

E. Wettwer
M. Kaiser
S. Schmiedl
U. Ravens

Aktionspotential verlängernde Wirkung der Neuroleptika Haloperidol und Sertindol an Herzmuskelpräparaten des Meerschweinchenherzens

Eingegangen: 17. März 2003
Akzeptiert: 4. April 2003

Action potential prolonging effects of the neuroleptics haloperidol and sertindole in guinea-pig papillary muscles

■ **Summary** Unwanted side effects of neuroleptic drugs include enhanced risk of developing cardiac arrhythmias due to prolongation of the QT interval. The electrophysiological basis of these ECG changes is supposed to be blocking of HERG potassium channels which are responsible for the native delayed rectifier current I_{Kr} . Here we have investigated the effects of haloperidol and sertindole on action potential duration (ADP_{90}) of papillary muscles and their effects on the repolarising currents I_{Kr} , I_{Ks} and I_{K1} in isolated guinea-pig ventricular myocytes. Therapeutically relevant concentrations of haloperidol ($3 \mu\text{M}$) significantly prolonged ADP_{90} in guinea-pig papillary muscle from 178 ± 26 ms to 207 ± 19 ms by 29 ± 7 ms, whereas the same concentration of sertindole was ineffective. Outward currents were measured in whole cell voltage clamp experiments at 35°C . Haloperidol and sertindole reduced I_{Kr} ($+10$ mV) in a concentration-dependent manner with IC_{50} values of 52 nM and 37 nM, respectively. The slow component I_{Ks} ($+40$ mV) was less sensitive to block, $10 \mu\text{M}$ of either drug reduced the current by $42 \pm 5\%$ (haloperidol) and by $39 \pm 4\%$ (sertindole). Haloperidol blocked the inward rectifier I_{K1} in the outward current range at -40 mV to a larger extent (by $52 \pm 7\%$) than sertindole (by $29 \pm 2\%$). Since I_{K1} contributes to the late phase of repolarisation, the more pronounced blocking of this current by haloperidol than by sertindole may explain the larger prolongation of cardiac action potentials by haloperidol in comparison with sertindole.

■ **Key words** Guinea-pig myocardium – delayed rectifier K^+ current – inward rectifier K^+ current – neuroleptic drugs – arrhythmogenic potential

■ **Zusammenfassung** Zu den Nebenwirkungen von Neuroleptika gehört die Erhöhung des Risikos für kardiale Arrhythmien aufgrund einer Verlängerung des QT-Intervalls. Als Ursache für die EKG-Veränderungen wird eine Blockade des HERG-Kanals, der für den nativen verzögerten K^+ -Gleichrichterstrom verantwortlich ist, angenommen. Um das arrhythmogene Potential des Neuroleptikum Sertindol abzuschätzen, wurden seine Effekte auf die Aktionspotentialdauer (ADP_{90}) des Meerschweinchenmyokards und auf die Repolarisationsströme I_{Kr} , I_{Ks} und

PD Dr. rer. nat. Erich Wettwer (✉)
M. Kaiser · Sven Schmiedl
Prof. Dr. med. Ursula Ravens
Institut für Pharmakologie
und Toxikologie
Fetscherstraße 74
01307 Dresden, Germany
Tel.: +49-3 51 / 4 58-62 78
Fax: +49-3 51 / 4 58-63 15
E-Mail: wettwer@rcs.urz.tu-dresden.de

I_{K1} mit denen von Haloperidol verglichen. In therapeutisch relevanten Konzentrationen verlängerte Haloperidol ($3 \mu\text{M}$) signifikant die ADP_{90} von 178 ± 26 ms auf 207 ± 19 um 29 ± 7 ms, während die gleiche Konzentration Sertindol nicht wirksam war. An spannungsgeklammten Myozyten blockierten Haloperidol und Sertindol I_{Kr} mit einer IC_{50} von 52 nM bzw. 37 nM. Die langsame Stromkomponente I_{Ks} ($+40$ mV) wurde weniger empfindlich blockiert, nämlich um $42 \pm 5\%$ mit $10 \mu\text{M}$ Haloperidol und um $39 \pm 4\%$ mit $10 \mu\text{M}$ Sertindol. Die gleiche Konzentration Haloperidol blockierte I_{K1} im Auswärtsast bei -40 mV mit $52 \pm 7\%$ stärker als $10 \mu\text{M}$ Sertindol, das I_{K1} um $29 \pm 2\%$ blockierte. Da I_{K1} zur späten Repolarisationsphase beiträgt, kann seine schwächere Hemmung durch Sertindol als durch Haloperidol zur Erklärung für die geringere APD-Verlängerung mit Sertindol herangezogen werden.

