich großen Teilen aus Frauen und Männern zusammen, nämlich 41 Männern und 38 Frauen mit einem Durchschnittsalter von $48,2 \pm 13,9$ Jahren. Hier lag die Altersspanne bei 20 bis 84 Jahren.

Tab. 2.2.4: Überblick über Anzahl und Aufteilung nach Geschlecht, über die Altersstruktur mit besonderer Beachtung beider Geschlechter (Doxepin)

	Männer	Frauen
Anzahl	41	38
Mittleres Alter (in Jahren)	49,5	46,7
Standardabweichung (in Jahren)	11,7	16,0
Minimales Alter (in Jahren)	23	20
Maximales Alter (in Jahren)	73	84

2.3 EKG-Parameter und frequenzkorrigierte QT-Zeit

2.3.1 Das Messen der QT-Zeit

Die QT-Zeit ist definiert als die Dauer von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle und umfasst die Depolarisierung und anschließende Repolarisierung des Arbeitsmyokards.

In unserer Studie übernahmen wir den Wert, der durch das EKG-Messgerät elektronisch ermittelt wurde, für die QT-Zeit. Aus dieser QT-Zeit wurden frequenzkorrigierte QTc-Zeiten nach verschiedenen Methoden berechnet, deren Besonderheiten in Kapitel 2.3.2 und 4.1 erörtert werden. Zur Berechnung dieser frequenzkorrigierten QTc-Zeiten wird der Abstand zwischen zwei R-Zacken (RR) benötigt, welcher aus der Herzfrequenz (HF) wie folgt berechnet werden kann:

$$HF = \frac{60}{RR}$$

Daraus folgt:

$$RR = \frac{60}{HF}$$

2.3.2 Berechnung der frequenzkorrigierten QT-Zeit

Die QT-Zeit ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Den größten Einfluss auf die QT-Zeit hat jedoch die Herzfrequenz. Bei langsamer Herzfrequenz verlängert sich die QT-Zeit, bei schneller Herzfrequenz verkürzt sie sich. Um daher die QT-Zeit klinisch nutzen zu können, muss die QT-Zeit entsprechend der Herzfrequenz korrigiert werden. Viele wissenschaftliche Arbeitsgruppen haben

sich der Lösung dieses Problems angenommen und entsprechend viele Formeln zur Frequenzkorrektur der QT-Zeit existieren. Im klinischen Alltag sind die geläufigsten Formeln jene nach Bazett und Fridericia. Dazu werden hier zwei weitere Formeln vorgestellt.

2.3.2.1 Bazett

Die Formel zur Berechnung der QTc-Zeit, die auf den Physiologen Henry Bazett zurückgeht, lautet wie folgt (118):

$$QT_{cB} = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

2.3.2.2 Fridericia

Louis Fridericia entwickelte folgende Formel zur Berechnung der QTc-Zeit (119):

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

2.3.2.3 Hodges

Morrison Hodges und Mitarbeiter veröffentlichten 1983 eine weitere Formel zur Berechnung der frequenzkorrigierten QT-Zeit, die wie folgt lautet (120):

$$QT_{cH} = QT + 1,75 * (HF - 60)$$

2.3.2.4 Framingham

Im Zuge der Framingham-Heart-Study stellten Sagie et al. 1992 ihre Formel für die frequenzkorrigierte QT-Zeit auf, die auf linearer Korrektur beruht (engl.: linear correction, daher QTcLC) (73):

$$QT_{cLC} = QT + 0,154 * (1000 - RR * 1000)$$

2.3.2.5 Rechenbeispiel

Zur Veranschaulichung wird hier ein Rechenbeispiel anhand der EKG-Daten einer Patientin unter Amitriptylin-Therapie gezeigt.

Das EKG zeigte eine QT-Zeit von 384 ms bei einer Herzfrequenz von 103/min.:

$$\begin{aligned} QT - \text{Zeit} &= 384 \text{ ms} \\ \text{Herzfrequenz} &= 103 / \text{min} \end{aligned}$$

Daraus lässt sich der Abstand für RR berechnen:

$$RR = \frac{60}{HF} = \frac{60}{103} = 0,58$$

Nun werden die Zeiten an die entsprechenden Stellen in den Formeln eingesetzt.

1) Berechnung nach Bazett:

$$QT_{cB} = \frac{QT}{\sqrt{RR}} = \frac{384 \text{ ms}}{\sqrt{0,58}} = \mathbf{504 \text{ ms}}$$

2) Berechnung nach Fridericia:

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}} = \frac{384ms}{\sqrt[3]{0,58}} = \mathbf{460\ ms}$$

3) Berechnung nach Hodges:

$$QT_{cH} = QT + 1,75 * (HF - 60) = 384ms + 1,75 * (103 - 60) = \mathbf{507\ ms}$$

4) Berechnung nach Framingham:

$$QT_{cLC} = QT + 0,154 * (1000 - RR * 1000) = 384\ ms + 0,154 * (1000 - 580) \\ = \mathbf{448\ ms}$$

Hier ist bereits erkennbar, dass die verschiedenen Formeln zu unterschiedlichen Werten für die frequenzkorrigierte QT-Zeit führen.

2.3.3 Die Erhebung von PQ, QRS und Frequenz

Die elektrokardiographischen Parameter PQ-Strecke, QRS-Zeit und Herzfrequenz wurden automatisch durch das EKG-Messgerät bestimmt und in unsere Datenbank übernommen.

2.4 Die TDM-Messung

Die Messung der Blutserumkonzentrationen der Wirkstoffe und seiner Metabolite erfolgte im Speziallabor für Therapeutisches Drug-Monitoring der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg.

Die Blutentnahme erfolgte im Steady-State, das heißt 4 Eliminations-Halbwertszeiten nach dem Beginn einer regelmäßigen Einnahme eines Psychopharmakons und unmittelbar vor der Medikamenteneinnahme (Talspiegel im *steady-state*) (15). Am Wochenende und an Feiertagen war es möglich, die Proben bei Raumtemperatur in Dunkelheit 2-3 Tage bis zur Analyse zu lagern. In der Regel erfolgte die Analyse der Probe am Tag der Blutabnahme.

Die Methode der Analyse war die Umkehrphase-Hochleistungschromatographie mit angeschlossener UV-Detektion. Diese Methode wurde angewandt, um die einzelnen Analyten vom Blutserum zu trennen, anhand ihrer Retentionszeiten zu identifizieren und anhand der Peakhöhe zu quantifizieren.

Im Verfahren wird eine Probe zusammen mit einem Laufmittel, mobile Phase genannt, durch eine Trennsäule gepumpt. Die Trennsäule enthält die stationäre Phase. Durch unterschiedliche Wechselwirkungen der Proben mit der stationären Phase werden diese unterschiedlich lange zurück gehalten. Eine starke Wechselwirkung sorgt beispielsweise dafür, dass eine Substanz lange in der Säule verbleibt. Gegenteilig sorgt eine geringe Wechselwirkung für eine kurze Retentionszeit in der Säule. Hierdurch erscheinen die Bestandteile der Substanz zu unterschiedlicher Zeit am Ende der Trennsäule, wo sie mit einem UV-Detektor nachgewiesen und über die Peakhöhe quantifiziert werden können.

Die Ergebnisse wurden dann in die TDM-Datenbank der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie übernommen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS Statistics, version 20 (IBM Corporation, Armonk, USA). Es wurden verschiedene Tests durchgeführt, um die statistische Beziehung zwischen Serumkonzentration der beiden TZA und der EKG-Parameter zu untersuchen.

2.5.1 Mann-Whitney-U-Test

Zum Vergleich der QTc-Zeiten verschiedener unabhängiger Stichproben wurde in dieser Arbeit der nonparametrische Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Der Mann-Whitney-U-Test rechnet nicht mit den Messwerten selbst, sondern mit den Rängen, die zuvor jedem Messwert zugewiesen werden. Der kleinste Wert erhält den Wert 1, der nächstgrößere den Wert 2 und so weiter. Gibt es gleiche Messwerte, so erhalten diese einen „verbundenen Rang“. Wenn zum Beispiel Rang 7 und 8 gleich große Messwerte aufweisen, so wird ihnen der Rang 7,5 zugewiesen.

Dieser nonparametrischen Testform ist zu eigen, dass die absoluten Abstände zwischen den Messwerten nicht berücksichtigt werden. Somit erlangen „Ausreißer“, also besonders hohe oder besonders niedrige Werte, weniger Einfluss auf die statistische Testung. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob eine zentrale Tendenz zweier Stichproben übereinstimmt oder sich unterscheidet.

2.5.2 Rangkorrelation nach Spearman's Rho

Um einen statistischen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration der TZA und der QTc-Zeit zu untersuchen, wurde eine Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt.

Eine Korrelation der gemessenen Variablen setzt voraus, dass diese intervallskaliert sind und dass ein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Um dies zu umgehen, wurde hier eine Rangkorrelation nach Spearman's Rho durchgeführt. Dabei wird jedem gemessenen Wert einer Variablen wie beim Mann-Whitney-U-Test ein Rang zugeordnet. Die dadurch erhaltenen beiden Rangreihen werden verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Rangkorrelation zwischen Serumspiegeln und den EKG-Parametern Herzfrequenz, PQ-, QRS- und QTc-Zeit nach Spearman's Rho

In diesem Teil wird ein statistischer Zusammenhang zwischen den EKG-Parametern Herzfrequenz, PQ-, QRS- bzw. QTc-Zeit und der Höhe des Serumspiegels der beiden trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin und ihrer Metabolite beziehungsweise des Summenspiegels, der aus diesen beiden gebildet wurde, untersucht. Dafür wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

3.1.1 Amitriptylin

Berücksichtigte man alle 106 Patienten unter Amitriptylin-Therapie, zeigte sich ein signifikanter positiver Korrelationskoeffizient zwischen dem Nortriptylin-Spiegel und der QTcB- ($r = 0,240$, $p = 0,013$) und QTcH-Zeit ($r = 0,205$, $p = 0,035$). Dieser positive Korrelationskoeffizient zeigt, dass ein höherer Nortriptylin-Spiegel mit einer längeren QTc-Zeit assoziiert ist. Dieser statistische Zusammenhang wird unten in zwei Streudiagrammen für QTcB und QTcH veranschaulicht (Abb. 3.1.1.a und Abb. 3.1.1.b).

Für die QTcF- ($r = 0,182$) und QTcLC-Zeit ($r = 0,169$) war der positive Zusammenhang knapp nicht signifikant, jedoch noch auf Trendniveau (p (QTcF) = $0,062$ und p (QTcLC) = $0,083$). Ebenso trat ein signifikanter positiver Korrelationskoeffizient bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen

der Summenkonzentration aus Amitriptylin- und Nortriptylinkonzentration und der QTcB-Zeit auf ($r = 0,221$, $p = 0,023$).

Tab. 3.1.1: Korrelation nach Spearman-Rho zwischen der Dosis, der Serumkonzentration von Amitriptylin, Nortriptylin und der Summe aus diesen beiden Konzentrationen und der Herzfrequenz und QTc-Zeit – alle aufgenommenen Patienten ($n = 106$)

		HF	PQ	QRS	QTcB	QTcF	QTcH	QTcLC
Dosis	r	0,187	0,045	-0,003	-,019	-,126	-,065	-,143
	p	0,055	0,646	0,976	,850	,199	,509	,143
Amitriptylin- konzentration	r	0,168	0,091	-0,109	,071	-,027	,018	-,040
	p	0,085	0,355	0,264	,469	,782	,856	,687
Nortriptylin- konzentration	r	0,184	0,226	0,095	,240	,182	,205	,169
	p	0,059	0,021	0,334	,013	,062	,035	,083
Summen- konzentration	r	0,184	0,195	0,025	,221	,136	,175	,122
	p	0,059	0,047	0,802	,023	,164	,073	,212

Die Herzfrequenz korrelierte jeweils auf Trendniveau positiv mit der Dosis, Amitriptylin-, Nortriptylin- sowie Summenkonzentration. Signifikant war der positive Zusammenhang zwischen PQ-Zeit und Nortriptylin- sowie Summenkonzentration.

