



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Die Bedeutung des Hundes in toxikologischen Untersuchungen zur
Einschätzung einer potentiellen Verlängerung der QT-Intervalle
anhand der Auswertung von Herzfrequenzen und QT-Intervalldaten
von Tieren aus GLP-Versuchen**

Autor: Stefanie Frank-Gleich
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. G. Sponer

Die Verlängerung der Repolarisationszeit im EKG (QT – Zeit) ist mit dem Risiko von gefährlichen Rhythmusstörungen verbunden. Insbesondere besteht die Gefahr der Auslösung von Torsades de points, einer besonderen Form von ventrikulären Tachykardien, die ihrerseits lebensbedrohlich sind und z.B. zum plötzlichen Herztod führen können.

Repolarisationsstörungen können durch genetisch bedingte Krankheiten hervorgerufen werden. Aber es gibt auch Pharmaka, die eine Verlängerung der QT – Zeit im EKG bewirken. Dies kann durch andere Faktoren (z.B. Hypokaliämien) begünstigt werden.

Deshalb ist es wichtig das potentielle Risiko von Pharmaka, die solche Nebenwirkungen induzieren können, rechtzeitig zu erkennen.

Neben anderen Untersuchungen (insbesondere in vitro – Untersuchungen) sind EKG – Analysen an Hunden, z.B. während Toxizitätsuntersuchungen mit wochen - oder monatelanger Substanzexposition von besonderer Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit werden die EKGs von Hunden, die sich in toxikologischen Untersuchungen befanden, hinsichtlich Herzschlagfrequenz und QT – Zeit analysiert.

Für alle Hunde lagen Daten aus der Zeit vor der Substanzbelastung vor (n = 660).

Sie erlaubten eine interindividuelle Auswertung.

Für 66 Hunde, die während der Toxizitätsstudien keiner Substanzbelastung ausgesetzt waren (Kontrollgruppe), lagen Messwerte von verschiedenen Zeitpunkten (3 – 9) vor. Sie ermöglichten eine intraindividuelle Auswertung (n = 394).

Bei der interindividuellen Auswertung lag die Herzschlagfrequenz bei $113,6 \pm 25,4$ Schläge/min ($x \pm SD$), die QT – Zeit im EKG bei $193,4 \pm 17,4$ msec.

Bei intraindividuelle Auswertung lag die mittlere Herzschlagfrequenz bei $108,5 \pm 22,8$ Schläge/min, die QT – Zeit bei $195,5 \pm 14,4$ msec.

Zwischen der Herzfrequenz und der QT – Zeit bestand eine hochsignifikante ($p < 0,0001$), aber schwache ($r = -0,15 - 0,20$) inverse lineare Korrelation ($QT = 223,4 - 0,264 \times HR$ bzw. $QT = 225,9 - 0,280 \times HR$).

Eine Normierung der QT – Zeit ist dennoch nicht sinnvoll, weil die Einzelpaare weit um die mittlere Regressionsgerade streuen und bei Umrechnung keine besser interpretierbaren Informationen gewonnen werden.

Um Unterschiede von 20 msec zwischen Kollektiven mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zu erkennen, muss bei interindividueller Auswertung die Kollektivgröße mindestens 10 Hunde umfassen.

Abweichungen von 20 msec bei intraindividuelle Auswertung können bei 5% Irrtumswahrscheinlichkeit bei Kollektivgrößen von mindestens 7 Hunden erkannt werden.

Bei der Bewertung, ob eine Substanz potentiell die QT – Zeit verlängert, sollten jedoch auch weitere Kriterien wie Dosis – Abhängigkeit, Zeit – Abhängigkeit, Befunde bei biochemischen Parametern, Blut –Elektrolyt- Konzentrationen und pathologische Herzveränderungen sowie eine Einzelwert - Analyse herangezogen werden.