■ **Schlüsselwörter** Meerschweinchenmyokard – Verzögerter K^+ -Gleichrichterstrom – Einwärtsgleichrichterstrom – Neuroleptika – Arrhythmogenes Potential

Einführung

Neuroleptika sind schon kurz nach ihrer Markteinführung in Zusammenhang mit plötzlichem unerwarteten Herztod gebracht worden (13, 16). Als ein wichtiger Mechanismus für den plötzlichen Herztod wird das Auftreten von polymorphen ventrikulären Tachykardien (torsades de pointes, TdP) auf der Basis einer verlängerten QT-Zeit im EKG angesehen (2). Ein Zusammenhang zwischen QT-Zeit-Verlängerung, Auftreten von TdP und Risiko für plötzlichen Herztod ist nicht nur für Neuroleptika beschrieben (10), sondern betrifft eine Vielzahl von Pharmaka aus ganz unterschiedlichen Indikationsgruppen (Übersicht bei 6, 12, 27). Fast alle Arzneistoffe mit QT-Zeit verlängernder Wirkung sind in der Lage, einen bestimmten repolarisierenden Auswärtsstrom zu vermindern und so die Aktionspotentialdauer zu verlängern. Bei dem Auswärtsstrom handelt es sich um den rasch aktivierenden Gleichrichter I_{Kr} , dessen Kanalprotein durch *HERG* (human ether-a-gogo-related gene) kodiert wird. Der *HERG*-Kanal ist durch eine erstaunlich große Vielfalt an Substanzen hemmbar (27).

Sowohl für Haloperidol als auch für Sertindol gibt es experimentelle Befunde und klinische Fallberichte von QT-Zeitverlängerungen und TdP-Tachykardien bei therapeutischer Dosierung (4, 8, 11, 14, 18, 21, 30). Beide Substanzen haben eine hohe Affinität zu exprimierten *HERG*-Kanälen (22, 26), vergleichende Untersuchungen an den nativen Strömen bzw. am kardialen Aktionspotential stehen jedoch aus. In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte von Haloperidol und Sertindol auf den I_{Kr} an ventrikulären Myozyten des Meerschweinchenherzens untersucht, da die Befunde an exprimierten Kanälen nicht ohne weiteres auf die nativen Ströme übertragbar sind. Weiterhin sind der langsam aktivierende Gleichrichterstrom I_{Ks} und der Einwärtsgleichrichter I_{K1} an der Repolarisation beteiligt, diese Ströme wurden ebenfalls untersucht. Wir fanden, dass I_{Kr} bzw. I_{Ks} durch ähnliche Konzentrationen von Haloperidol und Sertindol in ähnlichem Ausmaß blockiert werden, dass Haloperidol aber den I_{K1} stärker hemmt als Sertindol. Dieser Unterschied könnte für die im Vergleich zu Sertindol größere Verlängerung der APD durch Haloperidol verantwortlich sein. Ein Teil der Ergebnisse wurde vorläufig publiziert (15).