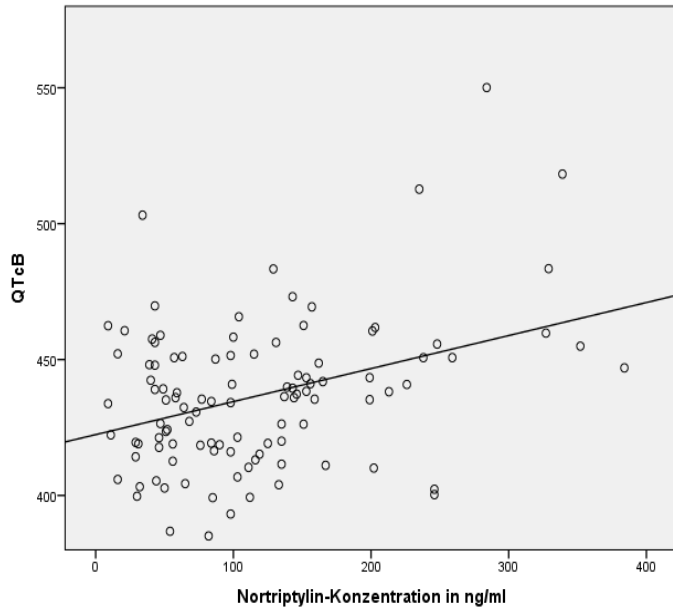


Abb. 3.1.1a: Streudiagramm des Nortriptylin-Spiegels auf der x-Achse und der QTcB-Zeit auf der y-Achse

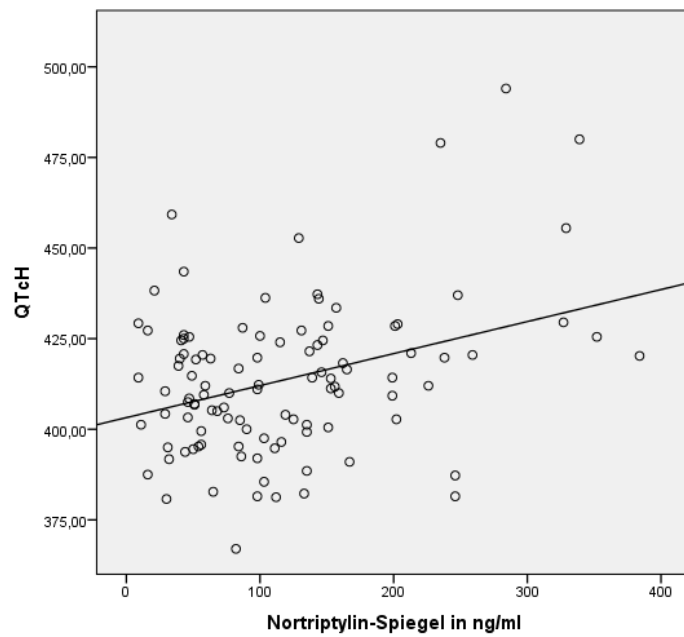


Abb. 3.1.1b: Streudiagramm mit dem Nortriptylin-Spiegel auf der X-Achse und der QTcH-Zeit auf der Y-Achse

3.1.2 Doxepin

Bei insgesamt 79 Patienten unter Doxepin-Therapie wurden verwertbare Daten erhoben. Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zeigte bei dieser Stichprobe keine signifikanten Ergebnisse. Weder der Doxepin- noch der Nordoxepin-Spiegel korrelierte signifikant mit der QTc-Zeit. Ebenso wenig war eine signifikante Rangkorrelation zwischen Summenspiegel und QTc-Zeit zu beobachten.

Tab. 3.1.2: Rangkorrelation nach Spearman-Rho zwischen der Dosis, dem Serumspiegel von Doxepin, Nordoxepin und der Summe aus diesen beiden Spiegeln und der Herzfrequenz und QTc-Zeit – alle Patienten (n = 79)

		HF	PQ	QRS	QTcB	QTcF	QTcH	QTcLC
Dosis	r	,200	-,203	,109	,080	-,011	,033	-,026
	p	,078	,078	,340	,485	,926	,770	,823
Doxepin- konzentration	r	-,036	-,013	,196	,015	,075	,081	,075
	p	,752	,912	,084	,895	,512	,480	,513
Nordoxepin- konzentration	r	,009	-,029	-,007	-,068	-,039	-,042	-,036
	p	,937	,808	,905	,555	,735	,718	,754
Summen- konzentration	r	-,027	,019	,065	-,049	-,004	,000	-,004
	p	,815	,808	,950	,666	,974	,998	,973

3.2 Mittelwertvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test

3.2.1 Amitriptylin

3.2.1.1 Überblick (Amitriptylin)

Patienten zeigten unter Einnahme von Amitriptylin eine durchschnittliche Herzfrequenz von 84 Schlägen pro Minute. Die PQ-Zeit dauerte durchschnittlich 167 ms und die QRS-Zeit 99 ms. Die Maximalwerte lagen bei 246 ms für PQ und 166 für QRS.

Die QT-Zeit war durchschnittlich 371 ms lang. Das ergab nach den verschiedenen Berechnungsmodellen eine mittlere frequenzkorrigierte QTc-Zeit von 413 ms (QTcLC) bis 437 ms (QTcB). Die Berechnung nach den Formeln von Fridericia (QTcF) und Hodges (QTcH) kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die Berechnung nach Framingham (QTcLC), nämlich 413 ms (QTcF) und 414 ms (QTcH). Das Maximum der QTc-Werte lag bei allen Korrekturmethode außerhalb der oberen Normgrenze, nämlich zwischen 483 ms nach Framingham und 550 ms nach Bazett.

Tab. 3.2.1.1: EKG-Parameter bei Patienten unter Amitriptylin-Therapie

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Frequenz	106	55	119	84	13,6
PQ	105	118	246	167	24,9
QRS	106	70	166	99	15,2
QT	106	312	444	371	28,4
QTcB	106	385	550	437	27,3
QTcF	106	361	499	413	23,2
QTcH	106	367	494	414	21,0
QTcLC	106	367	483	413	20,8

3.2.1.2 Referenzbereiche und Warnschwelle (Amitriptylin)

Ein weiterer Aspekt war der Zusammenhang zwischen Serumspiegeln und QTc-Zeiten. Während die Korrelation zwischen Serumkonzentration und QTc-Zeit in Kapitel 3.1 untersucht wurde, wird hier die Assoziation zwischen Serumkonzentrationen oberhalb des Referenzbereichs und der QTc-Zeit untersucht sowie das Auftreten solcher erhöhter Werte quantifiziert. Dazu werden auch die statistischen Zusammenhänge zwischen erhöhter Konzentration und Herzfrequenz, PQ- und QRS-Zeit untersucht.

Der therapeutische Referenzbereich für den Summenspiegel liegt für Amitriptylin plus Nortriptylin bei 80 bis 200 ng/ml. Von 106 Patienten unter Amitriptylin-Therapie fand sich bei 59 Patienten ein Wert über 200 ng/ml.

Die durchschnittlichen EKG-Parameter, unabhängig von der jeweiligen Korrekturmethode, unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit einer Serumkonzentration über und unterhalb der Obergrenze des therapeutischen Referenzbereichs.

Tab. 3.2.1.2a: Mittelwertvergleich zwischen Patienten mit Summenspiegel (AMI + NOR) im Referenzbereich (80-200 ng/ml) und darüber mittels Mann-Whitney-U-Test

	Summenspiegel ≤ 200 ng/ml (n = 47)		Summenspiegel > 200 ng/ml (n = 59)		Signifikanz beim M.- W.-U-Test
	Mittelwerte	Standard- abweichung	Mittelwerte	Standard- abweichung	
Frequenz	84	14,3	85	13,1	0,722
PQ	164	25,1	170	24,6	0,090
QRS	97	13,6	101	16,4	0,267
QT	368	25,6	373	30,4	0,488
QTcB	432	22,7	440	30,1	0,228
QTcF	409	17,7	416	26,5	0,248
QTcH	410	16,6	416	23,7	0,243
QTcLC	409	15,9	416	23,7	0,233
Summen- spiegel	117	51	333	111	≤ 0.001

Durch die AGNP-Consensus-Guidelines wurde eine Warnschwelle für das Labor von 300 ng/ml festgelegt, ab Erreichen derer der behandelnde Arzt unmittelbar verständigt werden muss (15). Wurde nun diese Schwelle als Trennwert festgelegt, erhielt man beim Vergleich der Mittelwerte folgende Ergebnisse:

Tab. 3.2.1.2b: Mittelwertvergleich zwischen Patienten mit Summenspiegel (AMI + NOR) unterhalb der Warnschwelle von 300 ng/ml und darüber mittels Mann-Whitney-U-Test

	Summenspiegel ≤ 300 ng/ml (n = 78)		Summenspiegel > 300 ng/ml (n = 28)		Signifikanz beim M.- W.-U-Test
	Mittel- werte	Standard- abweichung	Mittel- werte	Standard- abweichung	
HF	83,7	13,6	86,4	13,6	0,416
PQ	163	23,5	179	24,9	0,02
QRS	98	13	103	20	0,367
QTcB	432	23,1	449	34,0	0,020
QTcF	410	19,3	423	29,8	0,048
QTcH	410	17,6	423	26,6	0,027
QTcLC	409	17,5	421	26,5	0,048
Summen- spiegel	170	79	424	98	≤ 0,001

Die aus 28 Patienten bestehende Gruppe von Patienten mit Summenspiegeln jenseits der Warnschwelle zeigte signifikant längere QTc-Zeiten als Patienten mit niedrigeren Summenspiegeln (Mann-Whitney-U-Test). Dies galt für QTc-Werte nach allen Korrekturmethode. Zusätzlich war auch die PQ-Zeit in der Gruppe mit erhöhten Summenspiegeln signifikant verlängert.

Der Referenzbereich für Nortriptylin liegt laut AGNP-Consensus-Guidelines bei 70 bis 170 ng/ml. Eine Dichotomisierung der Patienten anhand dieser Obergrenze von 170 ng/ml ergab folgendes Bild:

Tab. 3.2.1.2c: Mittelwertvergleich zwischen Patienten mit Nortriptylin-Spiegel im Referenzbereich (70 - 170 ng/ml) und darüber mittels Mann-Whitney-U-Test

	NOR-Spiegel ≤ 170 ng/ml (n = 87)		NOR-Spiegel > 170 ng/ml (n = 19)		Signifikanz beim M.-W.-U- Test
	Mittel- werte	Standard- abweichung	Mittel- werte	Standard- abweichung	
HF	84	13,7	87	13,1	0,321
PQ	164	23,4	180	28,5	0,023
QRS	98	12,6	107	22,6	0,054
QTcB	432	22,3	457	38,1	0,004
QTcF	409	18,5	430	33,7	0,007
QTcH	410	17,0	429	29,8	0,005
QTcLC	409	16,8	427	29,8	0,010
Summen- spiegel	194	106	433	108	≤ 0,001

Hier wurde eine hochsignifikante Differenz ($p < 0,01$) zwischen QTc-Zeiten bei Patienten mit Nortriptylin-Spiegeln im und unterhalb des Referenzbereichs und Patienten mit erhöhten Nortriptylin-Spiegeln deutlich. Diese Differenz lag zwischen 18 ms bei QTcLC und 25 ms bei QTcB und war jeweils bei Patienten mit erhöhten Serumspiegeln länger. Zusätzlich waren erhöhte Spiegel auch mit längerer PQ-Zeit (164 ms zu 180 ms, $p < 0,05$) und QRS-Zeit (98 ms zu 107 ms, $p = 0,054$) assoziiert.

3.2.1.3 Geschlechtervergleich (Amitriptylin)

Betrachtete man die EKG-Parameter getrennt nach Geschlecht, ergab sich folgendes Bild:

Tab. 3.1.1b: Mittelwertvergleich von QTc-Zeiten und Serumspiegeln zwischen Männern und Frauen mittels Mann-Whitney-U-Test

	Männer (n = 46)		Frauen (n = 60)		Signifikanz beim M.- W.-U-Test
	Mittel- werte	Standard- abweichung	Mittel- werte	Standard- abweichung	
HF	84,8	14,2	84,1	13,2	0,944
PQ	164,9	23,7	168,5	25,9	0,455
QRS	103,9	15,5	96,1	14,3	0,001
QTcB	433	27,9	439	26,7	0,111
QTcF	409	22,9	416	23,2	0,044
QTcH	410	20,9	416	20,9	0,061
QTcLC	409	20,5	415	20,8	0,046
Summenspiegel	214	118,8	255	153,4	0,226

Signifikant sind hier die höheren Werte für die QRS-Zeit bei Männern (104 ms gegenüber 96 ms, $p < 0,05$). Zudem konnten hier höhere durchschnittliche QTc-Zeiten bei den Patientinnen beobachten werden, obwohl sich die Serumkonzentration von Amitriptylin und Nortriptylin nicht signifikant unterschieden. So lag QTcF für Frauen 7 ms über dem durchschnittlichen Wert der Männer, QTcH war 6 ms und QTcLC war wiederum 7 ms länger unter den Frauen.

Dabei zeigte sich der Unterschied für QTcF ($p = 0,044$) und QTcLC ($P = 0,046$) signifikant, und für QTcH mit einem p-Wert von 0,061 marginal oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05.

3.2.2 Doxepin

3.2.2.1 Überblick

Bei insgesamt 79 Patienten unter Doxepin-Therapie wurden EKGs zeitgleich zur Serumspiegel-Bestimmung abgeleitet. Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug 79 Schläge pro Minute und lag damit genau wie die durchschnittliche QTc-Zeit im Normbereich. Bei einem Patienten wurde eine Tachykardie mit einer Herzfrequenz von 143 Schlägen pro Minute beobachtet. Bei diesem Patienten zeigte sich auch die Dauer des QRS-Komplexes (36 ms) und der QT-Zeit (216 ms) außergewöhnlich kurz.

Die Maxima der QTc-Zeiten stellten sich bei allen Berechnungsformeln abnorm verlängert dar, mit 493 ms für QTcH als größtem dieser Werte.

Tab. 3.2.2.1: EKG-Parameter bei Patienten unter Doxepin-Therapie

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Frequenz	79	54	143	79	14,5
PQ	76	128	312	162	21,4
QRS	79	36	192	95	18,7
QT	79	216	502	375	35,4
QTcB	79	333	481	427	21,6
QTcF	79	289	488	409	23,0
QTcH	79	361	493	409	18,2
QTcLC	79	305	488	409	21,3
Summen- spiegel	79	12	646	108	96,6

3.2.2.2 Referenzbereich (Doxepin)

Der therapeutische Referenzbereich für Doxepin plus Nordoxepin liegt bei 50-150 ng/ml. Bei Betrachtung der durchschnittlichen QTc-Zeiten bei Patienten mit Doxepin-Serumspiegeln im Referenzbereich und darüber ergab sich folgendes Bild:

Tab. 3.2.2.2: Mittelwertvergleich zwischen Patienten mit Summenspiegel (Doxepin + Nordoxepin) im Referenzbereich (50 - 150 ng/ml) und darüber mittels Mann-Whitney-U-Test

	Summenspiegel \leq 150 ng/ml (n = 64)		Summenspiegel $>$ 150 ng/ml (n = 15)		Signifikanz beim M.-W.-U- Test
	Mittel- werte	Standard- abweichung	Mittel- werte	Standard- abweichung	
HF	79	13,1	81	19,9	0,95
PQ	159	15,7	174	46,7	0,507
QRS	95	18,8	92	19,0	0,568
QTcB	428	18,8	424	30,8	0,95
QTcF	410	18,1	405	37,3	0,671
QTcH	410	17,4	409	20,8	0,666
QTcLC	410	17,5	407	33,1	0,644
Summen- spiegel	73	36	257	130	\leq 0,001

15 Patienten zeigten Serumspiegel oberhalb des Referenzbereichs, 64 Patienten hatten normale Serumspiegel. Die durchschnittlichen Zeiten für die verschiedenen EKG-Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit normalem und erhöhtem Summenspiegel im Blutserum.

3.2.2.3 Geschlechtervergleich (Doxepin)

Im Vergleich der EKG-Parameter von Männern und Frauen ergab sich folgendes Bild:

Tab. 3.1.3b: Mittelwertvergleich von QTc-Zeiten und Summenspiegel (Doxepin + Nordoxepin) zwischen Männern und Frauen unter Doxepin-Therapie mittels Mann-Whitney-U-Test

	Männer (n = 41)		Frauen (n = 38)		Signifikanz beim M.-W.-U- Test
	Mittel- werte	Standard- abweichung	Mittel- werte	Standard- abweichung	
HF	81	16,7	77	11,4	0,200
PQ	165	28,7	159	18,4	0,429
QRS	100	23,3	88	8,5	0,000
QTcB	427	24,7	426	18,0	0,606
QTcF	408	27,7	409	16,7	0,833
QTcH	410	20,7	408	15,4	0,977
QTcLC	409	25,6	410	15,7	0,750
Summenspiegel	100	70,7	127	123,0	0,456

Die QTc-Zeiten bei Frauen und Männern waren in dieser Stichprobe unter Therapie mit Doxepin sehr ähnlich. Je nach Berechnungsformel ergab sich eine geringfügig größere oder kleinere QTc-Zeit unter den beiden Geschlechtern. Eine Tendenz war nicht abzulesen.

Der Summenspiegel aus Doxepin plus seinem aktiven Metabolit Nordoxepin lag bei Frauen im Durchschnitt deutlich höher als bei den Männern, nämlich 127 ng/ml zu 100 ng/ml. Dieser Unterschied war im Mann-Whitney-U-Test jedoch nicht signifikant.

Bei 6 von 79 (7,6 %) untersuchten Patienten trat eine verlängerte QTcB-Zeit auf. Vier dieser auffälligen Zeiten waren bei männlichen Patienten zu beobachten und nur zwei bei weiblichen Patienten. Frequenzkorrigierte QT-Zeiten, die durch die übrigen Formeln berechnet wurden, wiesen wesentlich seltener auffällige QTc-Zeiten auf. So traten insgesamt nur bei einem männlichen Patienten (1,3 %) verlängerte QTc-Zeiten nach Framingham, Fridericia und Hodges auf.

Tab. 3.1.3c: Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten mit verlängerten QTc-Zeiten aufgeteilt nach Berechnungsmethode (Doxepin)

		Männer	Frauen	Insgesamt
Abnorm verlängert	QTcB	4	2	6
	QTcF	1	0	1
	QTcH	1	0	1
	QTcLC	1	0	1
Alle Patienten		41	38	79

3.2.3 Vergleich zwischen Amitriptylin und Doxepin

Aufgrund der vergleichbar großen Stichprobe von Patienten unter Amitriptylin- und Doxepin-Therapie ließen sich die Mittelwerte für einige EKG-Parameter vergleichen und mögliche Differenzen auf ihre Signifikanz hin prüfen. Dazu wurden die Daten mit Hilfe eines Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Hierbei zeigten sich folgende Ergebnisse:

Tab. 3.2.3: Vergleich zwischen EKG-Parametern von Patienten unter Amitriptylin-Therapie mit Patienten unter Doxepin-Therapie mittels Mann-Whitney-U-Test

	Amitriptylin-Therapie (n = 106)		Doxepin-Therapie (n = 79)		Signifikanz beim M.-W.-U-Test
	Mittelwerte	Standard- abweichung	Mittelwerte	Standard- abweichung	
Frequenz	84	13,6	79	14,5	0,006
PQ	167	24,9	158	35,1	0,046
QRS	99	15,2	95	18,7	0,003
QT	371	28,4	376	35,4	0,248
QTcB	437	27,3	427	21,4	0,035
QTcF	413	23,2	409	22,7	0,315
QTcH	414	21,0	409	18,0	0,183
QTcLC	413	20,8	410	21,1	0,476

Die Mittelwerte für die Herzfrequenz unterschieden sich zwischen beiden Patientengruppen deutlich. So war die durchschnittliche Herzfrequenz in der Amitriptylin-Gruppe mit 84 Schlägen pro Minute deutlich höher als in der Doxepin-Gruppe mit 79 Schlägen pro Minute. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich dieser Unterschied als hochsignifikant ($p < 0,01$).

Im Mittel waren die QTc-Zeiten in der Amitriptylin-Gruppe (QTcB = 437 ms) länger als in der Doxepin-Gruppe (QTcB = 427 ms). Allerdings ließ sich eine Signifikanz nur für die nach Bazett berechnete QTcB-Zeit nachweisen ($p < 0,05$). Die Unterschiede in der QTc-Zeit waren nach den übrigen Korrekturmethode geringer und nicht signifikant.

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Unter Amitriptylin-Therapie zeigte sich eine signifikante positive Rangkorrelation zwischen Nortriptylin-Spiegel und QTcB- und QTcH-Zeit. Für die übrigen Korrekturmethode n war die Korrelation auf Trendniveau. Zwischen PQ-Zeit und Nortriptylin- sowie Summenkonzentration zeigte sich ebenfalls ein signifikanter positiver Zusammenhang.

Im Mann-Whitney-U-Test waren die QTc-Zeiten der Patienten mit Summenspiegeln aus Amitriptylin und Nortriptylin jenseits der Warnschwelle signifikant länger als bei den Patienten mit niedrigeren Summenspiegeln (alle Korrekturmethode n) und auch die PQ-Zeit dieser Gruppe war signifikant verlängert.

Ähnliches galt für das Patientenkollektiv mit einem Nortriptylin-Spiegel oberhalb des Referenzbereichs von 170 ng/ml. Dieses zeigte signifikant längere QTc-Zeiten nach allen Korrekturmethode n und zudem längere PQ- und QRS-Zeiten.

Wichtig ist es zu beachten, dass es keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Dosis und den EKG-Parametern gab.