Methode

Nach Betäubung mit einem Gasgemisch aus 70% CO_2 und 30% O_2 wurden männliche Meerschweinchen ($250\text{--}400$ g) getötet. Das Herz wurde rasch entnommen. Dünne Papillarmuskel aus dem rechten Ventrikel wurden in einer Versuchskammer fixiert und mit oxygenierter Tyrodelösung bei 36°C superfundiert. Die verwendete Lösung enthielt (in mM): NaCl 126,7; KCl 5,4; MgCl_2 1,05; CaCl_2 1,8; NaH_2PO_4 0,42; NaHCO_3 22,0; Glukose 5,0; $\text{pH}=7,4$. Die Präparate wurden mit einer Frequenz von 1 Hz elektrisch gereizt (10% über der Schwellenspannung). Intrazelluläre Aktionspotentiale wurden mit konventionellen Mikroelektroden abgeleitet (17).

Ventrikuläre Myozyten wurden enzymatisch dissoziiert. Die Ströme I_{Kr} , I_{Ks} und I_{K1} wurden mit der herkömmlichen „whole-cell“-Voltage-clamp-Methode gemessen (30). Die Zellen wurden bei 36°C mit einer oxygenierten Badlösung von folgender Zusammensetzung überspült (in mM): NaCl 150,0; KCl 5,4; MgCl_2 2,0; CaCl_2 1,8; HEPES 10,0; Glukose 10,0; $\text{pH}=7,4$. Für die Strommessung wurden ausgezogene Glaspipetten mit einem Spitzenwiderstand von 2–3 $\text{M}\Omega$ verwendet. Die Zusammensetzung der Elektrodenfülllösung war (in mM): NaCl 8,0; KCl 40,0; MgATP 5,0; EGTA 5,0; CaCl_2 2,0; GTP-Tris 0,1; HEPES 10,0; K-(DL)-Aspartat 100,0; $\text{pH}=7,4$. Für jede Zelle wurde die Membrankapazität mit Hilfe eines kurzen (5 ms) rampenförmigen Klemmpulses von -55 auf -50 mV gemessen, die Ströme wurde auf die Membrankapazität als Maß für die Zellgröße normiert.

L-Typ Ca^{2+} Ströme wurden durch Anwesenheit von $1 \mu\text{M}$ Nisoldipin unterdrückt, Na^+ Ströme wurden durch das Haltepotential von -40 mV inaktiviert. Der Auswärtsgleichrichter I_{K} wurde mit

1000 ms-langen Testpulsen auf Potentiale zwischen -30 und $+50$ mV aktiviert, die rasch aktivierende Komponente I_{Kr} wurde als Differenzstrom in Anwesenheit und Abwesenheit von $1 \mu\text{M}$ des selektiven I_{Kr} Blockers E-4031 (25) bestimmt. I_{Ks} ist der Strom am Ende des Testpulses in Anwesenheit von E-4031. I_{K1} wurde durch einen 5 s langen Rampenpuls von -100 mV auf $+50$ mV aktiviert und im Auswärtsbereich bei -40 mV ausgewertet.

Haloperidol (MG 412,36 g/mol) und Sertindol (MG 440,95 g/mol) wurden als konzentrierte Stammlösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und auf die gewünschte Endkonzentration mit der jeweiligen Badlösung verdünnt ($0,01$ – $10 \mu\text{M}$). Die maximale DMSO-Konzentration betrug für Haloperidol $0,1\%$, für Sertindol wegen seiner schlechten Löslichkeit dagegen 3% . Da in dieser hohen Konzentration bereits mit eigenen Effekten von DMSO zu rechnen ist (19), wurden die Kontrollen für Sertindol in der entsprechenden DMSO-Konzentration durchgeführt (vergleiche Tab. 1).

Die statistische Signifikanz für Unterschiede wurde mit Hilfe des gepaarten oder ungepaarten Student's t-Test geprüft. Unterschiede galten als signifikant, wenn $P < 0,05$.