4.2 Frequenzkorrekturmethode für QT-Zeiten

4.2.1. Entstehung, Methode, Stichprobe

Wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben, hängt die QT-Zeit als Maß für die Repolarisierungszeit des Kammermyokards stark von der Herzfrequenz beziehungsweise vom Abstand zwischen zwei R-Zacken (RR) ab. Um QT-Zeiten vergleichbar zu machen, wurde versucht, die QT-Zeit an eine bestimmte Herzfrequenz, meist 60 Schläge pro Minute, anzupassen. Dafür entstanden mehrere Korrekturmethode, die sämtlich davon ausgehen, dass eine mathematische Formel zur Beschreibung der physiologischen QT/RR-Beziehung existiert. Allerdings lässt diese Annahme die große interindividuelle Varianz der QT/RR-Beziehung außer Acht (121). Nichtsdestotrotz ist im klinischen Alltag eine Bestimmung der QT/RR-Beziehung für alle Patienten unter verschiedenen Umständen (ohne/mit Medikation, Elektrolyte normal/pathologisch etc.) einzeln nicht realisierbar. Deshalb muss auch weiterhin durch eine mathematische Anpassung der QT-Zeit an die Herzfrequenz die tatsächliche Repolarisierungszeit des Kammermyokards geschätzt werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten Korrekturmethode zur Anpassung der QT-Zeit an die Herzfrequenz haben einen sehr unterschiedlichen Hintergrund. Die Korrekturmethode nach Bazett und Fridericia entstanden unabhängig voneinander bereits im Jahre 1920. Bazett untersuchte hierfür die Elektrokardiogramme von 39 gesunden männlichen Probanden (12 bis 38 Jahre), 11 gesunden Säuglingen und Kindern (1 Tag bis 11 Jahre) sowie 20 gesunden Frauen (20 bis 53 Jahre). Daraus entwickelte er eine Formel für die physiologische QT-Zeit bei verschiedenen Herzfrequenzen (118). Im Jahr 1947 modifizierten Taran und Szilagy die Formel, um daraus frequenzkorrigierte QT-Zeiten berechnen zu können (122). Die Bazett-Formel genießt bis heute in der klinischen

Praxis sowie in Forschung und Lehre eine große Popularität. Fridericia untersuchte die EKGs von 50 hauptsächlich jungen Patienten (28 männliche und 22 weibliche Probanden, Alter < 40 Jahre) und entwickelte aus diesen Ergebnissen seine Formel (119).

Im Jahr 1983 stellten Hodges et al. ihre lineare Formel zur Berechnung der QTc-Zeit vor und 1992 veröffentlichten Sagie et al. ihre Formel zur linearen Korrektur der QT-Zeit. Sagie et al. bedienten sich hierzu der Daten aus der großen Framingham Heart Study mit 5018 Teilnehmern (2239 Männer, 2779 Frauen) im Alter von 28 bis 62 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren (73).

4.2.2 Stärken und Schwächen der Korrekturmethode

Die Bazett-Formel wurde häufig standardmäßig eingesetzt, ob in der Klinik zur Diagnostik oder in der Forschung zur Evaluation von kardialen Nebenwirkungen neuer Wirkstoffe (123). Einige Arbeiten untersuchten die Stärken und Schwächen der einzelnen Korrekturmethode.

Im Jahr 2004 führten Luo et al. eine Studie mit 10303 EKGs von gesunden Probanden (4883 weiblich, 5420 männlich) durch. Die durchschnittlichen QTc-Zeiten unterschieden sich in Abhängigkeit von der Korrekturmethode deutlich, wobei QTcB-Zeiten deutlich länger waren als die QTc-Zeiten nach den übrigen Korrekturmethode und zudem die größte Standardabweichung aufwiesen (QTcB = 427 ± 25 ms; QTcF = 410 ± 23 ms; QTcH = 411 ± 21 ms; QTcLC = 410 ± 22 ms).

Im nächsten Schritt wurde der Korrelationskoeffizient zwischen QTc-Zeit und

Herzfrequenz untersucht. Die QTc-Zeit sollte möglichst wenig mit der Herzfrequenz korrelieren, da eine fehlende oder sehr geringe Korrelation ein Hinweis darauf ist, dass die Herzfrequenz keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf die QTc-Zeit besitzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten für EKGs von Patienten beider Geschlechter ohne Rücksicht auf die Herzfrequenz, dass der Korrelationskoeffizient zwischen Herzfrequenz und QTcH-Zeit mit 0,11 deutlich niedriger war als zwischen der Herzfrequenz und den übrigen QTc-Zeiten (QTcB: 0,33, QTcF: 0,24, QTcLC: 0,26). Bei Männern mit einer Herzfrequenz unter 100/min zeigte sich der geringste Korrelationskoeffizient zwischen Herzfrequenz und QTcF-Zeit, jenseits der Herzfrequenz von 100/min korrelierte die QTcH-Zeit am wenigsten mit der Herzfrequenz. Bei den Frauen war der Korrelationskoeffizient zwischen Herzfrequenz und QTcF-Zeit für eine Herzfrequenz unter 60/min am geringsten, darüber zeigte die QTcH-Zeit die geringste Korrelation (124).

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die Berechnung nach Bazett die größte Korrelation zwischen QTc und Herzfrequenz aufweist. Generell liefert die Korrekturmethode nach Hodges unter diesem Gesichtspunkt die besten Ergebnisse, wobei in bestimmten Fällen (Männer mit Herzfrequenz < 100/min; Frauen mit Herzfrequenz < 60/min) die Korrekturmethode nach Fridericia vorzuziehen ist.

Eine Rangkorrelationsanalyse zwischen Herzfrequenz und QTc-Zeit bei den hier vorliegenden Daten, ergab ein ähnliches Bild. Geschlechterübergreifend und ohne Rücksicht auf die Herzfrequenz schnitt die Berechnung nach Hodges mit dem niedrigsten Korrelationskoeffizienten von 0,069 deutlich am besten ab. Ebenfalls gut schnitt die Formel nach Fridericia ab ($r = -0,114$), während vor allem die Bazett-Formel durch eine relativ stark ausgeprägte Korrelation mit der

Herzfrequenz ($r = 0,388$) schlecht abschnitt.

Tab. 4.1.2: Rangkorrelationsanalyse nach Spearmans Rho zwischen Herzfrequenz und QTc-Zeiten nach verschiedenen Formeln ($n = 206$)

		QT	QTcB	QTcF	QTcH	QTcLC
Herzfrequenz	r	-0,774	0,388	-0,114	0,069	-0,200
	p	0,000	0,000	0,102	0,323	0,004

4.2.3 Überkorrektur durch Bazett und Fridericia

In einer Studie von Indik et al. wurden 2006 die einzelnen Korrekturmethode verglichen. Hierfür wurden QT-Zeiten bei 19 Probanden vor und während sportlicher Aktivität bei verschiedenen Herzfrequenzen vor und nach Einnahme einer QTc-Zeit verlängernden Substanz (Ibutilid, Antiarrhythmikum Klasse III) gemessen. Die unkorrigierte QT-Zeit-Verlängerung wurde bei einer Herzfrequenz von 60/min gemessen und mit der nach den verschiedenen Formeln berechneten QTc-Zeit-Verlängerung bei verschiedenen höheren Herzfrequenzen während sportlicher Aktivität verglichen.

Im Ergebnis zeigte sich eine deutliche Überkorrektur durch die Bazett- und Fridericia-Formel bei Herzfrequenzen zwischen 60 und 120 Schlägen pro Minute. Die Formel nach Bazett überschätzte die QT-Intervall-Verlängerung durch Ibutilid bei einer Herzfrequenz von 80 Schlägen pro Minute bei Männern um 15 % (26,2 +/- 2,3 ms gegenüber tatsächlich gemessenen 22,8 +/- 1,9 ms, $p < 0,001$) und bei Frauen um 17 % (25,2 +/- 2,7 ms gegenüber tatsächlich gemessenen 21,6 +/- 2,3 ms, $p < 0,001$). Bei einer Korrektur nach Fridericia wurde die QT-Intervall-Verlängerung um 10% bei Männern (25 +/- 2,1 ms gegenüber 22,8 +/- 1,9 ms) und

11 % bei Frauen (23,9 +/- 2,5 ms gegenüber 21,6 +/- 2,3 ms) überschätzt. Bei einer Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute war diese Überkorrektur noch deutlicher. Hier wurde in der Formel nach Bazett bei Frauen die Verlängerung des QT-Intervalls um 44 % (15,9 ms gegenüber 11,0 ms) überschätzt und bei Männern immerhin noch um 41 % (19,6 ms gegenüber 13,9 ms). Sowohl die Framingham- als auch die Hodges-Korrekturmethode zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen tatsächlicher QT-Zeit bei 60 Schlägen pro Minute und errechneter QTc-Zeit bei verschiedenen Herzfrequenzen (22,8 +/- 1,9 ms gegenüber 22,7 +/- 2,0 ms für Männer; 21,6 +/- 2,3 gegenüber 21,8 +/- 2,2 ms für Frauen) (123).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Korrektur nach Bazett die schlechteste Eignung für die Berechnung der tatsächlichen QTc-Zeit besitzt. Eine standardmäßige Verwendung dieser ist nach aktuellem Wissensstand überholt. Sinnvoller wäre die Verwendung der Korrekturmethode nach Hodges, da diese der tatsächlichen QTc-Zeit am nächsten kommt und hier die wenigsten von der Herzfrequenz abhängigen Fehler entstehen.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

4.3.1 QTc-Zeit und TZA-Serumspiegel

4.3.1.1 Zusammenhang zwischen Metabolit- bzw. Summenspiegel und QTc-Zeit

Die Rangkorrelationsanalyse bei Patienten unter Amitriptylin-Therapie ergab interessante Ergebnisse. Im diesem Patientenkollektiv findet sich eine signifikante Korrelation zwischen Nortriptylin-Spiegel und QTcB ($r = 0,24$; $p < 0,05$) und Nortriptylin-Spiegel und QTcH ($r = 0,205$; $p < 0,05$). Ebenso lässt sich hier eine signifikante Korrelation zwischen Summenspiegel und QTcB finden ($r = 0,221$; $p < 0,05$).

Eine Korrelation zwischen Nortriptylin-Spiegel und QTc-Zeit, egal nach welcher Korrekturmethode berechnet, ist bei ausreichend großer Stichprobe zu erwarten. Dies passt zu den Ergebnissen der Mittelwertvergleiche. Ebenso ist festzustellen, dass Nortriptylin einen größeren Einfluss auf die QTc-Zeit besitzt als Amitriptylin.

Bei Doxepin ließ sich keine signifikante Rangkorrelation zwischen Serumspiegeln und QTc-Zeiten finden. Hier liegt bei ausreichend großer Stichprobe kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor.

4.3.1.2 Gründe für die größere Korrelation zwischen QTc-Zeit nach Bazett mit Metabolit- und Summenspiegel (Amitriptylin)

Die größte Korrelation zwischen Serumspiegel und QTc-Zeit für Patienten unter Amitriptylin-Therapie findet sich bei Verwendung der Bazett-Korrekturmethode.

Dafür liegen vermutlich verschiedene Gründe vor:

1. Die Bazett-Formel führt zu den meisten extremen Werten für die QTc-Zeit. So ist die längste berechnete QTcB-Zeit 550 ms, die längste QTc-Zeit der übrigen Methoden die QTcF-Zeit mit lediglich 499 ms (Vgl. Tab. 3.1.1a). Dieser verhältnismäßig große Unterschied ist nicht verwunderlich, beachtet man die Kritik an der Bazett-Korrekturmethode von Luo et al., die zu ähnlichen Ergebnissen gekommen waren (124). Diese extremeren Werte, insbesondere im höheren Herzfrequenzbereich, könnten durch eine Überkorrektur zu einer Überschätzung der tatsächlichen Korrelation führen.
2. Die Herzfrequenz korreliert fast signifikant mit dem Nortriptylin-Spiegel und Summenspiegel (beide exakt gleich: $r = 0,189$; $p = 0,059$). Ein höherer Serumspiegel führt also auch zu höheren Herzfrequenzen. Betrachtete man nur die Daten der Frauen unter Amitriptylin-Therapie, so wurde diese Korrelation für Amitriptylin ($r = 0,302$, $p = 0,019$) und den Summenspiegel ($r = 0,268$, $p = 0,038$) signifikant und für Nortriptylin knapp nicht signifikant ($r = 0,227$, $p = 0,081$, Vgl. Tab. 3.2.1.3). Dies ist auf die anticholinergen Eigenschaften von Amitriptylin und Nortriptylin zurückzuführen. Da die Herzfrequenz den größten Einfluss auf die QTcB-Zeit besitzt (123), ist es denkbar, dass ein QTc-Zeit-verlängernder Effekt von Nortriptylin durch die Herzfrequenz-steigernde Eigenschaft von Nortriptylin verstärkt und verzerrt wird. Dieser Herzfrequenz-steigernde Effekt von Amitriptylin und Nortriptylin ist in der Literatur beschrieben. In einer klinischen Studie von Reclin et al. (125) wurden Herzfrequenzanalysen bei 24 Patienten vor dem Beginn einer Medikation mit 150mg Amitriptylin und 14 Tage nach Beginn durchgeführt. Es zeigte

sich eine Steigerung der Herzfrequenz von durchschnittlich 78,1 auf 93,6 Schlägen pro Minute ($p < 0,0001$). In der Kontrollgruppe, die 24 Probanden gleichen Geschlechts und ähnlichen Alters einschloss, zeigten sich keine nennenswerten Veränderungen der Herzfrequenz.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Burgess et al. (126), als sie die EKGs von 6 Patienten unter Placebo und 4-6 Wochen nach Beginn einer Therapie mit Amitriptylin untersuchten. Hier zeigte sich eine Herzfrequenzsteigerung um durchschnittlich 16 Schläge pro Minute ($p < 0,02$) unter Amitriptylin-Therapie.

Es ist somit davon auszugehen, dass durch die anticholinergen Eigenschaften des Amitriptylin und seines Metaboliten durch Steigerung der Herzfrequenz das Ausmaß der QTc-Zeit-Verlängerung insbesondere bei der hierfür anfälligsten Korrekturmethode nach Bazett überschätzt wird. Zur tatsächlichen Beurteilung eignet sich die Korrekturmethode nach Hodges am besten. Es zeigt sich jedoch auch hier eine signifikante Rangkorrelation zwischen Serumspiegeln des Nortriptylin und QTcH ($r = 0,205$; $p < 0,05$).

Amitriptylin hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die QTc-Zeit, was zu der Annahme führt, dass der QTc-Zeit-verlängernde Effekt von Patienten unter Amitriptylin-Therapie auf das Nortriptylin zurückgeführt werden kann und daher Nortriptylin als Prädiktor für kardiale Risiken bei Patienten unter Amitriptylin-Therapie verwendet werden sollte.

4.3.1.3 QTc-Zeit-Verlängerung bei erhöhten TZA-Serumspiegeln

Der in Kapitel 3.2 vorgestellte Mittelwertvergleich der QTc-Zeiten zwischen

Patienten mit Serumspiegeln im Referenzbereich und Patienten mit erhöhten Serumspiegeln lieferte signifikante Ergebnisse.

Patienten unter Amitriptylin-Therapie zeigten im Durchschnitt längere QTc-Zeiten, wenn der Summenspiegel von Amitriptylin plus Nortriptylin größer 200 ng/ml (Vgl. Tab. 3.2.1.2a), größer 300 ng/ml (Vgl. Tab. 3.2.1.2b) oder der Nortriptylin-Spiegel größer 170 ng/ml (Vgl. Tab. 3.2.1.2c) war. Sowohl für einen Summenspiegel größer 300 ng/ml als auch für einen Nortriptylin-Spiegel größer 170 ng/ml war diese QTc-Zeit-Verlängerung im Mann-Whitney-U-Test signifikant, egal welche Korrekturmethode verwendet wurde. Hierbei wurden der Referenzbereich und die Warnschwelle für die Summenspiegel von Amitriptylin und Nortriptylin sowie die Obergrenze für den Nortriptylinspiegel den aktuellen AGNP-Consensus-Guidelines entnommen (15). Auch diese Ergebnisse sprechen für Nortriptylin als entscheidenden Faktor für eine QTc-Zeit-Verlängerung bei erhöhten Werten, sodass vor allem die Beachtung der Obergrenze für den Nortriptylinspiegel zur Minimierung des kardialen Risikos beachtet werden sollte.

Die Ergebnisse für Amitriptylin sind ähnlich wie die Ergebnisse vorheriger Studien (Vgl. Kap. 1.3.5). So fanden sowohl van Noord et al. (115), Funai et al. (116) und Okayasu et al. (117) verlängerte QTc-Zeiten bei Einnahme von Amitriptylin im Vergleich zu keiner Einnahme von Amitriptylin. Ein erhöhter Spiegel des Wirkstoffs bzw. seines Metaboliten führt den Ergebnissen in Kapitel 3.2.1 zufolge zu einer stärkeren Verlängerung der QTc-Zeit, egal nach welcher Korrekturmethode, als ein Spiegel im Referenzbereich oder darunter.

Wie in Tabelle 3.2.2.2 zu sehen ist, lässt sich diese QTc-Zeit-Verlängerung für Doxepin nicht finden. Hier unterscheidet sich der Mittelwert für die QTc-Zeit

nicht signifikant, wenn der Summenspiegel aus Doxepin plus Nordoxepin größer als 150 ng/ml und damit oberhalb des Referenzbereichs ist.

Wie oben beschrieben zeigten Patienten unter Doxepin-Therapie keine QTc-Zeit-Verlängerung bei erhöhtem Serumspiegel. Dies ist deshalb interessant, da in verschiedenen Studien auf die QTc-Zeit-verlängernde Wirkung von Doxepin hingewiesen wurde. Baker et al. fanden bei 19 Patienten eine deutliche Verlängerung der QTcB-Zeit nach 2, 4 und 6 Wochen. Gleichzeitig kam es zu einer deutlichen Beschleunigung der Herzfrequenz, die durch den Mechanismus der Überkorrektur bei Verwendung der Bazett-Formel eine leichte QTc-Zeit-Verlängerung verstärken und verzerren kann (127). Die übrigen Beschreibungen von QTc-Zeit-Verlängerungen durch Doxepin-Therapie basieren auf Case-Reports (128, 129) und einer In-Vitro-Studie (113).

Deutlich wird hier ein entscheidender Unterschied der zitierten Studien und von der hier durchgeführten Untersuchung. So wurden bei Baker et al. lediglich EKG-Parameter vor Einnahme von Doxepin mit erhobenen Parametern nach Einnahme von Doxepin verglichen. Die Höhe der Serumspiegel blieb außen vor.

4.3.1.4 Vergleich der QTc-Zeit zwischen Amitriptylin und Doxepin

Im direkten Vergleich der QTc-Zeit-Mittelwerte zwischen Patienten unter Amitriptylin- und Doxepin-Therapie zeigten sich durchschnittlich längere QTc-Zeiten bei der Amitriptylin-Gruppe (Vgl. Tab. 3.2.3). Am größten war der Unterschied bei QTcB (10 ms). Bei den übrigen Korrekturmethode war dieser Unterschied kleiner (4 bis 5 ms). Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich sowohl eine signifikant längere QTcB-Zeit ($p < 0,05$) als auch eine signifikant schnellere

Herzfrequenz ($p < 0,05$) in der Amitriptylin-Gruppe. Die signifikante Differenz in der Herzfrequenz begünstigte in diesem Fall eine Überkorrektur durch die Bazett-Formel (Vgl. Kap. 4.1.3), wodurch es zu diesen deutlichen Unterschieden in der QTcB-Zeit im Vergleich zu den übrigen Korrekturmethode kommen konnte.

Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass das Risiko für die Entwicklung einer verlängerten QTc-Zeit durch die Amitriptylin-Therapie im Vergleich zur Doxepin-Therapie erhöht ist. In der Klinik ist somit insbesondere beim Einleiten und Fortführen einer Amitriptylin-Therapie ein sorgfältiges therapeutisches Drug-Monitoring, vor allem des Metaboliten Nortriptylin, und das Schreiben regelmäßiger EKGs indiziert.

4.3.2 Verlängerte QTc-Zeiten

Für Männer gilt eine QTc-Zeit unter 450 ms als normal, darüber als verlängert. Bei Frauen gilt eine QTc-Zeit unter 460 ms als normal, darüber als verlängert (130).

Für Amitriptylin ließ sich bei insgesamt 19 von 106 Patienten (18 %) eine verlängerte QTcB-Zeit nachweisen. Dieser erstaunlich hohen Anzahl an Patienten mit verlängerter QTcB-Zeit standen deutlich weniger Patienten mit langer QTc-Zeit gegenüber, wenn andere Formeln verwendet wurden, nämlich lediglich 6 (5,7 %, QTcF), 5 (4,7 %, QTcH) und 4 (3,8 %, QTcLC) Patienten.

Für Doxepin sind ebenfalls deutlich mehr Patienten mit verlängerter QTcB-Zeit zu finden (6 Patienten, 7,6 %) als mit den anderen Korrekturmethode errechnete

QTc-Zeiten (QTcF, QTcLC und QTcH jeweils 1 Patient, 1,3 %).

Diese deutlichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Bazett-Formel und allen anderen Formeln sind nicht überraschend. Luo et al. fanden, wenn auch bei einer Schwelle von 440 ms, bei über 30 % der untersuchten EKGs verlängerte QTcB-Zeiten gegenüber weniger als 2 % der EKGs bei alternativer Korrekturmethode (124). Verwendet man denselben Grenzwert von 440 ms mit unseren Daten für die Patienten unter Amitriptylin-Therapie, so finden sich insgesamt 43 Patienten (41 %) mit verlängerter QTcB-Zeit gegenüber nur 7 Patienten (7 %) bei Verwendung der anderen Korrekturmethode.

Weiterhin interessant war der deutlich höhere Anteil an Männern mit verlängerter QTc-Zeit trotz im Durchschnitt niedrigerer Summenspiegel aus Amitriptylin und Nortriptylin. Bei Amitriptylin wiesen 26 % der männlichen Patienten eine verlängerte QTcB-Zeit auf, während 12 % der Patientinnen eine verlängerte QTcB-Zeit zeigten. Für die übrigen Korrekturmethode war der Unterschied deutlich geringer. Bei 6,5 % (Fridericia, Hodges) bzw. 4,3 % (Framingham) der Männer fand sich eine verlängerte QTc-Zeit. Dem standen 5 % (Fridericia) bzw. 3,3 % (Hodges, Framingham) der Frauen mit verlängerter QTc-Zeit gegenüber (Vgl. Tab. 3.2.1.3).

Eine durchschnittlich höhere Herzfrequenz oder eine Häufung von hohen Herzfrequenzen bei Männern ist nicht zu beobachten. Eine mögliche Überkorrektur bei hoher Herzfrequenz kann hier nicht als Ursache für den größeren Anteil männlicher Patienten mit verlängerter QTcB-Zeit herangezogen werden.