Ergebnisse

■ Aktionspotentiale

In den untersuchten Meerschweinchen-Papillarmuskeln stimmten die Kontrollwerte für Ruhemembranpotential (RMP), Aktionspotentialdauer (APA), maximale Depolarisationsgeschwindigkeit (dV/dt_{max}) und Aktionspotentialdauer bei 20 bzw. 90% Repolarisation (APD_{20} , APD_{90}) gut mit denen

aus früheren Untersuchungen überein (Tab. 1; (17)). Die Form der Aktionspotentiale blieb über mehrere Stunden konstant, so dass sich für die Zeitdauer der Substanzwirkung keine Veränderungen in den einzelnen Aktionspotentialparametern ergaben (s. Tab. 1). Haloperidol ($3 \mu\text{M}$) verlängerte die APD_{90} signifikant um 29 ± 7 ms ($n=4$), während die übrigen Parameter nicht verändert wurden (Abb. 1). Mit $10 \mu\text{M}$

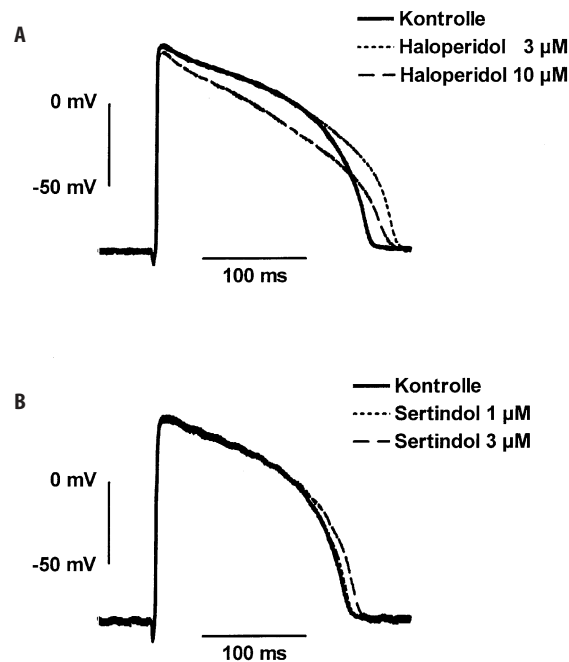


Abb. 1 Effekte von Haloperidol (A) und Sertindol (B) auf Aktionspotentiale aus Meerschweinchen-Papillarmuskeln (Reizfrequenz 1 Hz). Kontrollregistrierung nach einer Äquilibrationsperiode von 120 min und übrige Registrierungen nach 30 min Einwirkdauer des Neuroleptikum in der jeweiligen Konzentration. Skalierungen wie angegeben. Beachte die Übereinstimmung der Aktionspotentiale für Kontrolle und $1 \mu\text{M}$ Sertindol in B

Tab. 1 Einfluss von Haloperidol und Sertindol auf Aktionspotentialparameter von Meerschweinchen-Papillarmuskeln. Mittelwerte \pm S.E.M. aus 4 Versuchen

	TMC ¹		Haloperidol				Sertindol			
	Kontrolle ²	30 min ³	Kontrolle	3 μM	Kontrolle	10 μM	Kontrolle ⁴	3 μM	Kontrolle ⁵	10 μM
RMP (mV)	-86 ± 1	-89 ± 1	-93 ± 2	-93 ± 1	-89 ± 2	-94 ± 1	-90 ± 4	-97 ± 5	-6	-6
APA (mV)	123 ± 1	123 ± 0	120 ± 2	121 ± 3	120 ± 2	120 ± 1	123 ± 2	125 ± 0	127 ± 0	126 ± 1
dV/dt_{max} (V/s)	169 ± 11	166 ± 10	141 ± 11	153 ± 13	153 ± 3	163 ± 11	129 ± 14	129 ± 13	120 ± 18	125 ± 11
APD_{20} (ms)	79 ± 3	80 ± 3	84 ± 16	81 ± 14	81 ± 16	65 ± 8	93 ± 6	91 ± 6	96 ± 9	85 ± 9^7
APD_{90} (ms)	162 ± 5	164 ± 5	178 ± 26	207 ± 19^7	174 ± 27	199 ± 24	178 ± 10	183 ± 12	197 ± 16	181 ± 17

¹ Zeitkontrolle ohne Zugabe von Substanz („time-matched control“); ² im Anschluss an die Äquilibrationsphase nach Registrierung eines konstanten Einstichs für 30 min; ³ nach weiteren 30 min entsprechend der Substanzwirkung; ⁴ in $0,3\%$ DMSO; ⁵ in 3% DMSO; ⁶ nicht bestimmt wegen Messartefakt; ⁷ $P < 0,05$