Ebenso unterscheidet sich das Alter der männlichen und weiblichen Patienten nur in geringem Maße. Eine größere Inzidenz verlängerter QTc-Zeiten aufgrund eines höheren Patientenalters unter den Männern ist also nicht zu beobachten.

Eine Korrelation zwischen Kaliumspiegel und QTc-Zeit liegt in der vorliegenden Arbeit eindeutig vor (Vgl. Anhang 6.1.3). Ein Unterschied in der Höhe der Kaliumspiegel ist zwischen Männern und Frauen in den vorliegenden Daten nicht auszumachen und als Erklärungsansatz für das erhöhte Auftreten verlängerter QTc-Zeiten unter Männern daher ebenfalls zu verwerfen.

Es erscheint vor diesem Hintergrund nicht möglich, eine eindeutige Ursache für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten verlängerter QTc-Zeiten bei Männern im Vergleich zu Frauen zu identifizieren. Eine weitere Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv wäre hier sinnvoll.

Interessanterweise wurde in verschiedenen Studien dem weiblichen Geschlecht ein längeres QTc-Intervall nachgewiesen (73, 75). Dies bedeutet jedoch nicht gleichzeitig, dass Frauen auch ein erhöhtes Risiko für ein abnorm verlängertes QTc-Intervall aufweisen, insbesondere da der Grenzwert für Frauen höher liegt als für Männer (460 ms gegenüber 450 ms).

Studien, die das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten von Torsade-de-pointes-Tachykardien nennen, beruhen ausschließlich auf Metaanalysen von Fallstudien. In einer 13 Patienten umfassenden Analyse mehrerer Case Reports zum Auftreten von Torsade-de-pointes-Tachykardien unter TZA-Therapie untersuchten Vieweg et al. das Patientenkollektiv nach Risikofaktoren. 12 dieser 13 Patienten waren Frauen (53).

4.3.3 PQ- und QRS-Zeit beeinflusst durch TZA-Serumspiegel

4.3.3.1 PQ-Verlängerung bei erhöhten TZA-Spiegeln

Im Mittelwertvergleich der PQ-Zeiten verschiedener Patientenkollektive zeigte sich eine signifikant längere PQ-Zeit bei Amitriptylin-Summenspiegeln jenseits der Warnschwelle (163 ms zu 179 ms, $p = 0,02$). Gleiches galt für Nortriptylin-Werte oberhalb des Referenzbereichs (164 ms zu 180 ms, $p = 0,023$).

Auch die Rangkorrelation nach Spearman erbrachte für die PQ-Zeit eine signifikante Korrelation mit dem Nortriptylin- ($r = 0,226$, $p < 0,05$) und Summenspiegel ($r = 0,195$, $p < 0,05$).

Diese Ergebnisse passen zu einer Studie von Pellinen et al., in der die EKGs von 88 Patienten mit TZA-Überdosierung untersucht wurden. Es zeigte sich eine verlängerte PQ-Zeit bei 19 % der untersuchten Patienten (114). Auch Upward et al. sahen eine Verlängerung der PQ-Zeit um 8 % ($p < 0,02$) bei Patienten nach Einnahme und Dosissteigerung von Amitriptylin (131). Erhöhte Amitriptylin-Spiegel bei 44 Patienten mit einer Überdosis führten zu einer verlängerten PQ-Zeit (132).

Wie bereits in Kapitel 1.3.5.1 dargelegt, ist eine verlängerte PQ-Zeit mit dem Auftreten von Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion, Vorhofflimmern und erhöhter Mortalität vergesellschaftet (92).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass insbesondere Serumkonzentrationen oberhalb der Warnschwelle für die Summenkonzentration (Amitriptylin + Nortriptylin) und oberhalb des Referenzbereichs für Nortriptylin die Gefahr für

eine PQ-Zeit-Verlängerung erhöhen. Somit ist eine regelmäßige Kontrolle der PQ-Zeit zur frühzeitigen Erkennung von pathologischen Veränderungen und dem damit verbundenen erhöhten Risiko kardialer Erkrankungen notwendig.

4.3.3.2 QRS-Verlängerung bei erhöhten TZA-Spiegeln

Bei Untersuchung der Assoziation von TZA-Spiegeln auf die QRS-Zeit fanden sich keine signifikanten Ergebnisse. Weder Nortriptylin-, Amitriptylin- oder Summenspiegel hatten signifikante Auswirkungen auf die QRS-Zeit. Jedoch zeigten sich längere QRS-Zeiten im Mittelwertvergleich bei Patienten mit einem Nortriptylinspiegel oberhalb der Warnschwelle ($p = 0,054$).

Der Doxepin-Spiegel zeigte in der Rangkorrelation einen auf Trendniveau liegenden positiven Zusammenhang mit der QRS-Zeit ($r = 0,196$; $p = 0,084$).

Diese Ergebnisse weisen auf QRS-Zeit-verlängernde Eigenschaften von TZA hin, die auch durch Pellinen et al. beschrieben wurden (114). Auch Shannon beschrieb deutlich verlängerte QRS-Zeiten bei Patienten mit TZA-Intoxikation. Er identifizierte eine QRS-Verlängerung als wichtigsten Prädiktor für einen komplikativen Verlauf einer TZA-Intoxikation mit Kammerflimmern oder zerebralem Krampfgeschehen. Es war jedoch auch eine relative rasche Normalisierung der QRS-Zeit, meist innerhalb von 19 Stunden, zu beobachten (133). Inwiefern hierdurch Rückschlüsse auf eine dauerhafte QRS-Zeit-Verlängerung unter TZA-Einnahme möglich sind, ist wenigstens fraglich.

Zur besseren Untersuchung der Auswirkungen von TZA-Spiegeln auf die QRS-Zeit sind somit weitere Studien notwendig. Es erscheint jedoch zumindest eine

Kontrolle der QRS-Dauer während der Therapie mit einem TZA angeraten und bei verlängerter QRS-Dauer eine strenge Überprüfung der Indikation und möglicher pharmakologischer Alternativen geboten.

4.4 Problematik retrospektiver Studien

Das retrospektive Studiendesign, welches dieser Arbeit zugrunde liegt, birgt einige Schwächen. Ein Hauptkritikpunkt ist sicherlich, dass im Nachhinein die Datenerhebung unter standardisierten Bedingungen nicht sicher gewährleistet werden kann. Dies betrifft die Serumspiegelbestimmung der TZA und ihrer Metabolite, den Elektrolytwerten sowie das Schreiben der EKGs. Grundsätzlich wurden jedoch die Blutabnahmen jeweils am Morgen vor der Medikamentengabe durchgeführt. Das Ableiten der EKGs erfolgte jeweils in Ruhe. Aus Kopien der Patientenkurven wurde der Beginn der Verschreibung der Medikation überprüft.

Für die Serumspiegelbestimmung war die Bestimmung des Talspiegels im *Steady-State*, also frühestens 4 Halbwertszeiten nach regelmäßiger Einnahme des Medikaments und unmittelbar vor Einnahme einer weiteren Dosis, gefordert. Diese Maßgabe lag jeder Serumkonzentrationsbestimmung zugrunde, jedoch ist aufgrund zum Teil mangelnder Adhärenz eine sichere Aussage über die tatsächliche Dauer der Einnahme nicht möglich.

In einer prospektiven Studie hätte man zudem sicherstellen können, dass ein EKG zum exakten Zeitpunkt der Blutentnahme, also während des Talspiegels im *Steady-State*, geschrieben würde. Dies hätte zum Vorteil gehabt, dass der Serumspiegel zum Zeitpunkt der EKG-Messung exakt bekannt gewesen wäre und so das Verhältnis des Serumspiegels zu den EKG-Parametern noch genauer hätte untersucht werden können.

Wie bereits in Kapitel 4.2 erwähnt, besitzen die frequenzbezogenen Korrekturmethode der QT-Zeit einige Schwächen und berücksichtigen die

interindividuelle Variabilität nicht. Um die Auswirkungen der TZA auf die QT-Zeit also ganz genau zu beschreiben, wäre die Bestimmung einer individuellen QT/RR-Beziehung notwendig, und zwar zu einem Zeitpunkt, zu dem der Patient keine Medikamente einnimmt. Eine Bestimmung der QT/RR-Beziehung in einer großen Bevölkerungsgruppe mit dem Ziel, diese gewonnenen Daten zu einem späteren Zeitpunkt bei in der Zwischenzeit erkrankten und mit TZA behandelten Patienten einzusetzen, wäre zwar denkbar, jedoch praktisch kaum durchführbar. Außerdem ist eine Veränderung der QT/RR-Beziehung mit höherem Alter nicht auszuschließen beziehungsweise sogar wahrscheinlich.

Wünschenswert wäre es außerdem gewesen, Patienten mit kardialen Komorbiditäten entweder auszuschließen oder gruppiert zu untersuchen. So könnten potenzielle Einflussfaktoren wie Herzinsuffizienz, Herz-Rhythmus-Störungen oder koronare Herzkrankheit gesondert betrachtet werden und Veränderungen in den Überleitungszeiten in diesem besonders gefährdeten Patientenkollektiv untersucht werden. Zudem wäre eine Messung der verschiedenen EKG-Überleitungszeiten vor Therapiebeginn hilfreich gewesen, um für Patienten mit bereits vor Therapiebeginn auffälligen EKG-Parametern zu screenen.

Die Komedikation wurde nicht auf potenziell QTc-Zeit-verlängernde Substanzen kontrolliert. Einflüsse solcher Komedikationen können somit in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden.

Aussagen zu einem kausalen Zusammenhang zwischen Serumkonzentrationen und EKG-Veränderungen können aufgrund des Studiendesigns nicht getroffen werden.

5 Zusammenfassung

Viele Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer verlängerten QTc-Zeit und dem Auftreten von Torsade-de-Pointes-Tachyarrhythmien und dem plötzlichen Herztod hin. Auch AV-Blockierungen und Schenkelblöcke erhöhen das Risiko für kardiale Erkrankungen und Ereignisse deutlich. Eine direkte Beziehung zwischen Serumspiegeln der trizyklischen Antidepressiva und der Verlängerung der PQ-, QRS- oder QTc-Zeit wurde bisher jedoch nicht untersucht.

Aus diesem Anlass wurde in dieser Arbeit nun versucht, eine Korrelation zwischen den Serumspiegeln der trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin bzw. ihrer Metabolite und einigen EKG-Parametern zu identifizieren und zu beschreiben. Hierfür wurden die Daten von 172 Patienten der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie untersucht, die eine Serumspiegelbestimmung des Talspiegels im *Steady-State* der TZA einen Tag vor, einen Tag nach oder am selben Tag einer EKG-Ableitung erhalten hatten und keine pathologischen Elektrolytwerte vorwiesen.

In der Rangkorrelation zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Nortriptylin-Spiegel und QTcB ($r = 0,24$; $p < 0,05$) sowie QTcH ($r = 0,205$; $p < 0,05$), zwischen Nortriptylin und QTcF und QTcLC lag dieser Zusammenhang auf Trendniveau. Zwischen PQ-Zeit und Nortriptylin- ($r = 0,226$; $p < 0,05$) sowie Summenkonzentration ($r = 0,195$; $p < 0,05$) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter positiver Zusammenhang.

Im Mann-Whitney-U-Test waren die QTc-Zeiten der Patienten mit Summenspiegeln aus Amitriptylin und Nortriptylin jenseits der Warnschwelle von 300 ng/ml signifikant länger als bei den Patienten mit niedrigeren Summenspiegeln (QTcB = 449 zu 432 ms; QTcF = 423 zu 410 ms; QTcH = 423 zu 410 ms; QTcLC = 421 zu 409 ms; $p < 0,05$) und auch die PQ-Zeit dieser Gruppe war signifikant verlängert (PQ = 163 zu 179 ms; $p < 0,05$).

Ähnliches galt für das Patientenkollektiv mit einem Nortriptylin-Spiegel oberhalb des Referenzbereichs von 170 ng/ml. Dieses zeigte signifikant längere QTc-Zeiten nach allen Korrekturmethode(n) (QTcB = 457 zu 432 ms; QTcF = 430 zu 409 ms; QTcH = 429 zu 410 ms; QTcLC = 427 zu 409 ms; $p < 0,01$) und zudem längere PQ- (164 zu 180 ms; $p < 0,05$) und QRS-Zeiten (98 zu 107 ms; $p = 0,054$).

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass eine regelmäßige EKG-Kontrolle während der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva notwendig ist, um kardiale Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und diesen vorzubeugen. Ebenso wichtig sind regelmäßige Serumspiegelbestimmungen, um das Risiko durch erhöhte Serumspiegel jenseits der Warnschwellen bzw. Referenzbereiche frühzeitig zu erkennen. Eine Beachtung der Tagesdosis allein reicht hier explizit nicht aus.

6. Anhang

6.1 Kalium und QTc-Zeit

Wie bereits im Kapitel 1.4 beschrieben, führt eine Hypokaliämie zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer QTc-Zeit-Verlängerung. Hier sollte nun untersucht werden, ob in unserem Patientenkollektiv ein statistischer Zusammenhang zwischen Höhe der Kaliumkonzentration im Serum und der Länge der QTc-Zeit bestand. Wiederum erfolgte eine Rangkorrelation nach Spearmans Rho:

Tab. 6.3: Rangkorrelation nach Spearman-Rho zwischen dem Kalium-Spiegel und der QTc-Zeit – alle Patienten ($n = 198$)

		HF	QTcB	QTcF	QTcH	QTcLC
Kaliumkonzentration	r	-,715	-,221	-,201	-,233	-,175
	p	,000	,002	,005	,001	,014

Der negative Korrelationskoeffizient von -0,175 bis -0,233 indiziert einen negativen Zusammenhang. Das bedeutet, dass einem höheren Kalium-Spiegel kürzere QTc-Zeiten zugeordnet werden. Oder andersherum gesagt, je niedriger die Kaliumkonzentration im Plasma, desto länger die QTc-Zeit. Dies war hier für alle Korrekturmethode signifikant.

Ebenso hochsignifikant war der negative Zusammenhang zwischen Kaliumkonzentration und Herzfrequenz. Ein höherer Kaliumspiegel hatte demnach eine niedrigere Herzfrequenz zur Folge.

6.2 Alter und QTc-Zeit

Auch das Alter ist als Risikofaktor für eine verlängerte QTc-Zeit bekannt (siehe Kap. 1.4).

Um zu schauen, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen Höhe des Alters und QTc-Zeit besteht, wurde auch hier eine Rangkorrelation nach Spearmans Rho durchgeführt.

Tab. 6.4: Rangkorrelation nach Spearman-Rho zwischen dem Alter und der QTc-Zeit – alle Patienten (n = 206)

		Frequenz	QTcB	QTcF	QTcH	QTcLC
Alter	r	-,283**	-,157*	,008	-,056	,037
	p	<,001	,025	,915	,426	,597

Deutlich wird hier, dass ein mittelstarker negativer Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Alter vorlag. Das bedeutet: je höher das Alter, desto langsamer die Herzfrequenz. Ebenso wurde ein negativer Korrelationskoeffizient zwischen Alter und QTcB-Zeit beobachtet. Zu möglichen Gründen dafür wird auf Kapitel 4.2.3 verwiesen. Die übrigen QTc-Werte zeigten keinerlei Hinweis auf eine Korrelation mit dem Alter.

Literatur

1. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med* 2009; 24(1):1–10.
2. Gupta SK, Shah JC, Hwang SS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of OROS and immediate-release amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(1):71–8.
3. Dawling S. Monitoring of tricyclic antidepressant therapy. *Clin Biochem* 1982; 15(1):56–61.
4. Rao VA, Bishop M, Coppen A. Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: A correlation study in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1980; 137:518–21.
5. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, Kuss HJ, Ackenheil M, Möller HJ. The serotonin syndrome scale: First results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248(2):96–103.
6. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(6):243–65.
7. Ulrich S, Läuter J. Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(11):853–76.
8. Ulrich S, Wurthmann C, Brosz M, Meyer FP. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34(3):227–63.
9. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole--dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: Implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(11):1447–56.
10. Perry PJ, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(6):472–7.
11. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Furukori H, Suzuki A, Kondo T et al. Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentrations in acutely exacerbated schizophrenic patients. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2010; 24(7):987–94.
12. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: Efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 Suppl:23–33.
13. Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(25):2526–34.
14. Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M, Wälinder J. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand*

- 2000; 101(5):354–9.
15. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44(6):195–235.
 16. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7):1239–76.
 17. Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche. *Nervenarzt* 2008; 79(5):558–66.
 18. Laux G, Baumann P, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring of antidepressants—clinical aspects. *J. Neural Transm. Suppl.* 2007; (72):261–7.
 19. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2018; 16(4):420–9.
 20. Wolff A von, Hölzel LP, Westphal A, Härter M, Kriston L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013; 144(1-2):7–15.
 21. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58(1):19–36.
 22. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34(4):818–22.
 23. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1996; 61(3):285–90.
 24. Schneider F. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien).
 25. Bauer M. S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Berlin Heidelberg: Springer; 2013.
 26. Gaebel W. Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff; 2006. (Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie/ Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg.). Red.: W. Gaebel ; Bd. 1.
 27. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the Treatment of Chronic Pain. *Drugs* 2008; 68(18):2611–32.

28. Breyer-Pfaff U. The metabolic fate of amitriptyline, nortriptyline and amitriptylinoxide in man. *Drug Metab. Rev.* 2004; 36(3-4):723–46.
29. Thieme D, Rolf B, Sachs H, Schmid D. Correlation of inter-individual variations of amitriptyline metabolism examined in hairs with CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms. *Int. J. Legal Med.* 2008; 122(2):149–55.
30. Wen B, Ma L, Zhu M. Bioactivation of the tricyclic antidepressant amitriptyline and its metabolite nortriptyline to arene oxide intermediates in human liver microsomes and recombinant P450s. *Chem. Biol. Interact.* 2008; 173(1):59–67.
31. Jerling M, Bertilsson L, Sjöqvist F. The use of therapeutic drug monitoring data to document kinetic drug interactions: An example with amitriptyline and nortriptyline. *Ther Drug Monit* 1994; 16(1):1–12.
32. Sandoz M, Vandell S, Vandell B, Bonin B, Hory B, St Hillier Y et al. Metabolism of amitriptyline in patients with chronic renal failure. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 26(2):227–32.
33. Unterecker S, Müller P, Jacob C, Riederer P, Pfuhlmann B. Therapeutic drug monitoring of antidepressants in haemodialysis patients. *Clin Drug Investig* 2012; 32(8):539–45.
34. Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H, Campos C, Rocha NBF, Machado S. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017; 8(1):26–38.
35. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 151(6):737–48.
36. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02):9–62.
37. Virtanen R, Iisalo E, Irjala K. Protein binding of doxepin and desmethyldoxepin. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1982; 51(2):159–64.
38. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M-L, Licinio J, Roots I et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol. Psychiatry* 2004; 9(5):442–73.
39. Härtter S, Tybring G, Friedberg T, Weigmann H, Hiemke C. The N-demethylation of the doxepin isomers is mainly catalyzed by the polymorphic CYP2C19. *Pharm. Res.* 2002; 19(7):1034–7.
40. Virtanen R, Scheinin M, Iisalo E. Single dose pharmacokinetics of doxepin in healthy volunteers. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1980; 47(5):371–6.
41. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: Their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev* 2010; 90(1):291–366.
42. Cohen CJ, Bean BP, Tsien RW. Maximal upstroke velocity as an index of available sodium conductance. Comparison of maximal upstroke velocity and voltage clamp measurements of sodium current in rabbit Purkinje fibers. *Circ Res* 1984; 54(6):636–51.

43. Whalley DW, Wendt DJ, Grant AO. Basic Concepts in Cellular Cardiac Electrophysiology: Part I: Ion Channels, Membrane Currents, and the Action Potential. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18(8):1556–74.
44. Cordeiro JM, Zeina T, Goodrow R, Kaplan AD, Thomas LM, Nesterenko VV et al. Regional variation of the inwardly rectifying potassium current in the canine heart and the contributions to differences in action potential repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 84:52–60.
45. van Oosterom A, Jacquemet V. Genesis of the P wave: Atrial signals as generated by the equivalent double layer source model. *Europace* 2005; 7 Suppl 2:21–9.
46. Ihara Z, van Oosterom A, Hoekema R. Atrial repolarization as observable during the PQ interval. *J Electrocardiol* 2006; 39(3):290–7.
47. Scher AM, Young AC. Ventricular depolarization and the genesis of QRS. *Ann N Y Acad Sci* 1957; 65(6):768–78. doi: 10.1111/j.1749-6632.1957.tb36682.x.
48. Spach MS, Barr RC, Benson W, Walston A, Warren RB, Edwards SB. Body surface low-level potentials during ventricular repolarization with analysis of the ST segment: Variability in normal subjects. *Circulation* 1979; 59(4):822–36.
49. Franz MR, Bargheer K, Costard-Jäckle A, Miller DC, Lichtlen PR. Human ventricular repolarization and T wave genesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 33(6):369–84.
50. Gima K, Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: A model study. *Circ Res* 2002; 90(8):889–96.
51. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013; 54(1):1–13.
52. Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(5):1029–34.
53. Vieweg, W Victor R, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics* 2004; 45(5):371–7.
54. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89(11):1363–72.
55. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110(5):522–7.
56. Kauferstein S, Kiehne N, Neumann T, Pitschner H-F, Bratzke H. Cardiac gene defects can cause sudden cardiac death in young people. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(4):41–7.
57. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22(16):1374–450.
58. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur. Heart J.*

- 1998; 19(9):1391–400.
59. Goldberg RJ, Bengtson J, Chen ZY, Anderson KM, Locati E, Levy D. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience). *Am. J. Cardiol.* 1991; 67(1):55–8.
 60. Robbins J, Nelson JC, Rautaharju PM, Gottdiener JS. The association between the length of the QT interval and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Med.* 2003; 115(9):689–94.
 61. de Bruyne, M C, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel, J H, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* 1999; 20(4):278–84.
 62. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90(2):779–85.
 63. Straus, Sabine M J M, Kors JA, De Bruin, Marie L, van der Hooft, Cornelis S, Hofman A, Heeringa J et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(2):362–7.
 64. Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am. J. Med.* 1986; 80(4A):13–22.
 65. Rodenburg EM, Visser LE, Hoorn EJ, Ruiters R, Lous JJ, Hofman A et al. Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population. *J. Hypertens.* 2014; 32(10):2092-7; discussion 2097.
 66. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am. J. Med.* 2013; 126(3):256–63.
 67. Kemperman CJ, Kuilman M, Nijm LK. A retrospective and explorative study of hypokalemia in psychiatric disorders: a beta 2-receptor related phenomenon. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988; 237(3):161–5.
 68. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ, Valdez R, Croft JB. Impaired fasting glucose, diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk factors are associated with prolonged QTc duration. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8(4):227–33.
 69. Trojak B, Astruc K, Pinoit J-M, Chauvet-Gelinier J-C, Ponavoy E, Bonin B et al. Hypokalemia is associated with lengthening of QT interval in psychiatric patients on admission. *Psychiatry Res* 2009; 169(3):257–60.
 70. Pschyrembel online. Hypokalzämie; 2016.
 71. Schmidt RF, Lang F. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie.* 30., neu bearbeitete und aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007.
 72. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Herold; Gerd Herold; 2017.
 73. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am. J.*