Haloperidol wurde die APD_{20} verkürzt, gleichzeitig nahm die APD_{90} wieder geringfügig ab. Mit $3 \mu\text{M}$ Sertindol war die APD_{90} -Verlängerung deutlich schwächer ausgeprägt (Abb. 1B), im Mittel erreichte sie nicht das Signifikanzniveau. Dagegen wurde mit $10 \mu\text{M}$ Sertindol die APD_{20} signifikant verkürzt.

■ Ionenströme

Die drei K^+ -Ströme I_{Kr} , I_{Ks} und I_{K1} wurden an isolierten ventrikulären Herzmuskelzellen untersucht. Abbildung 2 zeigt den Einfluss von Haloperidol und Sertindol auf den I_{Kr} , der durch 400 ms lange Klemmschritte von -40 mV auf $+10 \text{ mV}$ aktiviert wurde. In Zeitkontrollen ohne Substanzzugabe nahm der I_{Kr} innerhalb von 10 min von $0,86 \pm 0,05 \text{ pA/pF}$ auf $0,66 \pm 0,05 \text{ pA/pF}$ ($n=4$), d. h. um 23% ab („run-down“). Haloperidol und Sertindol blockierten den Strom konzentrationsabhängig, mit $10 \mu\text{M}$ war der Block maximal. Die IC_{50} -Werte betragen 52 nM für Haloperidol und 32 nM für Sertindol.

I_{Ks} wurde bei dem Testpotential von $+50 \text{ mV}$ bestimmt. Der „run-down“ von I_{Ks} betrug 14%, d. h. der Strom nahm von $4,54 \pm 0,99 \text{ pA/pF}$ auf $3,91 \pm 0,93 \text{ pA/pF}$ ab. Die beiden Neuroleptika verminderten die I_{Ks} Amplitude erst in wesentlich höheren Konzentrationen als I_{Kr} , mit $10 \mu\text{M}$ Haloperidol wurde I_{Ks} um $42 \pm 5\%$, mit $10 \mu\text{M}$ Sertindol um $39 \pm 4\%$ gehemmt.

Substanzeffekte auf den Einwärtsgleichrichter I_{K1} wurden bei einem Haltepotential von -40 mV bestimmt, bei dem I_{K1} Ströme auswärtsgerichtet sind und zur endgültigen Repolarisation des Aktionspotentials beitragen. Die Amplitude des I_{K1} betrug bei -40 mV $5,70 \pm 0,45 \text{ pA/pF}$ und nahm innerhalb von 10 min nur um 0,5% ab. Haloperidol ($10 \mu\text{M}$) unterdrückte I_{K1} signifikant stärker, nämlich

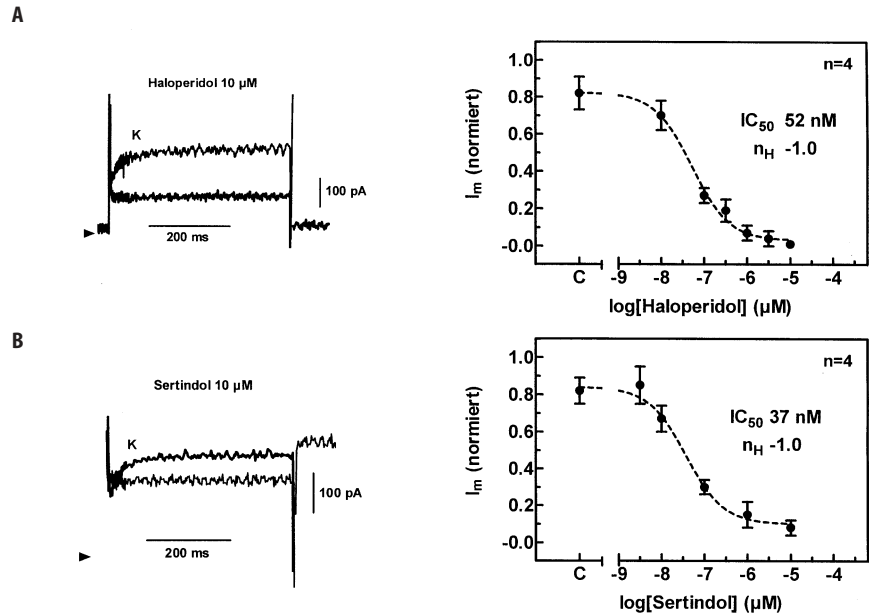


Abb. 2 Konzentrationsabhängigkeit des I_{Kr} Blocks durch Haloperidol (A) und Sertindol (B) an Meerschweinchen-Myozyten. Die Ströme wurden durch 550 ms lange Testpulse von -40 mV auf $+10 \text{ mV}$ ausgelöst. Links: Stromregistrierungen, Kontrollströme (K) darunter Stromregistrierungen nach Substanzzugabe, rechts: Konzentrations-Wirkungs-Kurven für die blockierenden Effekte auf I_{Kr} . Aufgetragen sind die Messwerte (I_m) normiert auf den jeweiligen Kontrollstrom ($=1$) vor Substanzzugabe gegen den negativen Logarithmus der Substanzkonzentration in μM . An jeder Zelle wurde nur eine Konzentration an Neuroleptikum getestet. „C“ präsentiert den Wert der Zeitkontrolle und stellt die spontane Abnahme des Stroms ohne Substanzzugabe im gleichen Zeitraum wie die Einwirkdauer dar. An die Datenpunkte wurde die sigmoidale Funktion von $I = (I_{\text{max}} \cdot [A]^{n_H}) / (IC_{50} + [A]^{n_H})$ angepasst, wobei I_{max} der maximal erreichbare Hemmeffekt, $[A]$ die Konzentration des Neuroleptikum, IC_{50} die Konzentration der halbmaximalen Hemmung und n_H der Steigungsfaktor (Hill Koeffizient) ist

um $52 \pm 7\%$, als die gleiche Konzentration Sertindol, mit der I_{K1} lediglich um $29 \pm 2\%$ abnahm ($P < 0,05$).

Diskussion

Die APD-verlängernde Wirkung und der K^+ -Kanal blockierende Effekt von Neuroleptika, wie sie in der vorliegenden Arbeit für Haloperidol gezeigt werden konnten, sind in der Literatur bereits mehrfach belegt (1, 7, 22, 26). Obwohl die APD-Verlängerung durch nicht-kardiale Arzneistoffe in der überwältigenden Mehrzahl der Fälle auf eine Blockade des HERG-Kanals zurückgeführt wird (23), bedeutet dies nicht, dass nicht auch andere Ionenströme beteiligt sein können, denn die

Form des kardialen Aktionspotentials wird durch die Summe aller depolarisierenden Einwärtsströme und aller repolarisierenden Auswärtsströme bestimmt.

Die niedrigen IC_{50} Werte für die Blockierung von I_{Kr} weisen auf eine hohe Empfindlichkeit des HERG-Kanals gegenüber diesen beiden Neuroleptika hin, wobei Sertindol sogar noch etwas potenter war als Haloperidol. Die Werte stimmen auch gut mit der Affinität von Haloperidol und Sertindol zu exprimierten HERG-Kanälen überein (22). Dennoch war die APD nur mit Haloperidol, nicht dagegen mit Sertindol signifikant verlängert. Dieser Befund lässt vermuten, dass der I_{Kr} beim Meerschweinchenmyokard im Vergleich zu anderen Strömen eher einen untergeordneten Stellenwert für die Repolarisation

einnimmt. Es ist anzunehmen, dass die verbleibende Repolarisationskraft durch den I_{Ks} ausreicht, um eine nahezu unbehinderte Repolarisation zu gewährleisten. In diesem Zusammenhang wird von einer Repolarisationsreserve (23) gesprochen: die Blockade eines Anteils der repolarisierenden Auswärtsströme muss per se noch keine APD-Verlängerung hervorrufen. Sie kann jedoch die Repolarisationsreserve derart stark einschränken, dass eine geringfügige weitere Beeinträchtigung zur massiven Verlängerung der APD bis hin zum Auftreten von frühen Nachdepolarisationen (31) und dem Auslösen von TdP-Arrhythmien führt. Da auch der I_{K1} zur Repolarisation beiträgt, möchten wir die Unterschiede in der Verlängerung der APD zwischen Haloperidol und Sertindol auf die signifikant stärkere Blockade des Einwärtsgleichrichters I_{K1} durch Haloperidol als durch Sertindol zurückführen. Der Verkürzung der Plateaudauer (APD_{20}) mit sehr hohen Konzentrationen könnte eine zusätzliche Blockade des I_{Ca} zugrunde liegen. Allerdings ist ein Ca^{2+} Kanal blo-

ckierender Effekt von Neuroleptika bislang nur an neuronalen Zellen beschrieben (9, 24).

Es stellt sich die Frage, in wie weit die für den Meerschweinchen Papillarmuskel erhobenen Befunde auf die Situation am Menschen übertragbar ist. Auch an menschlichen Ventrikeldomyozyten wurde der verzögerte Gleichrichter I_K mit seinen beiden Komponenten I_{Kr} und I_{Ks} nachgewiesen (28). Es wurde von unserer eigenen Arbeitsgruppe gezeigt, dass insbesondere dem I_{Kr} eine wichtige Rolle bei der Repolarisation des human Myokards zukommt. Selektive I_{Kr} Blocker führen zu einer Verzögerung der ventrikulären Repolarisation (20), die Ursache von Arrhythmien werden kann. Die IC_{50} Werte für die I_{Kr} Blockade von 52 nM für Haloperidol und 37 nM für Sertindol liegen im Bereich der therapeutisch wirksamen Plasmakonzentrationen des Patienten, nämlich 10–50 nM für Haloperidol (3) und 10–15 nM für Sertindol (5). Die Neuroleptika weisen eine hohe Plasmaeiweißbindung (>90%) auf, so dass Störungen der Bindungskapazität zu gefährlichen Schwankungen

im Plasmaspiegel führen können. Das Risiko für das Auftreten von kardialen Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Neuroleptika hängt im Einzelfall von einer Vielzahl zusätzlicher Faktoren ab. Zu diesen prädisponierenden Faktoren gehören Myokarderkrankungen wie Ischämie, Hypertrophie und Insuffizienz, Bradykardie, Elektrolytstörungen, lange basale QT-Zeit, bestimmte Genmutationen und eine bereits durch andere Arzneimittel eingeschränkte Repolarisationsreserve.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die beiden Neuroleptika Haloperidol und Sertindol die rasche und die langsam aktivierende Komponente des verzögerten K^+ -Gleichrichterstroms I_K in vergleichbarem Ausmaß reduzieren, wobei I_{Kr} wesentlich empfindlicher als I_{Ks} ist. Eine signifikante Verlängerung der APD konnten wir allerdings nur mit Haloperidol, nicht dagegen mit Sertindol beobachten. Dies ist wahrscheinlich auf die stärkere Hemmung des I_{Ks} und des I_{K1} durch Haloperidol zurückzuführen.

Literatur

- Adamantidis MM, Kerram P, Dupuis BA (1994) In vitro electrophysiological detection of iatrogenic arrhythmogenicity. *Fundam Clin Pharmacol* 8:391–407
- Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J (1991) Qtc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 83:1888–1894
- Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH (1988) Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 45:79–91
- Barnett AA (1996) Safety concerns over antipsychotic drug: sertindole. *Lancet* 348:256
- Brown GR, Radford JM (1997) Sertindole hydrochloride: a novel antipsychotic medication with a favourable side effect profile. *South Med J* 90:691–693
- De Ponti F, Poluzzi E, Vaccheri A, Bergman U, Bjerrum L, Ferguson J, Frenz KJ, McManus P, Schubert I, Selke G, Terzis-Vaslamatzis G, Montanaro N (2002) Non-antiarrhythmic drugs prolonging the QT interval: considerable use in seven countries. *Br J Clin Pharmacol* 54:171–177
- Drici MD, Wang WX, Liu XK, Woosley RL, Flockhart DA (1998) Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 18:477–481
- Eckardt L, Breithardt G, Haverkamp W (2002) Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsade de pointes: low torsadogenic potential despite QT prolongation. *J Pharmacol Exp Ther* 300:64–71
- Fletcher EJ, Church J, MacDonald JF (1994) Haloperidol blocks voltage-activated Ca^{2+} channels in hippocampal neurones. *Eur J Pharmacol* 267:249–252
- Haddad PM, Anderson IM (2002) Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 62:1649–1671
- Hale AS (1998) A review of the safety and tolerability of sertindole. *Int Clin Psychopharmacol* 13(Suppl 3):65–70

12. Haverkamp W, Breithart G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R et al (2000) The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 21:1216–1231
13. Hollister LE, Kosek JC (1965) Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. *JAMA* 192:93–96
14. Jackson T, Ditmanson L, Phibbs B (1997) Torsade de pointes and low-dose oral haloperidol. *Arch Intern Med* 157:2013–2015
15. Kaiser M, Blaschke M, Schmiedl S, Wettwer E, Ravens U (2000) Inhibitory effects of haloperidol on I_{Kr} and I_{Ks} in guinea-pig ventricular myocytes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 361(Suppl 4):R112
16. Kelly HG, Fay JE, Laverty SG et al (1963) Thioridazine hydrochloride (Mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report on two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 89: 546–554
17. Li SN, Blaschke M, Heubach JF, Wettwer E, Ravens U (2001) Effects of azelastine on contractility, action potentials and L-type calcium current in guinea-pig cardiac preparations. *Eur J Pharmacol* 418:7–14
18. Metzger E, Friedman R (1993) Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol* 13:128–132
19. Ogura T, Shuba LM, McDonald TF (1995) Action potentials, ionic currents and cell water in guinea-pig ventricular preparations exposed to dimethyl-sulfoxide. *J Pharmacol Exp Ther* 273:1273–1286
20. Ohler A, Amos GJ, Wettwer E, Ravens U (1994) Frequency-dependent effects of E-4031, almokalant, dofetilide and tedisamil on action potential duration: no evidence for “reverse use dependent” block. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 349:602–610
21. Pezawas L, Quiner S, Moertl D, Tauscher J, Barnas C, Kufferle B, Wolf R, Kasper S (2000) Efficacy, cardiac safety and tolerability of sertindole: a drug surveillance. *Int Clin Psychopharmacol* 15:207–214
22. Rampe D, Murawsky MK, Grau J, Lewis EW (1998) The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG. *J Pharmacol Exp Ther* 286:788–793
23. Roden DM (1998) Taking the “ido” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol (PACE)* 21:1029–1034
24. Sah DW, Bean BP (1994) Inhibition of P-type and N-type calcium channels by dopamine receptor antagonists. *Mol Pharmacol* 45:84–92
25. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK (1990) Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 96:195–215
26. Suessbrich H, Schönherr R, Heinemann SH, Attali B, Lang F, Busch AE (1997) The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 120:968–974
27. Tamargo J (2000) Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. *Jpn J Pharmacol* 83:1–9
28. Veldkamp MW, van Ginneken AC, Opthof T, Bouman LN (1995) Delayed rectifier channels in human ventricular myocytes. *Circulation* 92:3497–3504
29. Wettwer E, Grundke M, Ravens U (1992) The differential effects of the new class III antiarrhythmic agent E4031, d-sotalol and quinidine on delayed rectifier currents in guinea-pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 26:1145–1152
30. Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM, Shakir SA (2001) Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. *J Psychopharmacol* 15:120–126
31. Zeng J, Laurita KR, Rosenbaum DS, Rudy Y (1995) Two components of the delayed rectifier K^+ current in ventricular myocytes of the guinea pig type. *Circ Res* 77:140–152