- Cardiol. 1992; 70(7):797–801.
74. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur. Heart J.* 1997; 18(6):1000–6.
 75. Mayuga KA, Parker M, Sukthanker ND, Perlowski A, Schwartz JB, Kadish AH. Effects of age and gender on the QT response to exercise. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87(2):163–7.
 76. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH et al. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29(1):93–9.
 77. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270(21):2590–7.
 78. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(5):415–27.
 79. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355(9209):1048–52.
 80. Macfarlane PW, van Oosterom A, Janse M, Kligfield P, Camm J, Pahlm O, Hrsg. *Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease. 2., Ed.* Guildford, Surrey: Springer London; 2009.
 81. Zoob M, Smith KS. The aetiology of complete heart block. *Br Med J* 1963; 2(5366):1149–53.
 82. Kleid JJ, Kim ES, Brand B, Eckles S, Gordon GM. Heart Block Complicating Acute Bacterial Endocarditis. *Chest* 1972; 61(3):301–3.
 83. Lev M. Anatomic basis for atrioventricular block. *Am. J. Med.* 1964; 37(5):742–8.
 84. Wray R, Iveson M. Complete heart block and systemic lupus erythematosus. *Br Heart J* 1975; 37(9):982–3.
 85. Lim C-H, Toh CCS, Chia B-L, Low L-P. Stokes-Adams attacks due to acute nonspecific myocarditis. *Am. Heart J.* 1975; 90(2):172–8.
 86. Shee JC. Stokes-Adams Attacks due to toxoplasma myocarditis. *Heart* 1964; 26(1):151–3.
 87. Lev M, Bharati S, Hoffman FG, Leight L. The conduction system in rheumatoid arthritis with complete atrioventricular block. *Am. Heart J.* 1975; 90(1):78–83.
 88. Harris A, Davies M, Redwood D, Leatham A, Siddons H. Aetiology of chronic heart block. A clinico-pathological correlation in 65 cases. *Heart* 1969; 31(2):206–18.
 89. Baruteau A-E, Fouchard S, Behaghel A, Mabo P, Villain E, Thambo J-B et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: A multicentre study. *Eur. Heart J.* 2012; 33(5):622–9.

90. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39(1):130–7.
91. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Rosso R, Ish-Shalom M, Hochenberg M et al. Drug-induced atrioventricular block: Prognosis after discontinuation of the culprit drug. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44(1):105–8.
92. Kwok CS, Rashid M, Beynon R, Barker D, Patwala A, Morley-Davies A et al. Prolonged PR interval, first-degree heart block and adverse cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016; 102(9):672–80.
93. Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel P, Fisch C, Krikler D et al. Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. World Health Organization/International Society and Federation for Cardiology Task Force Ad Hoc. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5(6):1261–75.
94. McAnulty J, Rahimtoola S. Prognosis in bundle branch block. *Annu. Rev. Med.* 1981; 32:499–507.
95. Lister JW, Kline RS, Lesser ME. Chronic bilateral bundle-branch block. Long-term observations in ambulatory patients. *Br Heart J* 1977; 39(2):203–7.
96. Scanlon PJ, Pryor R, Blount SG. Right bundle-branch block associated with left superior or inferior intraventricular block associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1970; 42(6):1135–42.
97. Krongrad E, Hefler SE, Bowman FO, Malm JR, Hoffman BF. Further observations on the etiology of the right bundle branch block pattern following right ventriculotomy. *Circulation* 1974; 50(6):1105–13.
98. Gelband H, Waldo AL, Kaiser GA, Bowman FO, Malm JR, Hoffman BF. Etiology of right bundle-branch block in patients undergoing total correction of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1971; 44(6):1022–33.
99. Guerrero M, Harjai K, Stone GW, Brodie B, Cox D, Boura J et al. Comparison of the prognostic effect of left versus right versus no bundle branch block on presenting electrocardiogram in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty in the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96(4):482–8.
100. Tomoda H, Aoki N. Right bundle branch block in acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty and stenting. *Angiology* 2005;56(2):131–6.
101. Lenegre J. Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 6:409–44.
102. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, Sasahara AA, Wenger NK, Willis PW. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17(4):247–57.
103. Fedor JM, Walston A, Wagner GS, Starr J. The vectorcardiogram in right bundle branch block: Correlation with cardiac failure and pulmonary disease. *Circulation* 1976; 53(6):926–30.
104. Herbert WH. Left bundle branch block and coronary artery disease. *J*

- Electrocardiol 1975; 8(4):317–24.
105. Li ZB, Wachtell K, Okin PM, Gerds E, Liu JE, Nieminen MS et al. Association of left bundle branch block with left ventricular structure and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *J Hum Hypertens* 2004; 18(6):397–402.
 106. Jain AC, Mehta MC. Etiologies of left bundle branch block and correlations with hemodynamic and angiographic findings. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91(11):1375–8.
 107. Martino G de, Santamaria M, Parisi Q, Messano L, Crea F. Myocarditis as a cause of alternating left bundle branch block. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 11(1):19–20.
 108. Chen CH, Sakurai T, Fujita M, Nobuyoshi M, Kawai C. Transient intraventricular conduction disturbances in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 1981; 101(5):672–4.
 109. Thanacoody, H K Ruben, Thomas, Simon H L. Tricyclic antidepressant poisoning: Cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev* 2005; 24(3):205–14.
 110. Sala M, Coppa F, Cappucciati C, Brambilla P, d'Allio G, Caverzasi E et al. Antidepressants: their effects on cardiac channels, QT prolongation and Torsade de Pointes. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7(3):256–63.
 111. Teschemacher AG, Seward EP, Hancox JC, Witchel HJ. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 128(2):479–85.
 112. Jo SH, Youm JB, Lee CO, Earm YE, Ho WK. Blockade of the HERG human cardiac K(+) channel by the antidepressant drug amitriptyline. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 129(7):1474–80.
 113. Duncan RS, McPate MJ, Ridley JM, Gao Z, James AF, Leishman DJ et al. Inhibition of the HERG potassium channel by the tricyclic antidepressant doxepin. *Biochem. Pharmacol.* 2007; 74(3):425–37.
 114. Pellinen TJ, Färkkilä M, Heikkilä J, Luomanmäki K. Electrocardiographic and clinical features of tricyclic antidepressant intoxication. A survey of 88 cases and outlines of therapy. *Ann. Clin. Res.* 1987; 19(1):12–7.
 115. van Noord C, Straus, Sabine M J M, Sturkenboom, Miriam C J M, Hofman A, Aarnoudse, Albert-Jan L H J, Bagnardi V et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(1):9–15.
 116. Funai Y, Funao T, Ikenaga K, Takahashi R, Hase I, Nishikawa K. Use of tricyclic antidepressants as analgesic adjuvants results in nonhazardous prolongation of the QTc interval. *Osaka City Med J* 2014; 60(1):11–9.
 117. Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Takano Y, Saeki Y, Hori H et al. Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45(7):279–83.
 118. Bazett H. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7:353.
 119. Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans

- and in patients with heart disease. 1920. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8(4):343–51.
120. Hodges M, Salerno DM, Erlien D. Bazett's QT correction reviewed: evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J. Am. Coll. Cardiol.*:1:694.
 121. Malik M, Färbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 2002; 87(3):220–8.
 122. Taran LM, Szilagyi N. The duration of the electrical systole (Q-T) in acute rheumatic carditis in children. *Am Heart J* 1947:33:14.
 123. Indik JH, Pearson EC, Fried K, Woosley RL. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm* 2006; 3(9):1003–7.
 124. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; 37 Suppl:81–90.
 125. Rechlin T, Claus D, Weis M. Heart rate analysis in 24 patients treated with 150 mg amitriptyline per day. *Psychopharmacology (Berl.)* 1994; 116(1):110–4.
 126. Burgess CD, Montgomery SA, Montgomery DB, Wadsworth J. Cardiovascular effects of amitriptyline, mianserin and zimelidine in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol* 1980; 4(4-5):523–6.
 127. Baker B, Dorian P, Sandor P, Shapiro C, Schell C, Mitchell J et al. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(1):15–21.
 128. Alter P, Tontsch D, Grimm W. Doxepin-induced torsade de pointes tachycardia. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135(5):384–5.
 129. Rademacher S, Dietz R, Haverkamp W. QT prolongation and syncope with methadone, doxepin, and a beta-blocker. *Ann Pharmacother* 2005; 39(10):1762–3.
 130. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53(11):982–91.
 131. Upward JW, Edwards JG, Goldie A, Waller DG. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26(4):399–402.
 132. Pedersen OL, Gram LF, Kristensen CB, Møller M, Thayssen P, Bjerre M et al. Overdosage of antidepressants: Clinical and pharmacokinetic aspects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 23(6):513–21.
 133. Shannon MW. Duration of QRS disturbances after severe tricyclic antidepressant intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30(3):377–86.

Meinen wunderbaren Eltern Dagmar und Klaus

Mit besonderem Dank an Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker
für seine geduldige Art und Unterstützung und an Dr. rer. nat. Maike Scherf-
Clavel für ihre wertvollen Hinweise und Beratung

Curriculum Vitae

■ Persönliche Daten:

Name: Jasper Zebner
Geburtsdatum: 16.08.1986
Geburtsort: Aachen
Staatsangehörigkeit: deutsch

■ Medizinischer Werdegang:

09/ 2008 - 06/2010 1. - 4. Semester: Studium der Humanmedizin
Semmelweis Universität Budapest, Ungarn

06/2010 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/ 2010 - 11/ 2014 5. - 12. Semester: Studium der Humanmedizin
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

11/ 2014 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Erhalt der Approbation als Arzt

08/2015 – 09/2020 Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin
Kliniken der Stadt Köln, Prof. Dormann

09/2020 Facharztprüfung Innere Medizin

09/2019 - 09/2020 Psychosomatische Grundversorgung

Seit 10/2020 Hausärztliche Tätigkeit

■ Praktika und Famulaturen:

09/2006 – 05/2007 Zivildienst in der Pflege an der Universitätsklinik Aachen

02/2011 – 03/2011 Famulatur auf dem Gebiet der Inneren Medizin

Praxis für Innere Medizin, Dr. A. Mauckner

02/2012 – 03/2012 Famulatur auf dem Gebiet der Neurologie

Kantonsspital Aarau (Schweiz) bei Prof. Büttner

08/2012 – 09/2012 Famulatur auf dem Gebiet der Psychiatrie

Gangelter Einrichtungen Maria Hilf bei S. Matentzogl

09/2012 – 10/2012 Famulatur auf dem Gebiet der Chirurgie

Universitätsklinik Würzburg bei Prof. Germer

■ Praktisches Jahr

08/ 2013 – 07/ 2014 Anästhesie - *Kantonsspital Graubünden, Schweiz*

Chirurgie - *Kantonsspital Winterthur/ Schweiz*

Innere Medizin - *Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt*