

AUS DEM INSTITUT FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN
DES KLINIKUMS
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF. DR. MED. DANIEL TEUPSER

**Therapeutisches Drug-Monitoring von Aripiprazol und dessen
aktiven Metaboliten Dehydro-Aripiprazol –
Eine Betrachtung von demographischen, klinischen und
laborparametrischen Aspekten unter naturalistischer Anwendung.**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Mareike Konrad, geb. Baumeister aus Herrenberg

2019

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus J. Schwarz

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Alkomiet Hasan

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Richard Musil

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2019

DAS GLÜCK DEINES LEBENS
HÄNGT VON DER BESCHAFFENHEIT DEINER GEDANKEN AB.
MARCUS AURELIUS

Inhalt

Zusammenfassung	12
1. Einleitung.....	14
1.1 Schizophrenie.....	14
1.2 Medikamentöse Therapie von Schizophrenie: typische und atypische Antipsychotika (Neuroleptika).....	17
1.3 Pharmakologische Eigenschaften	21
1.3.1 Pharmakodynamik	22
1.3.2 Pharmakokinetik.....	25
1.3.3 Einflussfaktoren auf die Metabolisierungsrate.....	28
1.3.3.1 Geschlecht	28
1.3.3.2 Alter.....	28
1.3.3.3 Interaktion mit Komedikation.....	28
1.3.3.4 Rauchen.....	31
1.4 Therapeutisches Drug Monitoring	31
1.5 Aripiprazol	36
1.6 Indikation und Kontraindikation	36
1.7 Dosis	38
1.8 Dehydro-Aripiprazol.....	39
1.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	39
1.10 Klinische und laborchemische Parameter in Zusammenhang mit Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol.....	41
1.10.1 Gewichtszunahme und Stoffwechselfparameter (Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, Glukose, HbA1c und Harnsäure) ...	41
1.10.2 Weitere Laborparameter und Laborparameter Cluster.....	44
2. Fragestellung.....	50
3. Patienten und Methoden	53
3.1 Studiendesign.....	53

3.2 Studienteilnehmer	53
3.3 Einschlusskriterien	57
3.4 Ausschlusskriterien	58
3.5 Patientendokumentation.....	58
3.6 Studienablauf	59
3.7 Laboranalysen.....	59
3.8 Erhebung der Laborparameter	61
3.8.1 Chemikalien und Reagenzien	61
3.8.2 Eichproben, Qualitätskontrolle, interne Standards.....	61
3.8.3 Aufbereitung der Proben.....	62
3.8.4 HPLC Konditionen	62
3.8.5 Bedingungen der Massenspektrometrie	63
3.9 Datenauswertung und statistische Analysen	66
4. Ergebnisse.....	67
4.1 Geschlecht	67
4.2 Gewicht	67
4.3 Alter.....	68
4.4 Anzahl stationärer Aufenthalte	69
4.5 Familienanamnese	70
4.6 Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck	70
4.7 Clusteranalysen der Laborparameter	71
4.7.1 Cluster Stoffwechselfparameter	71
4.7.1 Cluster Zellenparameter.....	72
4.7.2 Cluster Gerinnungsparameter.....	72
4.7.3 Cluster Entzündungsparameter.....	73
4.7.4 Cluster Leberparameter	74
4.8 Bivariate Analysen der einzelnen Laborparameter.....	75

4.8.1 Aripiprazol und einzelne Laborparameter	75
4.8.2 Dehydro-Aripiprazol und einzelne Laborparameter	80
4.9 Rauchen	82
4.10 Zusammenfassung der Ergebnisse	82
5. Diskussion	85
5.1 Geschlechtsunterschiede	85
5.2 Einfluss auf Gewicht	86
5.3 Altersabhängigkeiten	86
5.4 Krankheitsverlauf und Familienanamnese als Einflussfaktoren	88
5.5 Pulsfrequenz und Aripiprazol	89
5.6 Einfluss von Aripiprazol auf einzelne Laborparameter	90
5.7 Unabhängigkeit von Nikotinkonsum	92
5.8 Limitationen der Studie	93
5.9 Ausblick	94
6. Literatur	95
7. Anhang	108
8. Eidesstattliche Versicherung	134

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 <i>Rezeptorbindungsprofil und Bindungsaffinität von Aripiprazol</i>	24
Tabelle 2 <i>Typische Indikationen zur Messung von Medikamentenkonzentrationen im Blut von psychiatrischen oder neurologischen Patienten</i>	34
Tabelle 3 <i>Kriterien für das Metabolische Syndrom</i>	43
Tabelle 4 <i>Ausgewählte Laborparameter mit beispielhafter Darstellung ihrer physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung</i>	45
Tabelle 5 <i>Demographische sowie klinische Charakteristika der Probanden</i>	55
Tabelle 6 <i>Erhobene Laborparameter</i>	59
Tabelle 7 <i>MS-Bedingungen für Analyten und korrespondierenden Standard</i>	64
Tabelle 8 <i>Ergebnisüberblick der Korrelationen zwischen einzelnen Laborparametern und der Aripiprazolkonzentration</i>	76
Tabelle 9 <i>Ergebnisüberblick der Korrelationen zwischen einzelnen Laborparametern und der Dehydro-Aripiprazolkonzentration</i>	80
Anhang: Tabelle 10a bis 22c	108

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Von der verschriebenen Dosis bis zu Medikamenteneffekten, die durch mehrere Faktoren moduliert werden und zu einer ausgeprägten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Variabilität führen.	22
<i>Abbildung 2:</i> LADME Modell.....	26
<i>Abbildung 3:</i> Prozessablauf Therapeutisches Drugmonitoring in der Neuro-psychopharmakotherapie.	32
<i>Abbildung 4:</i> Strukturformel von Aripiprazol $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$	36
<i>Abbildung 5:</i> Strukturformel von Dehydro-Aripiprazol $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$	39
<i>Abbildung 6:</i> Verteilungsverlauf in Form eines Histogramms für die Entwicklung der klinisch verordneten Aripiprazoldosis und des Alters der Patienten.	69
<i>Abbildung 7:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve der Quick-Werte in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	73
<i>Abbildung 8:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve der Leukozyten in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	74
<i>Abbildung 9:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve AST in Abhängigkeit der gemessenen Dehydro-Aripiprazolkonzentration.	75
<i>Abbildung 10:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve der Quick-Werte in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	77
<i>Abbildung 11:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve der Leukozyten in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	78
<i>Abbildung 12:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve Cholesterin in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	78
<i>Abbildung 13:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve CRP in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	78

<i>Abbildung 14:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve Harnsäure in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	79
<i>Abbildung 15:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve Kreatinin in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	79
<i>Abbildung 16:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve LDL-Cholesterin in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	79
<i>Abbildung 17:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve Natrium in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.	80
<i>Abbildung 18:</i> Scatterplot und bivariate Korrelationskurve Hk in Abhängigkeit der gemessenen Dehydro-Aripiprazolkonzentration.	82

Abkürzungsverzeichnis

ALA	Alanin-Aminotransferase
AP	Atypisches Antipsychotikum
AUC	area under the curve
AST	Aspartat-Aminotransferase
CRP	C-reaktives Protein
DALYs	disability adjusted life years
DMSO	Dimethylsulfoxid
EM	extensive metabolizer
EPS	Extrapyramidalmotorische Störungen
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL-Cholesterin	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
LMU	Ludwig-Maximilians Universität München
HDL-Cholesterin	High Density Lipoprotein-Cholesterin
Hk	Hämatokrit
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 2016
PM	poor metabolizer
TDM	Therapeutisches Drugmonitoring
Tg	Triglyceride
TP	Typisches Antipsychotikum
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UM	ultrarapid metabolizer
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Menschen mit Schizophrenie werden in der heutigen Gesellschaft zunehmend stigmatisiert und abgelehnt. Angermeyer, Matschinger, und Schomerus (2013) zeigten eindrücklich, wie Menschen mit Schizophrenie zunehmend ausgegrenzt werden. Jeder dritte der Befragten Personen konnte sich nicht vorstellen mit einem unter Schizophrenie leidenden Menschen zusammen zu arbeiten. Mehr als jeder zweite konnte sich nicht vorstellen, einen an Schizophrenie leidenden Menschen einem Freund vorzustellen. Es ist unbestritten, dass Patienten durch die Schizophrenie unter starken Einschränkungen leiden. Und obwohl die Zahl der unter Schizophrenie leidenden Patienten im Vergleich zu der Auftretenswahrscheinlichkeit von anderen psychischen Erkrankungen für eine eher seltene Störung spricht, ist sie dennoch eine der kostspieligsten und beschwerlichsten weltweit. Aus diesen Gründen ist die Optimierung der aktuellen Behandlungsansätze ein wichtiges Ziel heutiger Forschung. Der Einsatz von Antipsychotika zur Behandlung von Schizophrenie kann mit verschiedenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die in der Regel Dosis- bzw. Konzentrationsabhängig sind, einhergehen. Diese UAW beeinflussen die Lebensqualität der Patienten und beeinträchtigen dadurch auch die Compliance. Mangelnde Compliance wiederum geht mit einer deutlich erhöhten Rückfallrate einher. Therapeutisches Drug Monitoring kann einerseits für die fallabhängigen Dosisanpassungen genutzt werden, also der Individualisierung der Therapie, andererseits kann durch Therapeutisches Drug Monitoring die partielle oder vollständige Non-Compliance identifiziert werden. Diese Studie wurde zur frühzeitigen Erkennung konzentrationsabhängiger Veränderungen labormedizinischer Parameter als Folge einer Behandlung mit Aripiprazol designt. Darüber hinaus geht die Untersuchung auch der Fragestellung nach, in wie weit die Konzentration von Muttersubstanz und Metabolit von Faktoren wie beispielsweise Alter, Geschlecht und weiteren Faktoren abhängen.

In der vorliegenden naturalistischen, retrospektiven Studie wurden von Mai 2013 bis Juli 2015 die Wirkstoffkonzentrationen im Blut der mit Aripiprazol behandelten Patienten mithilfe von Therapeutischem Drug Monitoring bestimmt. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum die Daten von 254 Probanden erhoben, die alle in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum der Universität München

(KUM) behandelt wurden. Neben den Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazol-konzentrationen wurden weitere labormedizinische Parameter gemessen. Demographische und klinische Variablen wurden mithilfe der Angaben aus den Krankenakten erhoben.

Die Resultate zeigen, dass die Variablen Geschlecht und Alter keinen Einfluss auf die Wirkstoffkonzentration haben. Unter der Behandlung mit Aripiprazol blieb außerdem das Körpergewicht der Patienten stabil, was einen großen Vorteil für das Medikament darstellt. Es zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Aripiprazol- sowie der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und der Pulsfrequenz der Patienten. Die Clusteranalysen der Leber-, Entzündungs-, Gerinnungs-, Zellen- und Stoffwechselfparameter ergaben die folgenden Ergebnisse: Es besteht ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen der Aripiprazol-konzentration und der Leukozytenzahl, sowie den Serumkonzentrationen von Harnsäure und Natrium. Die Aripiprazolkonzentration korrelierte negativ mit den Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP), Kreatinin, Cholesterin, LDL-Cholesterin, sowie dem Quick-Wert - d.h. höhere Aripiprazolkonzentrationen waren mit einer verlängerten Thromboplastinzeit assoziiert. Die Konzentration des Metaboliten Dehydro-Aripiprazol steht in einem signifikant positiven Zusammenhang mit der Konzentration des vorwiegend mitochondrialen Leberenzym Aspartat-Aminotransferase (AST) und dem Hämatokrit (Hk).

Insgesamt ergeben sich aus der vorliegenden Untersuchung zahlreiche wichtige Hinweise auf potenziell klinisch relevante Zusammenhänge zwischen der Wirkstoffkonzentration von Aripiprazol und dessen Metaboliten mit verschiedenen labormedizinischen Variablen. Aufgrund des Studiendesigns sind die getroffenen Aussagen jedoch lediglich als Korrelative zu verstehen. Ungeachtet dieser Einschränkung stellen die Resultate die klinische Realität und die therapeutischen Herausforderungen dar. Für eine optimale pharmakotherapeutische Einstellung der Patienten müssen zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden. Es gilt weiterhin, ein optimales Therapieergebnis mit hohem therapeutischem Wirkungsgrad sowie hoher Compliance durch minimale UAW zu erreichen. Hierfür muss das komplexe Zusammenspiel der einzelnen Variablen, wie sie in der vorliegenden Untersuchung aufgezeigt wurden, weiter erforscht werden.

1. Einleitung

1.1 Schizophrenie

„Das Glück deines Lebens hängt von der Beschaffenheit deiner Gedanken ab.“

(Marcus Aurelius)

Bei Patienten mit schizophrener Störung werden das Denken und die Wahrnehmung der Betroffenen grundlegend qualitativ beeinträchtigt. Laut der World Health Organization (WHO) leiden weltweit 21 Millionen Menschen an Schizophrenie. Jedes Jahr entwickelt einer von 10000 Erwachsenen (12-60 Jahre) eine Schizophrenie (Hafner & an der Heiden, 1997). Obwohl diese Zahlen im Vergleich zu den Auftretenswahrscheinlichkeiten anderer psychischer Erkrankungen für eine eher seltene Störung sprechen, ist die Schizophrenie dennoch eine der kostspieligsten und sowohl für den betroffenen Patienten als auch für die Umgebung und die Gesellschaft belastendsten Störungen weltweit. Die Lebenserwartung von erkrankten Frauen und Männern ist um 12 bzw. 15 Jahre reduziert (Crump et al., 2013). Lange Zeit wurde diskutiert, was der Grund für die erniedrigte Lebenserwartung ist. Die Studie der Lund Universität (2013) konnte aufzeigen, dass diesem Phänomen vor allem zwei Erkrankungen zugrunde liegen: Herz-Kreislauf Erkrankungen und Krebs (Crump et al., 2013). Männer, die an Schizophrenie erkrankt sind, weisen der Studie zu Folge ein 2,2-fach erhöhtes Risiko auf an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben und ein 1,4-fach erhöhtes Risiko an Krebs zu versterben. Bei Frauen ist das Risiko sogar 3,3-mal so hoch für kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. 1,7-mal so hoch für Krebserkrankungen. Crump und Kollegen (2013) konnten aufzeigen, dass trotz der häufigen Arztbesuche nur ein Viertel der tödlich verlaufenden kardiovaskulären Erkrankungen zuvor diagnostiziert wurden. Im Gegensatz dazu wurden bei einer männlichen Vergleichsgruppe ohne schizophrene Erkrankungen knapp 50% der tödlich verlaufenden kardiovaskulären Erkrankungen zuvor diagnostiziert. Eine weitere Erklärung kann in einer erhöhten Suizidrate gefunden werden (Tidemalm et al., 2008). Im Weltgesundheitsbericht (WHO World Health Report, 2001) ist die Erkrankung acht-häufigster Grund für *disability adjusted life years* (DALYs) für Personen im Alter von 15 bis 44 Jahren (Daly & Trivedi, 2007; WHO, 2001). DALY berücksichtigt sowohl die Sterblichkeit einer Erkrankung als auch die Beschwerdefreiheit im alltäglichen Leben. Schizophrenie gehört zu den

Erkrankungen, die neben der hohen Sterblichkeit auch eine starke Beeinträchtigung im Alltag als Folge hat (z.B. auf Grund von Arbeitslosigkeit). Nur ein Drittel der Patienten kann ihr Leben normal fortführen, während 10% der Betroffenen sogar dauerhaft hospitalisiert sind (Gaspar, 2000).

Die schizophrene Symptomatik kann in drei klinisch relevante Symptomkomplexe unterschieden werden, die Positivsymptomatik, die Negativsymptomatik und die im Wesentlichen hieraus resultierende soziale Symptomatik (Strauss et al., 1974). Während bei dem Ausbruch vor allem die Positivsymptomatik (Halluzinationen, Denkstörungen, Wahn, etc.) im Vordergrund steht, schließt sich im Verlauf die Phase der Negativsymptomatik (Affektverflachung, Antriebsarmut, kognitive Einschränkungen, etc.) an. Insbesondere im adoleszenten oder frühen Erwachsenenalter manifestiert sich diese Störung (Lewine, 1988), wobei beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen sind. Der Beginn ist bei Frauen tendenziell später als bei Männern. Der Verlauf zeigt individuell große Unterschiede und ist keineswegs unvermeidlich chronisch oder sich verschlechternd (Graubner, ICD10). Bis dato wurden zur Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie verschiedene Theorien und Hypothesen aufgestellt. Mehr als 100 Jahre neurobiologischer Forschungsarbeit haben es bis zum heutigen Tag jedoch noch nicht geschafft, eine eindeutige, für alle Menschen geltende Erklärung der Entstehungsbedingungen und Verlaufsprädiktoren zu entdecken.

Zwei der vorherrschenden Hypothesen aus der biologischen Forschung sind die Dopaminhypothese sowie die Hypothese der Schizophrenie als neurologische Entwicklungsstörung.

Die Dopaminhypothese beschreibt die Annahme, dass die Störung des dopaminergen Neurotransmitterhaushaltes ursächlich für die Entstehung einer schizophrenen Störung ist. Für die Positivsymptomatik (wie Wahn und Halluzination) soll eine Überaktivität des Dopamins im Mesolimbischen System verantwortlich sein. Die Negativsymptomatik (wie Lustlosigkeit, Energiemangel, sozialer Rückzug) hingegen scheint durch eine Unteraktivität des Dopamins im Mesokortikalen System evoziert zu werden (Davis, 1991). Heutiger Forschungsgegenstand ist außerdem die Abnormitäten weiterer Neurotransmitter wie Glutamat und Serotonin zu erklären und in die Hypothesenbildung miteinzuschließen.

Die Betrachtung der Schizophrenie als neurologische Entwicklungsstörung beinhaltet die Annahme, dass das Gehirn bereits von Beginn an eine Abweichung von der Norm aufweist. Diese Hypothese wurde erweitert als progressive neurologische Entwicklungsstörung, was zunächst widersprüchlich erscheinen mag (Gupta & Kulhara, 2010). Die Erweiterung möchte den Beobachtungen Rechnung tragen, dass bei der Schizophrenie ein sich verschlechternder Krankheitsverlauf zu beobachten ist sowie ein Ausbruch zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Bei einer reinen Entwicklungsstörung hingegen, müsste es sich um einen klar definierbaren, frühen Ausbruch mit statischem Verlauf handeln, der nicht behandelbar ist (Gupta & Kulhara, 2010). Schmitt und Kollegen (2011) beschreiben weitere mögliche Ursachen eines progressiven Krankheitsverlaufes (fortschreitender Volumenverlust in Schlüsselregionen des Gehirns). Ihnen zufolge ist eine neuronale Entwicklungsstörung möglicherweise die Grundlage für das Entstehen einer Schizophrenie im jungen Erwachsenenalter. So weisen zytoarchitektonische Veränderungen und Volumenverluste, die in post-mortem-Untersuchungen gefunden wurden, auf eine Entwicklungs- und Migrationsstörung hin. Eine Kombination aus Genen und Umweltfaktoren könnte in einer perinatalen vulnerablen Phase der Gehirnentwicklung zu grundlegenden Störungen führen. Symptome treten allerdings erst auf, nachdem der synaptische Reifungsprozess abgeschlossen ist und der Abbau von wenig genutzten Synapsen sowie die Reifung der neuronalen Verbindungen zum präfrontalen Kortex beginnt (Schmitt et al., 2011). Die defizitäre synaptische Plastizität und Myelinisierung kann sowohl für eine degenerative Komponente als auch für eine perinatale Entwicklungsstörung sprechen. Bei chronischen Verläufen mit persistierender Negativsymptomatik, fortschreitenden Ventrikelerweiterungen und kortikalem Volumenverlust könnte zusätzliche eine Störung der neuronalen Plastizität den Krankheitsverlauf bestimmen.

Nichts desto trotz ist eine eindeutige Erklärung der Ätiologie und Pathogenese zu einem jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Daher geht die Mehrheit der Forscher von einem multimodalen individuellen Bedingungsmodell aus. Weitere Forschung ist dringend notwendig, um die hohen gesellschaftlichen Kosten zu senken und die Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen.

In der folgenden theoretischen Einführung werden die Medikamentenklasse der typischen und atypischen Antipsychotika, das atypische Antipsychotikum Aripiprazol und dessen Metabolit Dehydro-Aripiprazol selbst, deren pharmakologische Eigenschaften, der Stellenwert des Therapeutischen Drug Monitorings in der Psychopharmakotherapie sowie wesentliche Indikationen für eine psychopharmakologische Therapie mit Aripiprazol beleuchtet. Folgend werden die wissenschaftlichen Fragestellungen resultierend aus der theoretischen Auseinandersetzung aufgestellt sowie anschließend an die Ergebnispräsentation diskutiert.

1.2 Medikamentöse Therapie von Schizophrenie: typische und atypische Antipsychotika (Neuroleptika)

Neuroleptika (von griechisch neuron = Nerv, lepsis = ergreifen) sind chemisch heterogene Arzneistoffe aus der Gruppe der Psychopharmaka. Auf Grund ihres antipsychotischen Wirksamkeitsschwerpunkts wird der historisch bedingte Begriff *Neuroleptikum* sowohl im englischen wie auch im deutschen Sprachgebrauch verstärkt durch die Bezeichnung Antipsychotikum (AP) abgelöst (Benkert & Hippus, 2013). Antipsychotika bilden den Schwerpunkt zur medikamentösen Behandlung von Schizophrenie. Klassischer Weise werden sie zur Behandlung von Realitätsverlust eingesetzt, der sich überwiegend durch Wahnvorstellungen oder Halluzinationen äußert und sowohl bei der Schizophrenie als auch der Manie auftreten kann. Ein weiteres Einsatzgebiet findet die sedierende Komponente in ihrem Gebrauch als Beruhigungsmittel bei innerer Unruhe, Ängsten, Erregungszuständen, Schlafstörungen oder der Neuroleptanalgesie. Zudem werden sie verstärkt zur Augmentation einer antidepressiven Therapie oder zur Stimmungsstabilisierung eingesetzt.

Die eigentliche *psychopharmakologische Revolution* begann in der Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts. Bis dato wurden psychotische Erkrankungen mittels wenig effektiver Methoden behandelt, wie der Gabe von hoch unspezifisch wirkenden Pharmazeutika (z.B. Opium, Morphin, Kokain). Die Entdeckung von Chlorpromazin (1953), Reserpin und der antimanischen Wirkung von Lithium (1949)

ermöglichten völlig neue Behandlungskonzepte auf dem Gebiet der psychiatrischen Erkrankungen (López-Muñoz, 2005). Die Einführung von Chlorpromazin am 26. März 1954 als zugelassenes Medikament in den USA zur antipsychotischen Behandlung der Schizophrenie durch die Food and Drug Administration gilt als erstes von drei großen Ereignissen in der Entwicklungsgeschichte der Antipsychotika (Crilly, 2007). Es ist unbestritten, dass die Entdeckung dieser Behandlungsmöglichkeiten das damalige Leben in den psychiatrischen Kliniken drastisch verbesserte und erst den Aufbau einer breiten ambulant-psychiatrischen Behandlung ermöglichte (Benkert & Hippus, 2013). Das zweite große Ereignis in der Entwicklungsgeschichte der Antipsychotika war die Synthese sowie Anwendung von Haloperidol. Trotz der deutlichen Verbesserung waren unangenehme (Sedation, Hypotonie) und in Teilen schwerwiegende (tardive Dyskinesie) unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) die Regel. Von diesen Missständen motiviert, begann der Versuch besser verträgliche und somit auch von den Patienten besser akzeptierte Medikamente zu entwickeln. Der dritte große Schritt in der Geschichte der Antipsychotika gelang durch die Entdeckung der atypischen Eigenschaften von Clozapin.

Clozapin gilt als erstes atypisches Antipsychotikum, welches in den 60er- Jahren entwickelt wurde (Riedel et al., 2007) und war der Auftakt weiterer Entwicklungen von Neuroleptika der zweiten Generation, auch atypische Antipsychotika genannt, die ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Es kann festgehalten werden, dass Neuroleptika bis zu diesem Zeitpunkt durch Zufälle und nicht durch systematische chemische Forschung entdeckt wurden (Lopez-Munoz et al., 2005; Ramachandraia et al., 2009). Die Weiterentwicklung von Clozapin und Olanzapin hingegen sind Erfolge systematischer Experimente (Renschmidt & Theisen, 2011; Crilly, 2007; Koch, 2009).

Die Einteilung der vielfältigen Substanzen kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen, wie der chemischen Struktur, der neuroleptischen Potenz (dosisabhängig auftretende antipsychotische Wirkung), der Atypizität oder der Nebenwirkungen, insbesondere bezogen auf die extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS).

Die Einteilung auf Basis der chemischen Eigenschaften ist eher als formale Einteilung zu betrachten, da die chemischen Eigenschaften nicht eindeutig mit dem

klinischen Wirkprofil korrelieren (Laux & Dietmaier, 2009). Hierbei werden folgende Klassen unterteilt: Trizyklische Neuroleptika, Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine, Benzamide, Alkaloide, Benzisoxazol-Derivate (Risperidon, Ziprasidon) und weitere Stoffe (u.a. Aripiprazol), die strukturell den genannten Gruppen nicht zuzuordnen sind.

Die häufigste Einteilung, die auch in der vorliegenden Arbeit vorgenommen wird erfolgt anhand der Atypizität und somit entsprechend der historischen Entwicklung. Es wird zwischen konventionellen, also typischen Antipsychotika (TP der 1. Generation) und atypischen Antipsychotika (AP der 2. Generation) unterschieden.

Die Wirkweise von TP beruht hauptsächlich auf dem vollen Antagonismus am Dopamin-D₂-Rezeptor und zielt damit vorwiegend auf eine Linderung der Positivsymptome der Schizophrenie ab. Bei TP werden viele UAW zudem erst spät erkannt und sind teilweise nicht mehr revidierbar. Die Übergänge zwischen der Klassifizierung als typisches versus atypisches Antipsychotikum sind fließend (Benkert & Hippus, 2013). Im Vergleich zu TP sollen AP neben der nachgewiesenen antipsychotischen Wirksamkeit auch weniger extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) und Spätdyskinesien hervorrufen, eine erhöhte Wirksamkeit bei Negativsymptomatik und Therapieresistenz aufweisen sowie eine geringere Prolaktinerhöhung bewirken (Benkert & Hippus, 2013). Mit dieser Wirkweise gehen entsprechend eine bessere Verträglichkeit und höhere Lebensqualität einher (Angst et al., 1971; Breier et al., 1994; Purdon, Malla, Labelle, & Lit, 2001; Volavka et al., 2002). Dieses atypische Wirkprofil kann durch verschiedene Mechanismen erreicht werden. Neben dem antagonistischen Effekt an den 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Hoyer et al., 2002; Mehler-Wex et al., 2004) kann die Atypizität auch durch einen partiellen D₂-Agonismus bei partiell agonistischer Wirkung am serotonergen 5-HT_{1A}-Rezeptor (z.B. Aripiprazol) evoziert werden. Andere APs blockieren zusätzlich den 5-HT₂(A, B, C)-, α₁-, α₂-, H₁- und muskarinische Azetylcholin (mACh)-Rezeptoren (M₁₋₅). Weitere APs binden an den 5-HT₆- (u.a. Clozapin, Olanzapin, Ziprasidon) und 5-HT₇-Rezeptoren (u.a. Clozapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon). Die positive Wirkung auf die Negativsymptomatik auf Grund einer antagonistischen Wirkung auf 5-HT₂-Rezeptoren (z.B. Amisulprid) wird weiterhin diskutiert (Benkert & Hippus, 2013).

APs wie Clozapin, Risperidon, Quetiapin, Olanzapin oder Aripiprazol zeigen in Bezug auf die Positivsymptomatik gleichzeitig dieselbe Wirksamkeit wie TP (Arvanitis & Miller, 1997; Beasley et al., 1996; Marder & Meibach, 1994; Yen et al., 2004). Auf Grund der Verminderung von EPS bei AP (Arvanitis & Miller, 1997; Hasselstrom & Linnet, 2004; Meats, 1997) konnte die Compliance, also die Bereitschaft der Patienten zur regelmäßigen und zuverlässigen Medikamenteneinnahme, erhöht (Rosenheck et al., 1997) und Behandlungsabbrüche signifikant reduziert werden (Zhang et al., 2013).

Ungeachtet der Verbesserungen können auch AP zu gravierenden UAW führen (metabolisch, endokrinologisch, hämatologisch und kardiovaskulär), die sich unter anderem in einer Gewichtszunahme, Insulinintoleranz, Dyslipidämie, Agranulozytose, Leukopenie, Hyperprolaktinämie, Dysmenorrhö und QTc-Verlängerung manifestieren können (Agelink, 2006). Vor allem die durch AP induzierte Gewichtszunahme und die damit verbundene Adipositas kann die Entstehung eines metabolischen Syndroms (MS) begünstigen. MS beschreibt die Kombination unterschiedlicher Risikofaktoren (siehe Tabelle 3), die häufig zu krankhaften Veränderungen im Fett- und Zuckerstoffwechsel führt. Dies kann sich bis hin zum Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln und die Compliance vermindern. Beides steht wiederum mit einer steigenden kardiovaskulär bedingten Morbidität und Mortalität in Verbindung. Je niedriger die Compliance, desto häufiger verweigern Patienten die vorgegebene Medikamenteneinnahme oder brechen die Behandlung verfrüht ab (non-compliance). Entsprechend kommt es in diesen Fällen deutlich schneller zu Rückfällen. Studien zu Aussagen über die Non-Compliance bei Patienten mit Schizophrenie gehen von einem Prozentwert zwischen 20% (Olfson et al., 2000) und 80% (Corrigan, Liberman, & Engel, 1990) aus. Allerdings gibt es auch widersprüchliche Studien, in denen teils gar keine (Liebermann et al., 2005), teils eine nur gering ausgeprägte Überlegenheit (Leucht et al., 2009) der AP gegenüber TP nachgewiesen werden konnte.

Bis heute bleibt die Frage umstritten, ob die AP den TP tatsächlich überlegen sind (Lieberman et al., 2005; Jones et al., 2006).

Trotz der wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre bezüglich Dosierung und Kombinationsmöglichkeiten von Medikamenten sprechen 20-33% der schizophrenen Patienten nicht adäquat auf die pharmakologische Behandlung an (Essock et al.,

1996). Die ungenügende Vorhersagekraft über die Wirksamkeit und Toleranz stellen Therapeuten und Patienten immer noch vor eine große Herausforderung (Fleischhacker & Hummer, 2006). Um die psychopharmakologische Behandlung in ihrer Wirkung wesentlich zu verbessern, müssen pharmakologische und metabolische, sowie interaktionale Mechanismen weiter erforscht werden, um langfristig die UAW zu verringern, die Compliance zu erhöhen und somit die Mortalität sowie die Einschränkungen durch die Erkrankung signifikant zu senken.

Ungeachtet dieser Limitationen in der Behandlung ist insgesamt eine kontinuierliche Verschreibungszunahme zu verzeichnen (Ramachandraia et al., 2009). Hierbei verdrängen atypische Antipsychotika trotz ihres deutlich höheren Preises (Rosenheck, 2006; Leucht et al., 2009) zunehmend Antipsychotika der ersten Generation vom Markt (Miyamoto et al., 2005). Dies kann auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden. Zum einen ist eine Therapie mit Antipsychotika heute klinischer Standard bei der Behandlung psychotischer Störungen, zum anderen kommt es auf Grund neurologischer sowie metabolischer Wirkweisen auch immer häufiger zu einer Off-Label-Verordnung. So werden einige Antipsychotika immer häufiger bei der Behandlung verschiedenster anderer psychiatrischer Erkrankungen verschrieben. Aripiprazol wird zum Beispiel auch in der Behandlung von Autismus, dem Tourette-Syndrom oder bei Zwangserkrankungen angewandt.

1.3 Pharmakologische Eigenschaften

Die Pharmakologie (Arzneimittellehre) ist die Wissenschaft von auftretenden Wechselwirkungen zwischen Stoffen (z.B. Arzneimittel, Gifte) und Lebewesen (z.B. menschlicher Organismus). Nach dem deutschen Mediziner und experimentellem Pharmakologen Rudolf Buchheim wird die Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Organismus hinsichtlich zweier Wirkrichtungen unterschieden, die für das klinische Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil verantwortlich zu machen sind: die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik. Dieser Prozess ist in *Abbildung 1* graphisch dargestellt.

Die Pharmakokinetik untersucht und erklärt den Einfluss des Organismus auf die eingenommene Substanz, also wie und wo sich ein Arzneistoff im Körper verteilt, verändert und ausgeschieden wird (*Was macht der Körper mit der Substanz?*).

Die Pharmakodynamik hingegen untersucht und erklärt die biologische und physiologische Wirkung der Substanz auf die zugrundeliegenden Prozesse, also den Wirkungsmechanismus am Wirkungsort (*Was macht die Substanz mit dem Körper?*).

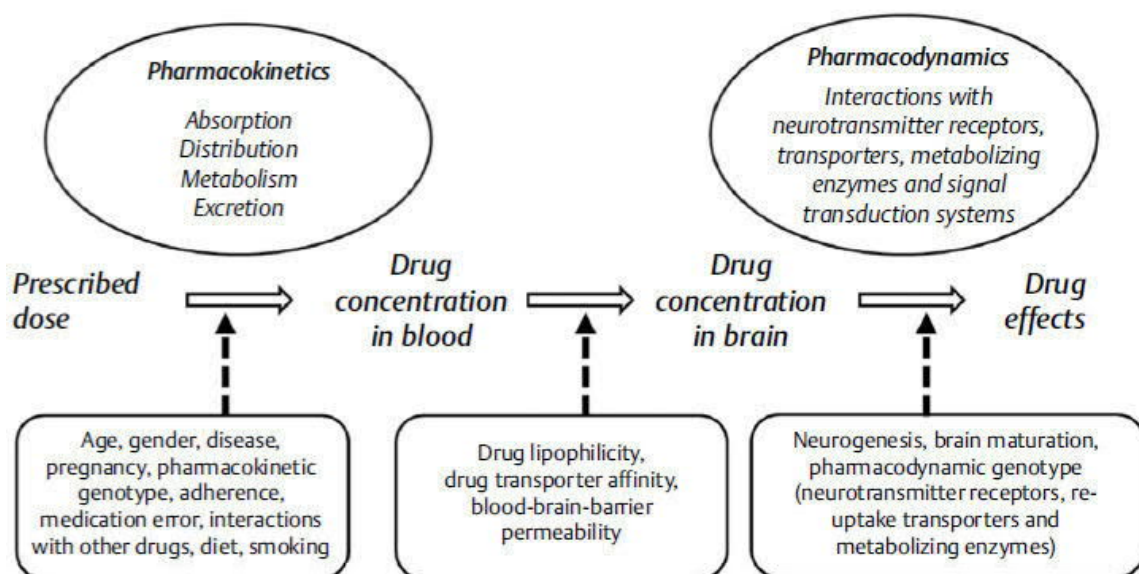


Abbildung 1: Von der verschriebenen Dosis bis zu Medikamenteneffekten, die durch mehrere Faktoren moduliert werden und zu einer ausgeprägten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Variabilität führen (Hiemke et al., 2017).

1.3.1 Pharmakodynamik

Aripiprazol weist eine circa 30%ige intrinsische dopaminagonistische Aktivität auf und wird aufgrund seines 5-HT_{1A}-Agonismus und seines 5-HT_{2A}-Antagonismus als Dopamin-Serotonin-Stabilisator bezeichnet (Fischer B. et al. 2004; McQuade et al. 2002).

Allen bisherigen Antipsychotika ist gemein, dass ihr zentraler Wirkmechanismus an den Dopaminrezeptoren ansetzt. Diese können anhand ihres nachgeschalteten

Signaltransduktionsweges in zwei Gruppen untergliedert werden, die D₁-Rezeptoren mit den Dopaminrezeptoren D₁ und D₅ sowie die D₂-Rezeptoren mit den Dopaminrezeptoren D₂, D₃, und D₄ (Davis et al. 1991; Missale et al. 1998).

Die Analyse des Rezeptorprofils von Aripiprazol wird als Voraussetzung angenommen, um deren psychodynamische Wirkung zu verstehen. Aripiprazol weist eine funktionell partiell dopaminagonistische sowie eine präferentiell mesolimbische und mesokortikale Wirkung auf (Burris et al. 2000; Inoue et al. 1996). Die Begrifflichkeiten Agonist, Antagonist, Partialagonist sowie Inverser Agonist wurzeln in den Grundlagen der allgemeinen Pharmakodynamik und werden bei Eckert und Müller (2012) detailliert erklärt.

Wie *Tabelle 1* entnommen werden kann, wirkt Aripiprazol auf unterschiedliche Rezeptorsubtypen. Während zum D₂-, D₃-, D₅-, HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptor in vitro hohe Affinitäten bestehen, so existieren zum D₄-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₇-, α_1 -adrenergen sowie zum H1-Rezeptor nur mäßige Affinitäten (Shapiro et al., 2003).

Im Rahmen der Positivsymptomatik der Schizophrenie kommt es u.a. im mesolimbischen System zu einer erhöhten Dopaminkonzentration oder zu einer erhöhten Dopaminrezeptor-Affinität. Unter diesen Voraussetzungen wirkt Aripiprazol durch seinen prä- und postsynaptischen Synergismus als Antagonist (Huber, 2005; Oshiro et al., 1998). Das bedeutet postsynaptische D₂-Rezeptoren werden gehemmt, während inhibitorische präsynaptische D₂-Rezeptoren aktiviert werden.

Auf die im Rahmen der Negativsymptomatik der Schizophrenie pathologisch verminderte Dopaminfreisetzung (mesokortikale Areale) verhält sich Aripiprazol hingegen partiell dopaminagonistisch (intrinsische Aktivität) und stimuliert somit die postsynaptischen Dopaminrezeptoren (Green, 2004; Lawler et al., 1999). Somit sorgt Aripiprazol durch den beschriebenen funktionellen Dopaminagonismus sowohl prä- als auch postsynaptisch für eine Stabilisierung des Dopamingleichgewichtes im Gehirn (Kikuchi et al., 1995).

Tabelle 1

Rezeptorbindungsprofil und Bindungsaffinität von Aripiprazol

Rezeptor	Wirkung	Mittelwert K_d (nM)
D ₂	Partialagonist	0.4
D ₃	Partialagonist	0.4
D ₄	Partialagonist	0.5
α ₁ -adrenerg	Antagonist	0.2
H ₁	Antagonist	3.6
5-HT _{1A}	Partialagonist	1
5-HT _{2A}	Antagonist	2.5
5-HT _{2B}	Inverser Antagonist	10
5-HT _{2C}	Partialagonist	1.5
5-HT ₆	Antagonist	1.5
5-HT ₇	Antagonist	2

Anmerkung: Je kleiner der Mittelwert K_d (nM) ist, desto höher ist die Bindungsaffinität.

K_d= Gleichgewichts-Dissoziations-Konstante; nM= nanomolar

Quelle: Gentile, 2009; Shapiro et al., 2003.

Neben dem Einfluss auf das dopaminerge System greift Aripiprazol auch in das serotonerge System über den 5-HT_{1A}-Rezeptoragonismus sowie den 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus (Jordan et al., 2002) ein. Dies hat zum einen eine direkte anxiolytische Wirkung zur Folge, und beeinflusst depressive Episoden und die Negativsymptomatik positiv (Millan, 2000). Zum anderen kann auch eine erneute, diesmal indirekte, Wirkung auf den Dopaminhaushalt festgestellt werden (Meltzer, 1999; Millan, 2000). Durch die Hemmung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren wird der Dopaminrezeptorantagonismus indirekt aufgehoben und somit die dopaminerge Übertragung unterstützt.

Weitere klinische Wirkungen von Aripiprazol könnten vermutlich durch weitere bisher unbekannt Affinitäten zu anderen Rezeptoren erklärt werden (Shapiro et al., 2003).

1.3.2 Pharmakokinetik

Die Mechanismen der Pharmakokinetik werden meist durch das Akronym LADME umschrieben. Dieses steht für Liberation, Absorption (Resorption), Distribution, Metabolismus und Exkretion. Alle vier Phasen sind graphisch in *Abbildung 2* dargestellt. Diese Mechanismen entscheiden, ob und in welcher Konzentration eine Substanz am gewünschten Zielort im Körper ankommt, wie lange sie im Körper verbleibt und auf welche Art sie ausgeschieden wird. Im Falle von Neuroleptika entspricht das Gehirn dem gewünschten Zielort. Die Metabolisierung, in Abhängigkeit der Konzentration am Wirkort und somit die Wirkung und Nebenwirkung des Arzneistoffs, unterliegen großen interindividuellen Unterschieden. Einflussfaktoren sind u.a. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Gewicht, genetische Prädisposition, sowie pharmakokinetische Interaktionen (Molden et al., 2006; Pauli-Magnus, 2004). Es kann davon ausgegangen werden, dass es einen mittelbaren Zusammenhang zwischen der Höhe der Medikamentenkonzentration im Blut und den erwünschten bzw. unerwünschten Wirkungen eines Medikaments gibt. Bei vielen Psychopharmaka fehlt jedoch der wissenschaftliche Nachweis hierfür. Dies könnte Preskorn (2014) zufolge darin begründet sein, dass die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung nur bei den Respondern (Patienten, die auf das Verum ansprechen) gegeben ist. Bei einer Mischauswertung, in der die Responder gemeinsam mit den Non-Respondern (Patienten, die auf den Wirkstoff nicht ansprechen) und den Placebo-Respondern (Patienten, die auf die Placebo-Kontrolle ansprechen) ausgewertet werden, ist eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung daher nicht ersichtlich.

Zwischen der Medikamenteneinnahme und dem gezeigten Effekt liegt eine hohe Latenz, welche die Kausalitätsanalyse der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung ebenfalls erschwert (Hiemke, Baumann, & Stingl, 2012). Eine antipsychotische und antidepressive Wirkung lässt sich oft erst nach 2-3 Wochen nachweisen.

Die orale Gabe von Aripiprazol (*Liberation*) ist auf Grund der raschen und ausreichenden gastrointestinalen Resorption geeignet (Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc., 2012).

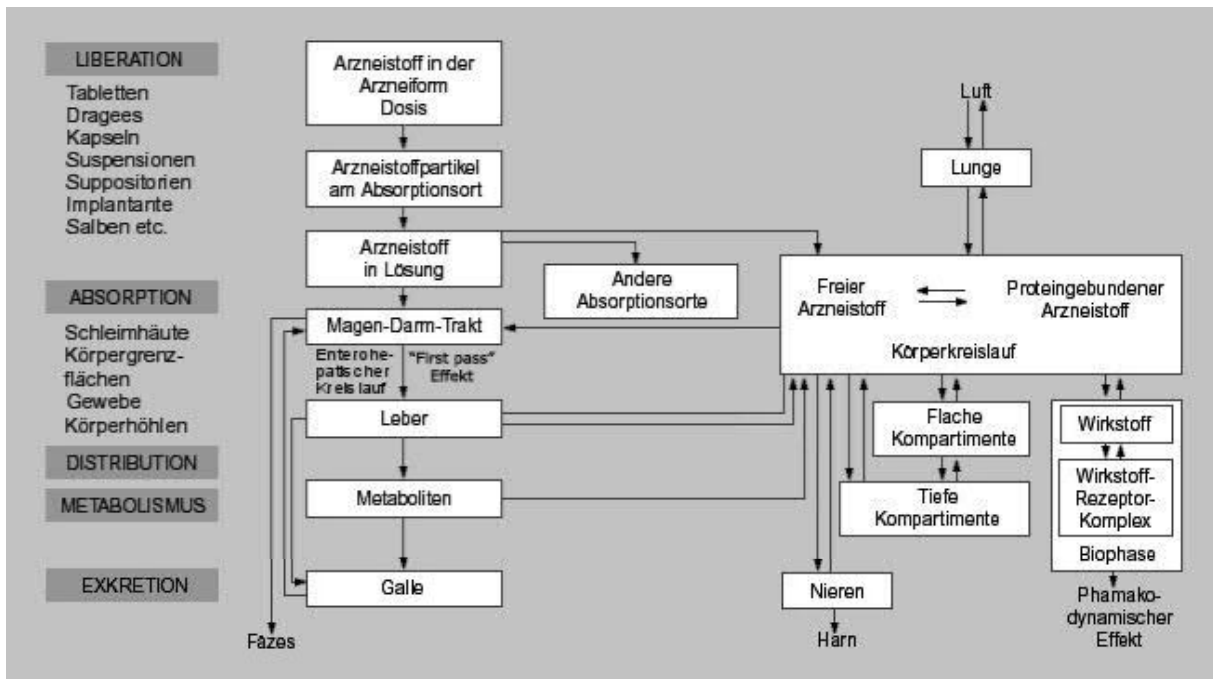


Abbildung 2: LADME Modell (Quelle: chemgapedia.de)

Durch den minimalen First-Pass-Effekt liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei 87% (European Medicines Agency, 2009), wobei die maximale Plasmakonzentration (*Absorption*) von 98 µg/l bis 452 µg/l innerhalb von drei bis fünf Stunden erreicht wird (Mallikaarjun et al., 2004). Durch Nahrungsmittel mit hohem Fettgehalt wird der Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration für Aripiprazol um drei und für seinen Metabolit Dehydro-Aripiprazol um zwölf Stunden verzögert (Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc., 2012).

Aripiprazol verteilt sich im gesamten Körper mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 4,9 l/kg. Dies deutet auf eine extensive extravaskuläre Verteilung (*Distribution*) hin (Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc. 2012). Bei therapeutischen Konzentrationen bindet sich Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol zu über 99% an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin (Kapfhammer & Sachs, 2008).

Die Verstoffwechslung von Aripiprazol findet größtenteils in der Leber und dort überwiegend über folgende drei Biotransformationswege statt (*Metabolismus*): Dehydrierung, Hydroxylierung und N-Dealkylierung (Kapfhammer & Sachs, 2008). In

erster Linie sind die CYP-Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 für die Verstoffwechslung (Dehydrierung und Hydroxylierung) verantwortlich (Conley & Kelly, 2007; Spina & De Leon, 2007; McGavin & Goa, 2002). Während die Mehrheit der Bevölkerung über P450-Cytochrome mit voll funktionsfähiger CYP-2D6-Aktivität verfügt, weisen ca. 8% der kaukasischen und 3-8% der afroamerikanischen Bevölkerung einen genetisch bedingten Funktionsdefekt dieses Enzyms auf (Roszinsky-Köcher, 2007; Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc. 2012). Bei Menschen mit voll funktionsfähiger CYP-2D6-Aktivität spricht man von „enhanced oder extensive metabolizern“ (EM), wohingegen Menschen mit eingeschränkter CYP-2D6-Aktivität aufgrund des deutlich langsameren Abbaus als „poor metabolizer“ (PM) bezeichnet werden (Roszinsky-Köcher, 2007). Von „ultrarapid metabolizern“ (UM) spricht man bei Menschen, die aufgrund mehrerer Kopien des CYP2D6-Gens die Substrate dieser Enzyme außerordentlich schnell metabolisieren. Die N-Dealkylierung zu Dehydro-Aripiprazol wird durch CYP3A4 katalysiert (European Medicines Agency, 2009). Im Steady-State beträgt der Anteil von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten von Aripiprazol, ca. 40% der AUC („area under the curve“) im Plasma (Molden et al., 2006; Wood et al., 2006).

Die Expression der Enzyme kann durch verschiedene Faktoren wie Alter, Gewicht, Geschlecht, Rauchen, Medikamenten-Interaktionen, Nieren- oder Lebererkrankungen sowie Nahrungsmittel variieren. Aufgrund der mangelnden Studienlage hinsichtlich dieser Einflussfaktoren und Dehydro-Aripiprazol kann zu einer möglichen Beeinflussung des Aripiprazol Metaboliten keine gesicherte Aussage getroffen werden. Daher liegt ein Forschungsschwerpunkt dieser Studie auf den möglichen Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen und Gewicht. Diese werden später näher erläutert.

Bei UM über CYP2D6 liegt die mittlere Eliminationshalbwertszeit (*Exkretion*) bei annähernd 75 Stunden (Angaben schwanken zwischen 58.0 und 78.6 Stunden). Bei PM über CYP2D6 beträgt die mittlere Eliminationshalbwertszeit annähernd 146 Stunden (Mallikaarjun et al., 2004). Eine lang anhaltende pharmakologische Wirkdauer lässt sich auf Grund dieser vergleichsweise lange Eliminationszeit vermuten (Kapfhammer & Sachs, 2008). Die Gesamtkörper-Clearance von Aripiprazol beträgt 0,7 ml/min/kg (European Medicines Agency, 2009).

1.3.3 Einflussfaktoren auf die Metabolisierungsrate

1.3.3.1 Geschlecht

Die Frage, ob die Konzentration von Antipsychotika geschlechtsabhängig ist, konnte bisher noch nicht vollständig geklärt werden. Da oftmals weniger Frauen als Männer in pharmakologischen Studien eingeschlossen werden und kaum geschlechtsspezifische Studien vorliegen (Harris & Douglas, 2000; Wiener, 2008), bei denen ausschließlich Aripiprazol verabreicht wurde, lässt sich diese Fragestellung schwer beantworten. Einige Studien belegen eine verstärkte CYP3A4-Aktivität bei Frauen im Erwachsenenalter um durchschnittlich 20–50 % im Vergleich zu Männern (Anderson, 2005; Fletcher, Acosta, & Strykowski, 1994; Harris, Benet, & Schwartz, 1995; Hulst et al., 1994; Hunt, Westerkam, & Stave, 1992; Wiener, 2008) und von CYP2D6 bei Schwangeren (Anderson, 2005; Wadelius et al., 1997; Wiener, 2008), während andere Studien keinen Unterschied in der CYP3A4- und 2D6-Aktivität belegen konnten (McCune et al., 2001). Im Hinblick auf die durchschnittliche Risperidon-Plasmakonzentration konnte kein Unterschied zwischen Frauen und Männern gefunden werden (Aichhorn et al., 2005). Bezüglich eines Geschlechtsunterschiedes bei Aripiprazol bzw. anderen APs liegen zu wenige Forschungsergebnisse vor, um gesicherte Aussagen treffen zu können.

1.3.3.2 Alter

Es konnte in einigen Studien gezeigt werden (Aichhorn et al., 2005; Castberg, Skogvoll, & Spigset, 2007; Sigurdsson et al., 2015), dass ältere Patienten einen bis zu 30 % reduzierten Metabolismus haben und somit einen erhöhten Plasmaspiegel im Vergleich zu jüngeren Patienten aufweisen. Die Dosis bei älteren Patienten muss dementsprechend angepasst werden, um die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte UAW nicht entsprechend zu erhöhen.

1.3.3.3 Interaktion mit Komedikation

Bei der therapeutischen Behandlung von Schizophrenie sollte bevorzugt eine Monotherapie mit einem Antipsychotikum erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2006). Diese Richtlinie entspricht jedoch nur selten der Realität. Bei vielen Patienten wird

stattdessen eine Kombination aus verschiedenen Medikamenten eingesetzt. Sobald multiple Medikamente verabreicht werden, kann es zu pharmakokinetischen (überwiegend im Bereich der Metabolisierung) und pharmakodynamischen (Rezeptorenebene) Wechselwirkungen kommen. Zu berücksichtigen ist hierbei ebenfalls, dass neben Arzneimitteln auch Drogen, Nahrungsmittel, industrielle Kontaminanten sowie körpereigene Substanzen die Cytochrom-P450-Enzyme beeinflussen können (Thummel et al., 2000).

Besonders hoch ist das Risiko von Wechselwirkungen, wenn neben Aripiprazol ein starker Induktor oder Inhibitor der Enzyme aktiv ist. Mit einer Induktion bzw. Inhibition kann sich der Plasmaspiegel verringern bzw. erhöhen, was zu vermehrten UAW oder einer verringerten Wirkung führen kann (Spina & De Leon, 2007). Grundsätzlich kann die Einnahme aller Substanzen, die über die CYP-Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 verstoffwechselt werden, bei gleichzeitiger Gabe von Aripiprazol zu potentiellen Interaktionen führen.

Inhibitoren von CYP2D6 sind vorwiegend Vertreter des antidepressiven Formenkreises, hier insbesondere Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Bupropion. Weitere potentielle Inhibitoren sind außerdem Chinidin, Cimetidin, Metoclopramid, Quinidin und Ritonavir (Greiner, 2010). So konnte in einer klinischen Studie gezeigt werden, dass bei gleichzeitiger Gabe von Chinidin sich die AUC von Aripiprazol um 107% steigert, während sie sich für Dehydro-Aripiprazol um 32% verringert. Zusätzlich verringerte sich die maximale Plasmakonzentration von Dehydro-Aripiprazol um 47%, während die von der Muttersubstanz unbeeinflusst blieb (European Medicines Agency, 2009). Aus diesen Befunden kann geschlossen werden, dass es elementar ist sich der Interaktionen bewusst zu sein, um eine entsprechende Dosisanpassung vorzunehmen. Bei Chinidin und ähnlich potenten Inhibitoren des CYP2D6-Systems sollte eine Dosisreduktion um 50% erfolgen (Kampfhammer & Sachs, 2008; Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc. 2012; European Medicines Agency, 2009).

Bisher sind keine CYP2D6-Induktoren bekannt, weshalb es keine relevanten Forschungsergebnisse hierzu gibt (Greiner, 2010).

Hochwirksame Inhibitoren des CYP3A4-Systems mit ähnlichen Auswirkungen sind zum Beispiel Azolantimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, HIV-Proteaseinhibitoren wie Ritonavir, Macrolidantibiotika wie Clarithromycin und Erythromycin, Chinolone, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Norfluoxetin und Nefazodon (Greiner, 2010; Bakken et al., 2012; DeVane & Nemeroff, 2001). Auch hier sollte daher eine Dosisanpassung um 50% erfolgen.

Wichtige CYP3A4 Induktoren sind Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Johanniskraut, Rifampicin, Barbiturate und Glucocorticoide (Greiner, 2010; Andersson, Bjorkhem-Bergman, & Lindh, 2011; Castberg et al., 2007; Grimm et al., 2006; Hasselstrom & Linnet, 2004). Diese Induktoren senken den Wirkstoffspiegel von Medikamenten, welche Substrate des CYP3A4 sind. So konnte gezeigt werden, dass Carbamazepin durch die Enzyminduktion die maximale Blutserumkonzentration von Aripiprazol um 68% und von Dehydro-Aripiprazol um 69% senkt. Die AUC verringerte sich um 73% bei der Muttersubstanz und um 71% bei seinem aktiven Metaboliten (Greiner, 2010; Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc., 2012). Entsprechend sollte bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin eine Dosiserhöhung von Aripiprazol um 50% erfolgen.

Neben Arzneimitteln können auch Nahrungsmittel als Inhibitoren oder Induktoren agieren (Greiner, 2010; Kampfhammer & Sachs, 2008). So beeinflusst Grapefruitsaft die Cytochrom-P450-Enzyme gleich auf zwei Arten (Hanley et al., 2011; Schmiedlin-Ren et al., 1997). Zum einen hemmt es das CYP3A4-System, was die Wirkstoffkonzentration von CYP3A4-Substraten relevant erhöht. Zum anderen wird das organische Transportpeptid OATP1A2 inhibiert, was zu einer geringeren Absorption des Arzneimittels und damit einer geringeren Konzentration im Blutserum führt (Bailey et al., 2007).

Aufgrund des α 1-adrenergen Rezeptorantagonismus von Aripiprazol ist anzunehmen, dass die Wirkung antihypertensiver Arzneimittel verstärkt werden kann (European Medicines Agency, 2009).

Die gleichzeitige Einnahme von Lithium oder Valproat zeigt keine Veränderung auf den Wirkspiegel von Aripiprazol (Boulton et al., 2012).

1.3.3.4 Rauchen

Rauchen kann die Enzymaktivität von CYP1A2 induzieren (Carrillo et al., 2003), was zu einer verringerten Plasmakonzentration führt. Sobald Raucher Medikamente wie Clozapin und Olanzapin erhalten, die über dieses Isoenzym metabolisiert werden, sollte daher die Dosis entsprechend reduziert werden (Tsuda, Saruwatari, & Yasui-Furukori, 2014). Da die P450-Cytochrome CYP2D6 und CYP3A4, über die Aripiprazol metabolisiert wird, nicht von Tabak induziert werden, spricht dies für keine Beeinträchtigung der Aripiprazolkonzentration durch das Rauchen (Handley et al., 2013).

1.4 Therapeutisches Drug Monitoring

Bei einer medikamentösen Behandlung ist stets das Ziel eine optimale Besserung des klinischen Symptomkomplexes herbeizuführen, wobei UAWs möglichst gering zu halten oder zu vermeiden sind (Baumann et al., 2004). Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) kann entscheidend dabei helfen dieses Ziel zu erreichen. Bereits seit 40 Jahren wird diese Methode zur Optimierung der Pharmakotherapie eingesetzt (Hiemke et al., 2011). Unter TDM versteht man die Konzentrationsbestimmung von Pharmaka im Blut, Blutserum oder -plasma, mit dem Ziel durch TDM-geleitete Anpassung der Medikamentendosis auf individuelle Faktoren eine Optimierung der Pharmakotherapie zu erreichen. Der gesamte Prozessablauf ist in *Abbildung 3* graphisch dargestellt.



Abbildung 3: Prozessablauf Therapeutisches Drugmonitoring in der Neuro-psycho-pharmakotherapie. Eine routinemäßige TDM wird primär bei Medikamenten mit engem therapeutischem Rahmen und einem bekannten therapeutischem Referenzbereich durchgeführt. Darüber hinaus ist TDM jedoch auch für sämtliche neurologische oder psychiatrische Medikamente geeignet, wenn spezifische therapeutische Schwierigkeiten adressiert werden sollen (Hiemke et al., 2017).

Nach heutiger Kenntnis sind Plasmaspiegel eine valide Messgröße für die Wirkstoffkonzentration am Zielort, dem Gehirn. Dabei gilt, dass die Dosis der verabreichten Medikamente stets so hoch wie nötig und immer so niedrig wie möglich sein sollte, um die Symptome zu lindern und gleichzeitig die UAWs möglichst gering zu halten (Baumann et al., 2004). In erster Linie wird die Wirkstärke über die Dosis reguliert, die am Wirkort, also in diesem Fall an den Rezeptoren im Gehirn, vorhanden ist. Aufgrund großer interindividueller Unterschiede in der Metabolisierung oder aufgrund pharmakokinetischer Interaktionen können verschiedene Patienten bei gleicher Dosis sehr unterschiedliche

Plasmaspiegelkonzentrationen aufweisen. Durch die somit erzielten Kenntnisse zu Dosisersparungen können nicht nur die UAWs minimiert werden sondern auch langfristig Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem ermöglicht werden (Baumann et al., 2004). Weitere Ziele des TDM können außerdem die Überprüfung der Patienten-Compliance, die Identifizierung pharmakokinetischer Interaktionen, Ergründung fehlender Wirksamkeit oder die Bestimmung klinisch relevanter Vergiftungen sein (Baumann et al., 2004; Hiemke, Baumann, & Stingl, 2012). Ein konstanter Plasmaspiegel ist außerdem besonders wichtig für die Prognose von Langzeittherapien und Prophylaxen (Geddes et al., 2016; Hiemke, 2006).

Für optimale Untersuchungsbedingungen sollten stets die Diagnose, demographische Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht), Serumkonzentration des Kreatinin als grobes Maß für die Nierenfunktion, Begleitmedikation, Grund der Anforderung, Wirkstoff- und Handelsname des betreffenden Präparates, die eingenommene Dosis, die Galenik, Zeitpunkte der letzten Dosisänderung und gegebenenfalls genetische Mutationen angegeben werden, um mögliche Beeinflussungen von und durch die Muttersubstanz sowie deren Metaboliten feststellen zu können (Baumann et al., 2004).

Bei dem Vorgang des TDMs werden in erster Linie die Muttersubstanzen erhoben, die Metaboliten hingegen werden aus Kostengründen oftmals vernachlässigt. Zudem ist die Interpretation der Konzentration der Metaboliten bis heute schwierig, so dass auf die Erhebung dieser in vielen Fällen verzichtet wird. Auch aus diesem Grund ist die Erhebung von Aripiprazol in Kombination mit seinem Metaboliten besonders interessant, um weitere mögliche Zusammenhänge zu erforschen.

Aus *Tabelle 2* können typische Indikationen zur therapeutischen Messung von Medikamentenkonzentrationen im Blut von psychiatrischen oder neurologischen Patienten entnommen werden.

Tabelle 2

Typische Indikationen zur Messung von Medikamentenkonzentrationen im Blut von psychiatrischen oder neurologischen Patienten

Verpflichtende TDM Durchführung

- Dosisoptimierung nach Erstverschreibung oder nach Dosisänderung für Medikamente mit hoher TDP-Empfehlung
 - Medikamente, für die TDM aus Sicherheitsgründen vorgeschrieben ist (z. B. Lithium oder Carbamazepin)
-

Spezifische Indikation zur TDM Durchführung

- Bei Unsicherheiten bezüglich der Einhaltung der Medikation (adherence)
 - Rückfallprävention wegen ungewisser Einhaltung der Medikation (adherence)
 - Mangel an klinischer Verbesserung unter der verschriebenen Dosis
 - Rückfall während Erhaltungsbehandlung
 - Bestimmung der optimalen individuellen Medikamentenkonzentration, nachdem der Patient das gewünschte klinische Ergebnis erreicht hat
 - Wiederauftreten der Symptome unter angemessener Dosis
 - Klinische Verbesserung und UAW unter empfohlener Dosierung
 - Kombinationsbehandlung mit einem Arzneimittel, das für sein Interaktionspotential oder seine vermutete Arzneimittelwechselwirkung bekannt ist
 - Verwendung von gefälschten Medikamenten durch den Patienten
 - Vorhandensein einer genetischen Besonderheit bezüglich des Arzneimittelstoffwechsels (genetischer Mangel, Genvermehrung)
 - Patient mit abweichender ethnischer Zugehörigkeit
 - Patient mit ungewöhnlich hohem oder niedrigem Körpergewicht
 - Schwangere oder stillende Patientin
 - Kinder oder Jugendliche Patienten
 - Ältere Patienten (>65 Jahre)
 - Patient mit geistiger Behinderung
 - Forensische Patienten
-

-
- Gerichtsentscheidungen im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Medikamenten
 - Patient mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (Leber- oder Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankung)
 - Patient mit akuten oder chronischen Entzündungen oder Infektionen
 - Patient mit restriktiver gastrointestinaler Resektion oder bariatrischer Operation
 - Problem nach dem Wechsel von einem Originalpräparat zu einer generischen Form (und umgekehrt)
 - Verwendung von rezeptfreien Medikamenten durch den Patienten
 - Pharmakovigilanz-Programme
-

Quelle: Hiemke et al., 2017.

1.5 Aripiprazol

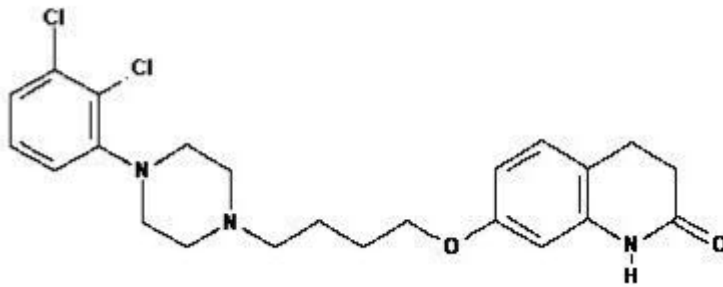


Abbildung 4: Strukturformel von Aripiprazol C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂ (PubChemistry, CID 60795)

Als ein Vertreter der Gruppe der AP weist Aripiprazol (Dichlorphenyl-Piperazinyl-Chiloninon) ein überwiegend antipsychotisches (Siekmeier & van Maane, 2013) sowie sedierendes Wirkprofil auf (Pae et al., 2013). Unter dem Handelsnamen Abilify® ist das Generikum seit 2002 in den USA und seit 2004 in Europa zugelassen (European Medicines Agency, 2009).

Die molare Masse des Chinolinderivats beträgt 448,39 Gramm (Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc. 2012; Wirkstoff Aktuell Aripiprazol, 2010).

1.6 Indikation und Kontraindikation

In der Europäischen Union ist Aripiprazol zur medikamentösen Behandlung von Psychosen im Rahmen der Schizophrenie für Erwachsene und Kinder ab 15 Jahren zugelassen (Fegert & Kölch, 2011; Wirkstoff Aktuell Aripiprazol 2010). Darüber hinaus kann es ebenfalls zur Behandlung sowie Prophylaxe manischer Episoden bei Erwachsenen und Kindern ab 13 Jahren mit Bipolar-I-Störung eingesetzt werden, sofern überwiegend manische Episoden vorliegen und der Patient auf die Behandlung mit Aripiprazol anspricht (Wirkstoff Aktuell Aripiprazol 2010; Musetti et al., 2013; Park et al., 2013).

Während in Europa Aripiprazol aus Kostengründen häufig erst bei vorausgegangener Therapieresistenz auf andere Antipsychotika eingesetzt wird (Dose, 2003; El-Sayeh, & Morganti, 2004), wird das Generikum in den USA zur Mono-, Langzeit- und Kombinationstherapie von Bipolar-I-Störung für Patienten ab 10 Jahren, zur Zusatzbehandlung von Depressionen, zur Behandlung von Reizbarkeit bei Autismus, Tic-Störungen und Erregung im Rahmen der Schizophrenie eingesetzt (Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc. 2012; Food and Drug Administration 2012; Roessner et al., 2011; Croarkin et al., 2008). Als weitere potentielle Indikation wird die Behandlung von Depressionen sowie Störungen des Sozialverhaltens diskutiert (Marcus et al., 2008; Berman et al., 2007; Findling, 2008).

In Krisensituationen, in denen eine orale Einnahme nicht mehr möglich ist, kann Aripiprazol als Monotherapie in Form einer Injektionslösung gegen Agitiertheit eingesetzt werden (European Medicines Agency, 2009; Blecha et al., 2010). Bei auto- oder heteroaggressivem Verhalten, bei Suizidalität sowie zur Sedierung kann Aripiprazol in Kombination mit Benzodiazepinen zur Behandlung eingesetzt werden (Blecha et al., 2010).

Als absolute Kontraindikation ist eine vorangehende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Aripiprazol oder eines Bestandteils des Medikaments anzusehen, die schwerwiegende (anaphylaktische) Reaktionen nach sich ziehen kann (Schmauss & Messer, 2003). Auf Grund unzureichender Datenlage hinsichtlich der Behandlung schwangerer Frauen mit Aripiprazol, sollte die Therapie unterlassen werden. Dies gilt bis der potentielle Nutzen der Behandlung die mögliche kongenitale Gefährdung des werdenden Kindes eindeutig überwiegt (European Medicines Agency 2009). Vom Stillen unter der Einnahme von Aripiprazol wird ebenfalls abgeraten, da unklar ist, ob Aripiprazol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos wird von der Behandlung mit Aripiprazol von Psychosen, die mit Demenz in Verbindung gebracht werden, abgeraten (European Medicines Agency, 2009).

1.7 Dosis

Aripiprazol wird meist in Tablettenform mit 10mg, 15mg und 30mg Wirkstoff verabreicht (Benkert & Hippus, 2013). Im Handel erhältlich sind jedoch auch Tabletten mit 2mg und 5mg sowie Schmelztabletten mit 10mg und 15mg Wirkstoff (Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc., 2012). In Krisensituationen (s. 1.4 Indikation) kann außerdem zu einer intramuskulär zu injizierenden Darreichungsform mit 7,5mg/ml zurückgegriffen werden.

Je nach Literaturquelle wird für Erwachsene empfohlen, eine Initialdosis zwischen 10-15mg pro Tag zu verabreichen (European Medicines Agency, 2009) oder direkt mit der Zieldosis zwischen 15-30mg ohne Dosistitration zu starten (Benkert & Hippus, 2013), abhängig vom bestehenden Störungsbild und patienten-spezifischen Parametern. Eine Maximaldosis von 30mg pro Tag sollte auf Grund möglicher Nebenwirkungen nicht überschritten werden, 15mg sind bereits häufig voll umfänglich wirksam. Für Kinder und Jugendliche beträgt die empfohlene Dosierung 10mg pro Tag. Bei Patienten mit langsamer CYP2D6 Enzym-Aktivität sollte die Initialdosis um 50% reduziert werden.

Wird Aripiprazol gegen Reizbarkeit im Rahmen einer autistischen Störung verabreicht, so empfiehlt die *Food and Drug Administration* (2012) eine Initialdosis von 2mg für Kinder und Jugendliche im Alter von sieben bis 17 Jahre. Für Erwachsene liegt die empfohlene Tagesdosis bei 5-10mg pro Tag, wobei 15mg pro Tag nicht überschritten werden sollten.

1.8 Dehydro-Aripiprazol

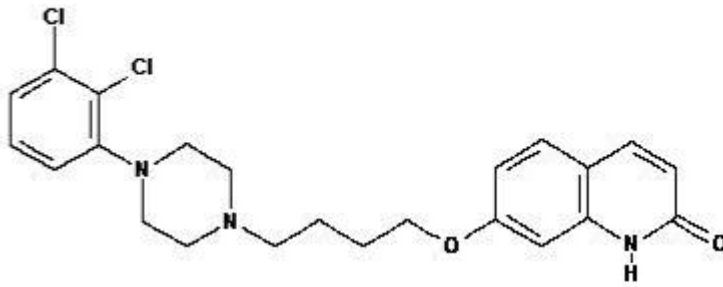


Abbildung 5: Strukturformel von Dehydro-Aripiprazol $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$ (PubChemistry, CID 10114519)

In Forschungsarbeiten zu APs werden die Metabolite der Primärsubstanzen häufig vernachlässigt. Durch die Verstoffwechslung von Aripiprazol in der Leber entsteht der pharmakologisch aktive Metabolit Dehydro-Aripiprazol. Dieser Hauptmetabolit der Muttersubstanz, der sich von dieser lediglich durch zwei Wasserstoffatome unterscheidet, stellt unter steady-state-Bedingungen 40% der AUC dar und hat eine Eliminationshalbwertszeit von 94 Stunden (Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc., 2012). Am D_2 -Rezeptor weist er einen ähnlichen partiellen Agonismus wie seine Muttersubstanz auf (Molden et al., 2006; Wood et al., 2006). Die übrigen Metabolite haben nach heutigem Forschungsstand keine relevante Wirkung.

1.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Laut bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen stellt Aripiprazol im Vergleich zu den bisherigen typischen und atypischen Antipsychotika eine wirkungsvolle Alternative mit gutem Sicherheitsprofil und überlegener Verträglichkeit dar. So konnte in mehreren randomisiert-kontrollierten doppelblinden Kurz- und Langzeitstudien gezeigt werden, dass Aripiprazol neben der Wirksamkeit auf Positiv- und Negativsymptomatik auch ein gutes Ergebnis hinsichtlich kognitiver und affektiver

Symptome der Schizophrenie aufweist. Zudem konnte ein günstiges Nebenwirkungsprofil mit geringer Wahrscheinlichkeit für signifikante unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgezeigt werden (DeLeon et al. 2004; Daniel et al., 2000; Petrie et al., 1997; Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc., 2012). Als häufigste UAW (<10%) sind Unruhe und Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Ängstlichkeit, Hypersexualität, Impulskontrollstörungen und Somnolenz bekannt. In Einzelfällen wurde eine Verschlechterung der psychotischen Symptomatik berichtet, welche auf den partiell dopamin-agonistischen Wirkmechanismus zurückgeführt wird (Benkert & Hippus, 2013). Andere Studien berichten außerdem über Agitiertheit als häufige UAW (Potkin et al., 2003) und können keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung der psychotischen Symptomatik im Vergleich zur Placebogruppe feststellen (Marder et al., 2003). Die berichteten UAW treten vorübergehend auf, sind vollständig reversibel und halten in der Regel nicht länger als eine Woche an (Potkin et al., 2003). Im Vergleich zu anderen AP konnte in klinischen Studien zudem gezeigt werden, dass Aripiprazol mit einer deutlich geringeren Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Gewichtszunahme, Dyslipidämie, verlängerten QTc-Überleitungszeit, Blutglukose, Blutcholesterin, einem Metabolischen Syndrom oder erhöhter Prolaktin-Serumspiegel einhergeht (DeLeon et al., 2004; Stip & Tourjman, 2010; Leucht et al., 2009; Marder et al., 2003; Potkin et al., 2003; Kane et al., 2002; Chrzanowski, et al., 2006).

Wie Ascher-Svanum und Kollegen (2006) zeigen konnten, sind UAW oftmals entscheidend für einen langfristigen therapeutischen Behandlungserfolg. Je mehr UAW auftreten, die subjektiv als aversiv empfunden werden, desto geringer ist die Medikamenten-Compliance seitens der Patienten. Besonders bei Schizophrenie spielt diese jedoch eine entscheidende Rolle für die Prognose des Verlaufs. Laut Forschung verhalten sich 40 Prozent der Patienten im Rahmen der ersten Krankheitsepisode nicht compliant und 60 Prozent haben intermittierend nicht adhärenente Phasen in Bezug auf die medizinische Behandlung (Robinson, Correll, & Kane, 2010; Blackwell, 1976; Lima et al., 1976). Zur Steigerung der Compliance und damit einhergehend zur Verbesserung der Verlaufsprognose sollten generell nebenwirkungsarme Medikamente bevorzugt werden. Die aktuelle Datenlage deutet im Moment auf ein bevorzugtes Nebenwirkungsprofil von Aripiprazol im Vergleich zu

einigen anderen Antipsychotika hin. Die Studienlage ist hier jedoch noch nicht hinreichend, was den deutlich erhöhten Preis des Medikaments schwerer verargumentieren lässt.

Um die maximale therapeutische Wirksamkeit zu gewährleisten (Fisher et al., 2012) ist es wichtig sich der möglichen interindividuellen Varianz der Wirkstoffkonzentration von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol zwischen Patienten bewusst zu sein. Dies kann durch therapiebegleitendes TDM ausgeglichen werden, wie in Kapitel 1.4 geschildert.

1.10 Klinische und laborchemische Parameter in Zusammenhang mit Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol

Menschen, die unter Schizophrenie leiden haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, Folgeerkrankungen durch Tabakkonsum und einer erhöhten Selbstmordquote (Brown, Inskip, & Barraclough, 2000). In erster Linie wird dies dem ungesunden Lebensstil, dem Rauchen und/ oder der mangelhaften Ernährung zugeschrieben. Als weiterer Grund kann die oftmals jahrelange Einnahme von Antipsychotika angenommen werden, deren direkte sowie indirekte Einflüsse auf Risikofaktoren vermutlich unterschätzt werden (American-Diabetes-Association, 2004; Casey et al., 2004; Fleischhacker & Hummer, 2006). Welche Auswirkungen Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol auf verschiedene klinische sowie laborchemische Parameter laut aktuellem Forschungsstand haben, wird in den folgenden Unterpunkten beschrieben.

1.10.1 Gewichtszunahme und Stoffwechselfparameter (Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, Glukose, HbA1c und Harnsäure)

Zum einen regen Antipsychotika den Appetit an (Baptista et al., 2002), zum anderen können sie verschiedene Neurotransmittersysteme beeinflussen, die indirekt zu Gewichtszunahme führen. Hierbei ist besonders die Blockade der Serotonin- und Histaminrezeptoren zu nennen, wodurch die Nahrungsaufnahme gesteigert wird (Lecklin et al., 1998; Pijl & Meinders, 1996; Roose, 1999; Tuomisto, 1994). Der

Histaminantagonismus hat zudem einen sedierenden Effekt und bringt als Folge oft eine verringerte körperliche Betätigung mit sich (Wetterling, 2000). Durch die Veränderungen des Appetits und des Sättigungsgefühls kann es zu einer Gewichtszunahme, Veränderungen im Glucosestoffwechsel (Glukoseintoleranz, Insulinresistenz oder Hyperinsulinämie) und einer Erhöhung von Dyslipidämie sowie des Blutdruckes kommen (Vancampfort et al., 2014).

Als Konsequenz von Veränderungen im Glucosestoffwechsel, Erhöhung von Dyslipidämie und des Blutdruckes kann sich ein Metabolisches Syndrom (MS) entwickeln (Kriterien siehe *Tabelle 3*). Schizophrene Patienten haben im Vergleich zu gesunden Probanden bzw. der Allgemeinbevölkerung ein 2-4-fach höheres Risiko für die Entwicklung eines MS (Aderhold, 2007; DeHert et al., 2009; Holt, Peveler, & Byrne, 2004; Lee et al., 2011; McEvoy et al., 2005). Dies ist eine langfristige und schwerwiegende UAW von typischen sowie atypischen Antipsychotika, für welche mittlerweile ein verschärftes Bewusstsein vorherrscht.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer klinisch signifikanten Gewichtszunahme unter der Einnahme von Aripiprazol deutlich geringer ist als unter der Einnahme anderer Antipsychotika (DeLeon et al., 2004; Stip & Tourjman, 2010; Leucht et al., 2009, Marder et al., 2003). Es zeigte sich außerdem, dass Aripiprazol keinen klinisch relevanten Einfluss auf den Blutglukose- sowie den Blutcholesterinspiegel hat und im Vergleich zu einem Placebo kein erhöhtes Potential zur Entwicklung eines Metabolischen Syndroms aufweist (Potkin et al., 2003; Kane et al., 2002; Chrzanowski et al., 2006). Entsprechend kann eine durch Aripiprazol induzierte Gewichtszunahme als klinisch weniger bedeutsam eingestuft werden (Chrzanowski et al., 2006; Pigott et al., 2003).

Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Dehydro-Aripiprazol und einer Gewichtszunahme liegen bisher keine Studien vor. Aufgrund der ähnlichen Wirkweise kann vermutet werden, dass es insgesamt keinen signifikanten Einfluss gibt. Es gilt diese Hypothese wissenschaftlich zu beleuchten.

Tabelle 3

Kriterien für das Metabolische Syndrom

	ATP III: 3 von 5 Kriterien erforderlich	IDF: Zentrale Adipositas + 2 der weiteren 4 Faktoren
Taillenumfang (ATP III)/ Zentrale Adipositas (IDF)	Männer \geq 102 Frauen \geq 88	Zentrale Adipositas: Männer \geq 94 Frauen \geq 80
Blutdruck (oder Einnahme von Antihypertensiva)	\geq 130mmHg systolisch \geq 85 mm Hg diastolisch	\geq 130mmHg systolisch \geq 85 mm Hg diastolisch
HDL- Cholesterin	Männer \leq 40 mg/dl Frauen \leq 50 mg/dl	Männer \leq 40 mg/dl Frauen \leq 50 mg/dl
Triglyzeride	\geq 150 mg/dl	\geq 150 mg/dl
Nüchtern Glucose	\geq 110 mg/dl	\geq 110 mg/dl oder bekannter Typ-2- Diabetes

Anmerkung: Die Kriterien entsprechen den Richtlinien des *National Cholesterol Education Programms* (ATP III) und der *International Diabetes Federation* (IDF).

Quelle: Baik, 2009; IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.

1.10.2 Weitere Laborparameter und Laborparameter Cluster

Im Rahmen der Analyse wurden die Laborparameter in verschiedene Cluster unterschieden, den Zell-, Gerinnungs-, Leber- und Entzündungsparametern. Darüber hinaus wurden noch weitere Laborparameter, die sich nicht in diese Kategorisierung einteilen lassen, individuell untersucht.

Zu den Zellparametern, die im Rahmen dieser Studie erhoben werden gehören Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit und Thrombozyten. Bei der Behandlung mit einigen Antipsychotika, wie dem Clozapin, ist bekannt, dass durch pharmakogenetische und/ oder immunologische Prozesse eine Agranulozytose ausgelöst bzw. verstärkt werden kann sowie, dass sich die Anzahl der anderen Zellreihen des hämatopoetischen Systems, der übrigen Leukozyten, der Erythrozyten sowie der Thrombozyten verringert (Hinterhuber & Haring, 1998). Eine Veränderung der Zellparameter auf Grund der Einnahme von Aripiprazol ist nicht bekannt.

Die Gruppe der hier behandelten Gerinnungsparameter besteht aus Thrombozyten und Quick.

Leukozyten, Hämatokrit und C-reaktive Protein (CRP) stellen das Cluster der Entzündungsparameter im Rahmen dieser Studie dar.

Das Cluster der Leberparameter besteht aus Alanin-Aminotransferase (ALA), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyl-Transferase, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Glutamatdehydrogenase.

Weitere Laborparameter, die in dieser Studie aufgenommen wurden sind TSH, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Ferritin und Eiweiß.

Auf Grund mangelnder Studienlage kann zu den meisten Parametern keine gesicherte Aussage zu deren Wirkung auf Aripiprazol getroffen werden. Daher werden diese Parameter in einem explorativen Ansatz im Rahmen dieser Studie untersucht.

In *Tabelle 4* werden ausgewählte Laborparameter mit ihrer physiologischen sowie der beispielhaften pathophysiologischen Bedeutung dargestellt.

Tabelle 4

Ausgewählte Laborparameter mit beispielhafter Darstellung ihrer physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung

Analyt	Physiologische Bedeutung	Beispielhafte pathophysiologische Bedeutung
Hämatokrit (Hk)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anteil der zellulären Bestandteile des Blutes ✓ quantitativ überwiegen die Erythrozyten 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhter Hk: z. B. bei Dehydratation oder deutlicher Zellzahlerhöhung (z. B. Polycythaemia vera) - verminderter Hk: z. B. bei Anämie
Leukozyten	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gesamtheit der Immunzellen des peripheren Blutes: Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten 	<ul style="list-style-type: none"> - Leukozytose: z. B. bei Infektionen, chronischen Entzündungen, Stress, myeloproliferativen Erkrankungen, Leukämien, Lymphomen - Leukopenie: z. B. bei medikamentös induzierter Agranulozytose, Autoimmunerkrankungen, einigen viralen oder bakteriellen Infektionen
Thrombozyten	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Die Zellen des Gerinnungssystems 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytose: z. B. bei schweren Entzündungen, myeloproliferativen Erkrankungen - Thrombozytopenie: z. B. bei medikamentös oder anderweitig induzierter Knochenmarkschädigung, Knochenmarkinfiltrationen - Kombinierte Bildungs- und Abbaustörung bei chronischem Alkoholabusus
Erythrozyten	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Die für den Sauerstofftransport zuständigen roten Blutzellen 	<ul style="list-style-type: none"> - Anämie kann unterschiedlichste Ursachen haben: akute Blutung, chron. Infektionen, Entzündungen, Tumoren, Knochenmarkstörungen, Niereninsuffizienz (Erythropoetinmangel), genetisch bedingt, Hämolyse, Vitamin-B12-Mangel (perniziöse Anämie), Folsäuremangel (chronischer Alkoholabusus), alkoholtoxischer Leberschaden, etc.

Hämoglobin	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Das eisenhaltige Transportprotein für Sauerstoff 	<ul style="list-style-type: none"> - Von Bedeutung für die Einteilung der Anämien (gleicht weitgehend der Einteilung nach MCV)
Calcium	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 99% des Kalziums sind im Skelett gebunden ✓ im Serum liegt Kalzium zu 50% ungebunden als freies Kalzium vor, der Rest ist protein- oder komplexgebunden 	<ul style="list-style-type: none"> - Hyper- und Hypokalzämien können unterschiedlichste pathophysiologische Zustände anzeigen, z. B. Fehlfunktion der Nebenschilddrüsen, mangelnde Vitamin-D-Bildung, Osteoporose, Knochenmetastasen diverser Karzinome
Cholesterin	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Beinhaltet HDL-, LDL-, und VLDL-Cholesterin, von denen HDL und LDL die wichtigen Marker sind ✓ damit in Zusammenhang steht Lipoprotein(a), ein cholesterinreiches Lipoprotein, das unabhängig von den Triglyzeriden in der Leber synthetisiert wird und von diätetischen Einflüssen und vom Alter unabhängig ist 	<ul style="list-style-type: none"> - Wichtiger Teil des Screenings auf ein atherogenes Risiko und bei Krankheiten mit erhöhtem Cholesterin bzw. mit Lipid- und Lipoproteinstoffwechselstörungen
Eisen	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Der Eisenspiegel unterliegt einer zirkadianen Rhythmik ✓ verminderte Werte sind daher isoliert betrachtet nicht aussagekräftig ✓ das validere Maß für die Eisenspeicher des Körpers ist der Ferritinwert 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöht: z. B. bei hämolytischer Anämie, Eisenverwertungsstörungen, Hämochromatose, Porphyrien - vermindert: z. B. bei Eisenmangelanämie, Eisenverteilungsstörungen
Eiweiß	<ul style="list-style-type: none"> ✓ zur Überprüfung diverser Erkrankungen der Leber, der Niere, sowie stoffwechsel- oder ernährungsbedingter Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöht: z. B. bei M. Waldenström durch massiv erhöhte IgM-Konzentration - vermindert: z. B. bei Anorexia nervosa, Malabsorptionssyndromen, gastrointestinalen Tumoren

Ferritin	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Speicherprotein für Eisen; zur Diagnostik des Eisenstoffwechsels 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöht: z. B. bei Hämochromatose, Eisenverteilungs- oder Eisenverwertungsstörung - vermindert: z. B. bei Eisenmangel, Eisenresorptionsstörung, Ferritinmangel
Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ein weitgehend leberspezifisches Enzym ✓ GLDH wird in den Hepatozyten ausschließlich mitochondrial exprimiert 	<ul style="list-style-type: none"> - Gering erhöht: z. B. bei Leberzirrhose, akuter Hepatitis, Fettleber - stark erhöht (ca. 1000 U/l): z. B. bei schwerem Leberparenchymschaden zur Beurteilung des Schweregrades der Einzelzellschädigung bei nekrotisierenden Leberzellschädigungen (akute Leberdystrophie, nekrotisierende Hepatitis, multiple Lebermetastasen, Verschlussikterus)
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)*	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Eine der Transaminasen ✓ GOT wird in den Hepatozyten zytoplasmatisch und mitochondrial exprimiert 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöht: z. B. bei chronischem Alkoholabusus, medikamentöser Leberschädigung - stark erhöht: z. B. bei Leberzirrhose, chron. Hepatitis, Cholestase, Myokardinfarkt, infektiöser Mononukleose - sehr stark erhöht: z. B. bei akuter Virushepatitis, toxischer Leberschädigung zeigt allgemein Hepatopathien, Myokardinfarkt, Muskeldystrophie und andere Organschädigungen an
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)*	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Eine weitere Transaminase, wobei die GPT im Gegensatz zur GOT weitgehend spezifisch für das Leberparenchym ist ✓ GPT wird in den Hepatozyten vorwiegend mitochondrial, aber auch zytoplasmatisch exprimiert 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöht: z. B. bei chronischem Alkoholabusus, medikamentöser Leberschädigung - stark erhöht: z. B. bei Leberzirrhose, chron. Hepatitis, Cholestase - sehr stark erhöht: z. B. bei akuter Virushepatitis, toxischer Leberschädigung
Harnsäure	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endprodukt des Purinstoffwechsels 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöht: z. B. bei Gicht (primäre oder sekundäre Hyperurikämien) - vermindert: z. B. bei schweren Hepatopathien, Tubulusdefekten

Kalium	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neben Natrium und Chlorid eines der wichtigsten Elektrolyte ✓ cave: falsch hohe Werte bei zu langer Venenstauung oder zu langer Transportzeit ins Labor 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöht: z. B. bei diabetischer Ketoazidose oder durch renal bedingte Kaliumretention - vermindert: z. B. bei gastrointestinalem Verlust (Erbrechen, Laxanzienabusus, Diarrhö), Hyperaldosteronismus wichtig bei Anorexia nervosa und Bulimia nervosa
Kreatinin	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Entsteht endogen im Muskelstoffwechsel aus Kreatin und Kreatinphosphat ✓ Kreatinin wird durch glomeruläre Filtration renal ausgeschieden 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöht: z. B. bei Exsikkose (wichtig bei älteren Patienten), akuten oder chronischen Nierenerkrankungen - vermindert: z. B. bei Anorexie, Muskelatrophie, Nierenversagen
Lactatdehydrogenase (LDH)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Beinhaltet eine Gruppe von Isoenzymen, die in allen Zellen vorkommen 	<ul style="list-style-type: none"> - zeigt insgesamt eine Zellschädigung an (insbesondere Skelettmuskel, Herz, Leber, Niere, Erythrozyten) - man kann LDH-Isoformen unterscheiden, z. B. LDH-1 und LDH-2 als Marker für eine Schädigung des Myokards, LDH-3 als Marker für Lungenembolie
Natrium	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Das wichtigste extrazelluläre Kation (98% extrazellulär); wichtig für die Flüssigkeitsverteilung und den osmotischen Druck 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypernatriämie: z. B. bei Dehydratation/ Exsikkose, Hypoaldosteronismus oder interstitieller Nephritis - Hyponatriämie: z. B. bei induzierter erhöhter ADH-Freisetzung (Verdünnungshyponatriämie), z.B. durch Amitriptylin, Mirtazapin etc. oder bei Verlust durch Diarrhö oder Erbrechen (Verlusthyponatriämie)
Thyreotropin (TSH)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wichtigster Marker zur Überprüfung der Schilddrüsenfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöht: z. B. bei primärer Hypothyreose (fT4 und fT3 vermindert), bei sekundärer Hyperthyreose (fT4 ebenfalls erhöht)

		<ul style="list-style-type: none"> - vermindert: z. B. bei primärer Hyperthyreose (fT4 und fT3 grenzwertig hoch oder erhöht), bei sekundärer Hypothyreose (fT4 und fT3 ebenfalls vermindert) Dopaminantagonisten wie Haloperidol induzieren die TSH-Sekretion; Dopaminagonisten wie Morphin senken die TSH-Sekretion
Triglyceride (Tg)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dreifache Ester von Glycerin mit Fettsäuren ✓ bei Blutentnahme 16 h Nahrungs- und Alkoholkarenz beachten ✓ Alkohol am Vorabend kann den TG-Wert verdoppeln 	<ul style="list-style-type: none"> - Wichtiger Marker zur Bewertung einer Fettstoffwechselstörung, z. B. beim Medikamenteninduzierten metabolischen Syndrom, aber auch bei Hypothyreose oder Nierenerkrankungen - Hypertriglyzeridämie ist ein wichtiger Risikofaktor für Atherosklerose und Thrombose
Bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Das Bilirubin wird zur Ausscheidung an Glukuronsäure konjugiert ✓ Das unkonjugierte Bilirubin wird als indirektes Bilirubin bezeichnet (weil es an Albumin gebunden vorliegt und nicht direkt bestimmt werden kann) - demgegenüber wird das an Glukuronsäure gebundene als direktes Bilirubin bezeichnet 	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Abklärung eines Ikterus: Der Anteil des direkten Bilirubins am Gesamtbilirubin liegt beim prähepatischen Ikterus bei <20%, beim intra- und posthepatischen Ikterus bei >50%
C-reaktives Protein (CRP)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gängigstes Akute-Phase-Protein, das allgemein eine Entzündung anzeigt 	<ul style="list-style-type: none"> - Vergleichsweise geringe Spezifität für bakterielle Entzündung

Quelle: Schwarz, 2017.

Anmerkung: *GOT ist synonym zu verwenden mit AST; *GPT ist synonym zu verwenden mit ALA

2. Fragestellung

Im Rahmen dieser Untersuchung sollen Kenntnisse über die Beziehung zwischen den Serumspiegeln von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol sowie weiteren demographischen, klinischen und laborchemischen Faktoren gewonnen werden. Bei einer zeitgleichen Erhebung von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol sowie dem Blutbild der Patienten können auftretende Nebenwirkungen zeitnah aufgedeckt werden sowie die Wirkung der Muttersubstanz und seines aktiven Metaboliten auf einzelne Laborparameter untersucht werden. Als demographische und klinische Variablen wurden folgende personenbezogene Patientendaten erfasst: Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Diagnose nach ICD-10, stationäre Verweildauer, Anzahl der Aufenthalte, Erstmanifestationsalter, die gegebene Dosis (Quantität und Tageszeitpunkt). Bei der Auswertung des Blutbildes stehen vor allem die laborchemischen Parameter der Leber, Niere, Zellen des peripheren Blutes, Entzündungswerte, Metabolismus und Gerinnung im Fokus, da diese teilweise an den Prozessen der Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion beteiligt sind, bzw. im Fokus der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Antipsychotika stehen. Der Einfluss von Aripiprazol bzw. besonders von Dehydro-Aripiprazol auf verschiedene Blutparameter wird in der Forschung häufig vernachlässigt, so dass bisher fundierte Aussagen über die (Langzeit-) Folgen für diverse Organsysteme schwierig zu treffen sind.

Forschungsfrage 1:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration gibt und somit die Dosierung geschlechtsunabhängig erfolgen kann.

Forschungsfrage 2:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass es keinen klinisch signifikanten Einfluss der Aripiprazoldosis sowie der Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration auf die Gewichtsentwicklung gibt.

Forschungsfrage 3:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Aripiprazoldosis, der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration besteht.

Forschungsfrage 4:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der stationären Aufenthalte und der Aripiprazoldosis, der Aripiprazol- sowie der Dehydro-Aripiprazolkonzentration besteht.

Forschungsfrage 5:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der positiven/ negativen Familienanamnese und der Aripiprazoldosis und somit der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration besteht.

Forschungsfrage 6:

Explorative Untersuchung, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Pulsfrequenz, dem systolischen und diastolischen Blutdruck der Patienten und der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration gibt.

Forschungsfrage 7:

Explorative Untersuchung, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den verschiedenen Laborparameterclustern und der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration gibt.

Forschungsfrage 8:

Explorative Untersuchung, ob es einen signifikanten Zusammenhang zu einzelnen Laborparametern unabhängig ihrer Cluster und der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration gibt.

Forschungsfrage 9:

Replikation des Ergebnisses, dass Rauchen keinen signifikanten Einfluss auf die Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration hat und somit keine Dosisanpassung vorgenommen werden muss.

3. Patienten und Methoden

Die Erhebung der Daten für die Studie erfolgte von Mai 2013 bis Juli 2015 und wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft und genehmigt.

3.1 Studiendesign

Es wurde eine naturalistische, retrospektive Studie ohne Randomisierung und Kontrollgruppe durchgeführt. Die Daten hierfür wurden den routinemäßig durchgeführten TDM-Analysen am Institut für Laboratoriumsmedizin am Klinikum der Universität München (Ludwig-Maximilians-Universität, LMU) entnommen. Die demographischen Daten wurden den Patientenakten entnommen. Alle für die Studie erhobenen Daten wurden anonymisiert, so dass Rückschlüsse auf einzelne Patienten nicht mehr möglich sind.

3.2 Studienteilnehmer

Da dies eine retrospektive Studie war, wurden keine weiteren Einverständniserklärungen eingeholt. Im Analysezeitraum wurden 1778 Blutproben von insgesamt 580 Probanden auf ihre Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration untersucht. Alle Teilnehmer befanden sich in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum der Universität München (LMU). Nach Anwendung der unter 3.3 und 3.4 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien lag ein Datensatz von 254 Probanden mit 383 Blutproben vor. Davon waren 128 Männer und 126 Frauen im Alter von 19-83 Jahren. Das durchschnittliche Alter lag bei 42,568 Jahren (SD = 15.717). Das durchschnittliche Alter der Erstmanifestation war 28,014 Jahre (SD = 17.062). Der früheste Patient, dessen Daten nacherhoben wurden, wurde im Februar 2013 stationär in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt. Der letzte Patient verließ die Klinik im Juli 2015. Aufgrund der Tatsache, dass dies eine retrospektive Studie ist, differiert der Startpunkt des Aufenthalts und der Erhebung. Jeder Patient wies mindestens eine psychiatrische Erkrankung gemäß dem *International classification of mental and behavioural disorders*, 10th Revision (ICD-10) auf. Eine Hauptdiagnose hatten 246

Patienten, davon hatten 135 Patienten keine komorbide Erkrankung, 79 Patienten hatten eine komorbide Erkrankung, 26 Patienten zwei komorbide Erkrankungen und 6 Patienten drei komorbide Erkrankungen. Zwei Hauptdiagnosen hatten 8 Patienten, davon hatten 7 Patienten weitere 3 Nebendiagnosen, 1 Patient hatte weitere 5 Nebendiagnosen. 13 Patienten litten zusätzlich unter somatischen Erkrankungen und 30 Patienten hatten einen Suizidversuch bzw. zeigten Selbstschädigung im Vorfeld der aktuellen Untersuchung. Die Patienten hatten im Durchschnitt 3,975 (SD = 4,130) Aufenthalte in psychiatrischen Krankenhäusern. Ein detaillierter Überblick über die Charakteristika der Patienten erfolgt in *Tabelle 5*.

Tabelle 5

Demographische sowie klinische Charakteristika der Probanden (Gesamtstichprobe, N = 254 Patienten)

Charakteristika	Wert
Alter in Jahre	42,568 ± 15.72
Alter Erstmanifestation	28,014 ± 17.06
Anzahl Aufenthalte	3,975 ± 4,13
Geschlecht	
Männlich	128 (50.39%)
Weiblich	126 (49.61%)
Hauptdiagnosen nach ICD-10 Kapitel V (F)	
Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F0)	8 (2.70%)
Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F1)	38 (12.80%)
Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen (F2)	96 (32.35%)
Affektive Störungen (F3)	99 (33.40%)
Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (F4)	19 (6.40%)
Verhaltensauffälligkeiten in Verbindung mit körperlichen Störungen und Faktoren (F5)	4 (1.38%)
Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (F6)	20 (6.80%)
Intelligenzminderung (F7)	1 (0.35%)
Entwicklungsstörungen (F8)	2 (0.70%)
Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (9)	7 (2.40%)

Komorbide Erkrankungen	Ja	119 (46.85%)
	Nein	135 (53.15%)
Anzahl Medikamente	Zu Beginn	3.282 ± 2.997
	Am Ende	4.665 ± 3.016
Rauchstatus	Nicht-Raucher	144 (59.75%)
	Raucher	97 (40.25%)
Anzahl Zigaretten	Zu Beginn	7.680 ± 12.816
	Am Ende	6.566 ± 11.533
Familienanamnese	keine psychiatrischen Erkrankungen bekannt	103 (40.55%)
	psychiatrische Erkrankungen bekannt	151 (59.45%)
Gewicht	Zu Beginn	80.425 ± 20.612
	Am Ende	82.502 ± 20.858
Größe	In cm	172.30 ± 14.56
Somatische Erkrankungen	Ja	13 (5.12%)
	Nein	241 (94.88%)
Suizidversuch/ Selbstschädigung	Ja	30 (11.81%)
	Nein	224 (88.19%)
Alkohol	Unregelmäßiger Konsum	204 (80.31%)
	Regelmäßiger Konsum	50 (19.69%)
Sonstige Drogen	Unregelmäßiger Konsum	202 (79.53%)
	Regelmäßiger Konsum	52 (20.47%)

Anmerkung: Mittelwert ± Standardabweichung

3.3 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- stationäre Patienten (Aufnahme erfolgte dabei unabhängig von der Studie)
- Verabreichung von Aripiprazol
- jegliche Art der Diagnose
- jegliche Art der Komedikation
- ab 18. Lebensalter
- zum Zeitpunkt der Testung lag eine gleichbleibende Aripiprazol Dosis seit 5 Tagen vor
- normale Leber- und Nierenfunktion
- vorliegende, verfügbare Daten:
 - demographische Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht)
 - Psychiatrische Diagnose nach dem ICD-10
 - Komorbiditäten
 - Dosis der Medikation
 - Komedikation
 - Dauer des Aufenthaltes
 - Anzahl der Aufenthalte
 - Anzahl der Medikamente zu Beginn und am Ende des Aufenthaltes
 - Angaben über Alkohol- und Drogenkonsum
 - Familienanamnese
 - Somatische Erkrankungen
 - Suizidversuche und Selbstschädigung vor Aufenthalt
 - Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum
 - Anzahl der Zigaretten
 - Pulsfrequenz Messungen
 - Gewicht
 - Systolischer und diastolischer Blutdruck
 - Laborparameter

3.4 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- ambulante Patienten
- minderjährige Patienten
- fehlende/unvollständige Daten im Hinblick auf
 - Dosis
 - Angaben über Komedikation
 - Aripiprazolkonzentration
 - Dehydro- Aripiprazolkonzentration
 - Leber- und Nierenerkrankungen
 - Fehlende Laborparameter

3.5 Patientendokumentation

Die demographischen Variablen wurden aus dem Arztbrief entnommen, der bei Entlassung vom jeweils behandelnden Arzt ausgefüllt wurde. Zudem wurden weitere klinische Informationen aus Kurvenblättern der Patienten gewonnen (Patientenakten). Eine Übersicht über die erhobenen klinischen und demographischen Variablen erfolgt nun:

- Demographische Variablen (Alter, Geschlecht, Alter bei Ersterkrankung)
- Größe, Gewicht, Body Mass Index
- Vitalparameter (Blutdruck im Sitzen, Pulsfrequenz)
- Psychiatrische Diagnose anhand des ICD-10
- Komorbiditäten
- Anzahl der Medikamente zu Beginn und am Ende des Aufenthaltes
- Anzahl der Aufenthalte
- Familienanamnese
- Somatische Erkrankungen
- Suizidversuche und Selbstschädigung vor Aufenthalt
- Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum

3.6 Studienablauf

Die demographischen und klinischen Daten wurden den analogen sowie digitalisierten Patienteninformationen entnommen und gemeinsam mit den laborparametrischen Daten zusammengeführt. Ein Patient wurde in diese Studie eingeschlossen, sobald er die Kriterien erfüllte. Es gab kein offizielles, vorgegebenes Studienende. Mit der letzten TDM Messung wurde der Aufenthalt bzw. die Erhebung als beendet angesehen, da keine weiteren Daten zur Auswertung vorlagen. Das Studienende wurde somit individuell für jeden Patienten herbeigeführt.

3.7 Laboranalysen

Die Analyse der Laborparameter erfolgte für alle Blutproben im Institut für Laboratoriumsmedizin am Klinikum der Universität München (KUM).

Folgende Parameter wurden erhoben und thematisch in Cluster gebündelt (siehe *Tabelle 6*).

Tabelle 6

Erhobene Laborparameter

<i>Cluster</i>	<i>Dazugehörige Laborparameter</i>
<i>Stoffwechselfparameter</i>	<ul style="list-style-type: none">➤ Cholesterin➤ HDLC➤ LDLC➤ Glukose➤ Harnsäure➤ Triglyzeride
<i>Zellen</i>	<ul style="list-style-type: none">➤ Leukozyten➤ Erythrozyten➤ Thrombozyten➤ Hämatokrit

<i>Gerinnung</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Thrombozyten ➤ Quick
<i>Entzündung</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Leukozyten ➤ Hämatokrit ➤ C-reaktive Protein
<i>Leber</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ALT/ GPT ➤ AST/ GOT ➤ GGT ➤ AP ➤ Bilirubin ➤ GLDH
<i>Weitere Parameter, die ohne Cluster</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ TSH ➤ Natrium ➤ Kalium ➤ LDH ➤ Calcium ➤ Hb ➤ Eiweiß ➤ Kreatinin ➤ Ferritin ➤ Eisen
Parameter, deren Auswertung auf Grund zu vieler fehlender Werte nicht möglich war	MVC, MCH, MCHC, Albumin, Bilirubin direkt, Chlorid, Cholinesterase, fT3, fT4, HbA1c, Harnstoff, Kreatininclearance, Lipase, Osmolalität, Magnesium, Phosphat

3.8 Erhebung der Laborparameter

Die Gewinnung der Laborparameter im Rahmen des TDM erfolgte über nachfolgend beschriebene Methode.

3.8.1 Chemikalien und Reagenzien

Die Analyte Amisulprid, Aripiprazol, Dehydro-Aripiprazol, Clozapin, Desmethyl-Clozapin, Escitalopram (als Oxalat), Haloperidol, reduziertes Haloperidol, Mirtazapin, Desmethyl-Mirtazapin, Olanzapin, Quetiapin (als Fumarat), Desalkyl-Quetiapin, Risperidon, 9-Hydroxy-Risperidon (Paliperidon), Venlafaxin und Desmethyl-Venlafaxin wurden durch die Sigma-Aldrich Chemie GmbH bereitgestellt (St. Louis, Missouri, USA). Desmethyl-Olanzapin wurde durch die TLC Pharmaceutical Standards Ltd. (Aurora, Ontario, Canada) erhalten. Desmethyl-Citalopram (als Hydrochlorid) wurde durch die Lundbeck GmbH (Hamburg, Germany) zur Verfügung gestellt. Alle isotopenmarkiertem internen Standards wurden durch die Toronto Research Chemicals Inc. (Toronto, Canada) bezogen.

Wasser in HPLC-Qualität, Methanol, Acetonitril wurde von Baker (Jackson, Tennessee, USA), Ameisensäure von Biosolve (Dieuze, Grand Est, France), Ammoniumformiat von Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, USA) bezogen. Qualitätskontrollen wurden von Chromsystems (Gräfeling, Germany) und Recipe (München, Germany) bezogen. Alle weiteren Chemikalien wurden von kommerziellen Lieferanten zur höchst möglichen Reinheit bezogen. Wirkstofffreies Blutserum wurde durch das Blutspendezentrum des Bayerischen Roten Kreuzes bezogen (München, Germany).

3.8.2 Eichproben, Qualitätskontrolle, interne Standards

Die Stocklösungen der separat eingewogenen Analyte wurden durch Lösen in Methanol, Ethanol oder in Dimethylsulfoxid (DMSO) hergestellt.

Die Stocklösungen wurden dann kombiniert, um zehnfach konzentrierte Spike-Lösungen für die einzelnen Kalibratoren zu erhalten. Um die physiologische Matrix zu erhalten, wurde ein Volumenanteil dieser 10fachen Spike-Lösung mit neun

Volumenanteilen medikamentenfreiem Blutserum gemischt. Es wurden fünf Kalibrationsstandards in unterschiedlichen Konzentrationsstufen erstellt. Nach der Erstellung wurden die Stocklösungen, Spike-Lösungen und Kalibratoren aliquotiert und bei -80°C gelagert.

3.8.3 Aufbereitung der Proben

Zunächst wurden 50 µl des Kalibrators, der Qualitätskontrolle oder der Patientenprobe mit 25 µl der internen Standardmischung in 1.5 ml Polypropylengefäßen (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) für etwa 5 Minuten bei Raumtemperatur auf einem Vortexer (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) gemischt. 150 µl Methanol mit 1%-Ameisensäure und 50 Mm Zinksulfat, wurden hinzugefügt und für weitere fünf Minuten vermischt. Nach 10-minütiger Zentrifugation bei 20.000g bei 4°C wurden 100 µl Überstand in ein Probengefäß aus Glas überführt und zur Injektion in einen Autosampler (10°C ±5°C Probenkühlung) gestellt.

3.8.4 HPLC Konditionen

Die chromatographische Trennung wurde mit einem Waters UPLC System durchgeführt, das mit einem Waters TQD MS/MS Detektor gekoppelt war (Waters, Milford, Massachusetts, die USA). Die Kontrolle aller Systembestandteile und die Überwachung der chromatographischen Analyse wurde durch die Software Mass Lznx V4.1 (Waters, Milford, Massachusetts, USA) durchgeführt.

Die chromatographische Trennung wurde mit einer Gesamtdurchlaufzeit von 7 Minuten durchgeführt mit einer PerfectSil Target ODS-3 HD Säule (100mm x 2.1mm) mit 5 µm Partikelgröße (MZ Analysetechnik, Mainz, Deutschland). Der Säulenofen wurde mit einer konstanten Temperatur von 50°C betrieben.

Die löslichen Phasen A [Wasser/Ameisensäure 99.9/0.1 (v/v), 10 mM Ammoniumformiat] und B [100% Acetonitril] wurden bei einer Flussrate von 0.75 ml/min in einer Gradientenmethode gemischt: Phase B startete bei 10% für eine Minute und wurde schrittweise erhöht bis hin zu 45%. Das Probeninjektionsvolumen lag bei 7 µl in einer 10 µl Schleife (partielle Schleifenfüllungsmethode mit einem 2,0 µl-Luftpolster vor und nach der Probe). Die Rekonstitutionsbedingungen für den

Autosampler waren wie folgt: Starke Waschlösung aus Methanol/Acetonitril [20/50 (v/v), 600 µl], schwache Waschlösung zur Rekonstitution war eine Methanol-Wasser-Lösung [Methanol/Wasser 10/90 (v/v), 200 µl].

3.8.5 Bedingungen der Massenspektrometrie

Die Electrospray-Ionisierung im positiv-Modus (ESI +) wurde für alle Analyte mit folgender Ionisierungseinstellung verwendet: kapillare Stromspannung von 0,85 kV, Quelltemperatur von 120°C, Desolvierungs-Temperatur von 475°C, Desolvierungs-Gasflussrate von 950 l/h, Radiofrequenz- Linsenstromspannung von 0,1 V.

Die optimalen Bedingungen für die besten Massenübergänge einschließlich der Kollisionsenergie und Konusstromspannung, wurden für jeden Analyten und seinen korrespondierenden internen Standard durch Injektion der Reinsubstanz mit einer Flussrate von 10 µl/min manuell angepasst.

Hiermit wurden die Produktionen der optimalen Quantifier und Qualifier ausgewählt. Die MS-Bedingungen für jeden Analyten und seinen korrespondierenden internen Standard sind in *Tabelle 7* zusammengefasst. Die Evaluation der Daten wurde mit Hilfe der Waters QuanLynx 4.1 Software (Waters, Milford, Massachusetts, USA) durchgeführt.

Tabelle 7

MS-Bedingungen für Analyten und korrespondierenden Standard

Analyt	Ausgangsion (m/z)*	Tochterion (m/z)*	Cone* (V)*	Col (V)*
DM-Olanzapin D8	307,24	198,03	40	38
DM-Olanzapin	299,19	198,01	42	34
	299,19	213,01	42	26
Olanzapin D3	316,23	256,1	40	22
Olanzapin	313,21	84,06	36	24
	313,21	256,08	36	24
Amisulprid D5	375,29	242,08	46	28
Amisulprid	370,31	112,11	54	34
	370,31	242,08	54	34
DM-Venlafaxin D6	270,31	58,09	24	20
DM-Venlafaxin	264,28	58,05	32	22
	264,28	107,05	32	36
DM-Mirtazapin	252,26	58,05	42	30
	252,26	195,16	42	28
Mirtazapin D3	269,27	75,08	34	20
Mirtazapin	266,13	72,01	32	20
	266,13	195,08	32	32
9OH-Risperidon D4	431,29	211,21	42	26
9OH-Risperidon	427,33	110,09	54	60
	427,33	207,15	54	36
Venlafaxin D6	284,34	58,09	26	18
Venlafaxin	278,3	58,02	26	18
	278,3	121,03	26	30
Risperidon	411,32	82,04	58	44
	411,32	191,13	28	44
Risperidon D4	415,35	195,16	42	32
DM-Clozapin	313,26	70,08	48	30
	313,26	192,13	48	48
DM-Clozapin D8	321,24	192,09	42	42

Norquetiapin D8	304,23	210,06	42	32
Norquetiapin	296,15	139,12	44	66
	296,15	210,06	44	30
Clozapin D8	335,26	275,03	38	24
Clozapin	327,21	84,07	46	30
	327,21	270,12	46	28
Red. Haloperidol D4	382,23	149,14	36	30
Red. Haloperidol	378,23	109,06	42	58
	378,23	149,14	42	38
Mianserin	265,14	58,02	36	28
	265,14	208,07	36	22
DM-Citalopram D3	314,22	109,05	34	34
DM-Citalopram	311,27	109,06	40	34
	311,27	262,1	40	22
Quetiapin D8	392,34	257,91	38	24
Quetiapin	384,29	221,13	48	44
	384,29	253,07	48	30
Citalopram D6	331,27	109,05	40	28
Citalopram	325,29	109,06	46	32
	325,29	262,14	46	26
Haloperidol D4	380,22	165,09	38	24
Haloperidol	376,19	123,04	38	42
	376,19	165,08	38	24
Aripiprazol D8	458,1	295,08	40	26
Aripiprazol	450,1	98	40	36
	450,1	287,08	40	26
DH-Aripiprazol D8	456,1	295,09	38	20
DH-Aripiprazol	448,1	98,06	38	40
	448,1	287,09	38	20

Anmerkung: Cone = Konusstromspannung gemessen in Volt (V), Col = Kollisionsenergie gemessen in Volt (V), m/z = Verhältnis Masse zu Ladung

3.9 Datenauswertung und statistische Analysen

Bei der statistischen Berechnung der klinischen Variablen kamen zur Anwendung:

- Deskriptive Statistiken (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum)
- Lineare, gemischte Clusteranalysen
- Bivariate Analysen der einzelnen Laborparameter

Das Signifikanzniveau wurde für einige der Untersuchungen auf $\alpha=0.05$ festgelegt. Für die Clusteranalysen wurde das Signifikanzniveau auf 0.0019 (0.05/26) erniedrigt, da 26 Variablen in diese Clusteranalysen eingeschlossen wurden. Die Berechnungen erfolgten mithilfe des Programmes R (R Core Team, 2013).

Da es sich bei den ausgewerteten Daten um längsschnittliche Daten handelt, wurde stets die Kovarianz, also die gemeinsame Variation einzelner Parameter in Abhängigkeit der Zeit berechnet. Somit wurde entsprechend die Veränderung der absoluten Werte über die Zeit hinweg analysiert. Neben den bivariaten korrelativen Analysen wurden auch Clusteranalysen mit Semipartialkorrelation berechnet. Diese zeigen die statistischen Zusammenhänge unter Berücksichtigung aller zusätzlichen Variablen innerhalb eines Clusters auf. Durch diese unterschiedlichen Analysen können einzelne Variablen in ihrer statistischen Signifikanz schwanken, je nachdem ob sie als einzelne Variable oder innerhalb welches Clusters sie in die Berechnungen miteinbezogen werden.

4. Ergebnisse

Die ausführlichen statistischen Ergebnisse finden sich im Anhang in *Tabelle 10a* bis *Tabelle 22c*.

4.1 Geschlecht

Forschungsfrage 1:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration gibt und somit die Dosierung geschlechtsunabhängig erfolgen kann.

Um diese Forschungsfragen zu beantworten, wurden lineare, gemischte Modelle gerechnet (siehe Anhang *Tabelle 10a* bis *10c*). Es konnte kein signifikantes Ergebnis bezüglich des Zusammenhanges zwischen dem Geschlecht und der Aripiprazoldosis ($t(289.800) = -0.012$; $p = 0.990$) sowie der Aripiprazolkonzentration festgestellt werden ($t(262.400) = -0.589$; $p = 0.556$). Die Metabolisierungsprozesse von Aripiprazol scheinen ebenfalls nicht durch das Geschlecht beeinflusst zu werden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und dem Geschlecht festgestellt werden ($t(250.800) = 0.156$; $p = 0.876$). Die deskriptive Statistik bestätigt somit die Hypothese.

4.2 Gewicht

Forschungsfrage 2:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass es keinen klinisch signifikanten Einfluss der Aripiprazoldosis sowie der Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration auf die Gewichtsentwicklung gibt.

Die linearen, gemischten Modelle bestätigen diese Hypothese (siehe Anhang *Tabelle 11a* bis *11c*). Es kann weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der

Gewichtszunahme und der Aripiprazoldosis ($t(71.140) -0.143$; $p = 0.887$), der Aripiprazolkonzentration ($t(263.800) 0.327$; $p = 0.744$), noch zu der Dehydro-Aripiprazolkonzentration ($t(2.582e+02) -0.004$; $p = 0.997$) aufgezeigt werden. Die Gewichtsentwicklung, sowohl Zu- wie Abnahme, ist entsprechend als unabhängig von der Medikamenteneinnahme zu betrachten.

4.3 Alter

Forschungsfrage 3:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Aripiprazoldosis, der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration besteht.

Die linearen, gemischten Modelle entsprechen der Forschungshypothese. Es gibt ein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen der Aripiprazoldosis und dem Alter der Patienten ($t(280.300) -3.729$; $p < 0.001$). Die Korrelation ist entsprechend der Hypothese negativ ($r = -0.919$). Dies bedeutet, dass je älter der Patient ist, umso niedriger ist die verabreichte Aripiprazoldosis (graphisch veranschaulicht in *Abbildung 6*). Daraus ergibt sich für den Zusammenhang zwischen der Aripiprazolkonzentration und dem Alter der Patienten ($t(255.300) -3.250$; $p < 0.001$) mit $r = -0.005$ sowie der Dehydro-Aripiprazol-Konzentration und dem Alter der Patienten selbiges Ergebnis, wenn auch mit leicht niedrigerer Signifikanz ($t(242.700) -2.264$; $p < 0.01$) bei $r = -0.001$ (siehe Anhang *Tabelle 12a bis 12c*).

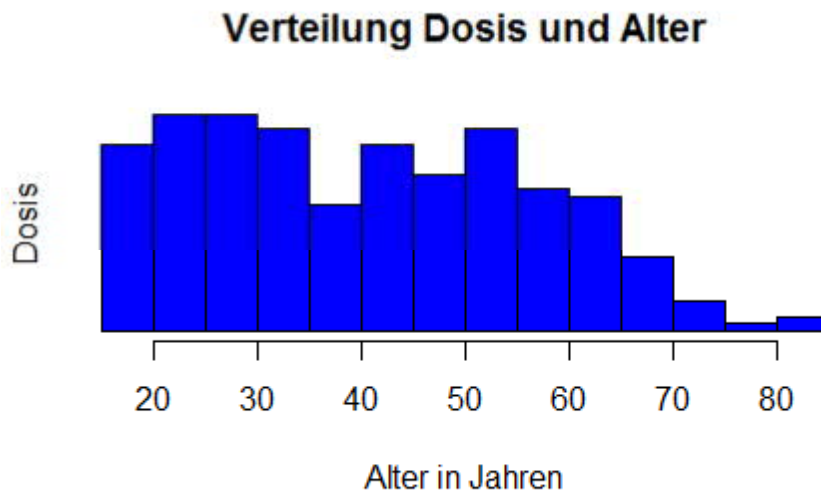


Abbildung 6: Verteilungsverlauf in Form eines Histogramms für die Entwicklung der klinisch verordneten Aripiprazoldosis und des Alters der Patienten.

4.4 Anzahl stationärer Aufenthalte

Forschungsfrage 4:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der stationären Aufenthalte und der Aripiprazoldosis, der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration besteht.

Die linearen, gemischten Modelle bestätigen die Hypothese (siehe Anhang *Tabelle 13a bis 13c*). Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der stationären Aufenthalte und der Aripiprazoldosis ($t(308.400) 1.369$; $p = 0.172$), der Aripiprazolkonzentration ($t(302.300) 1.539$; $p = 0.125$) oder der Dehydro-Aripiprazolkonzentration ($t(299.500) 0.983$; $p = 0.326$).

4.5 Familienanamnese

Forschungsfrage 5:

Wissenschaftliche Bestätigung der Annahme, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der positiven/ negativen Familienanamnese und der Aripiprazoldosis und somit der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration besteht.

In Bezug auf eine positive bzw. negative Familienanamnese und der Aripiprazoldosis konnte kein signifikantes Ergebnis dargestellt werden ($t(256.900) -1.769$; $p = 0.078$). Gleiches Ergebnis zeigte sich entsprechend auch bei der Aripiprazolkonzentration ($t(253.800) -0.165$; $p = 0.869$) sowie der Dehydro-Aripiprazolkonzentration ($t(244.300) -1.437$; $p = 0.152$). Die Hypothese ist entsprechend bestätigt (siehe Anhang Tabelle 14a bis 14c).

4.6 Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck

Forschungsfrage 6:

Explorative Untersuchung, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Pulsfrequenz, dem systolischen und diastolischen Blutdruck der Patienten und der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration gibt.

Die linearen, gemischten Modelle offenbaren eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen der Pulsfrequenz der Patienten und der Aripiprazoldosis ($t(384.800) 2.858$; $p < 0.001$), der Aripiprazolkonzentration ($t(433.000) 4.397$; $p < 0.001$) und der Dehydro-Aripiprazolkonzentration ($t(424.700) 3.870$; $p < 0.001$). Dieser Zusammenhang bedeutet, dass je höher die gemessene Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration war, umso niedriger war die Pulsfrequenz (siehe Anhang *Tabelle 15a bis 15c*).

Kein Zusammenhang konnte hingegen zwischen dem systolischen Blutdruck und der Aripiprazolkonzentration ($t(430.600) \ 0.05$; $p = 0.9583$), oder der Dehydro-Aripiprazolkonzentration ($t(432.800) \ -0.057$; $p = 0.954$) gezeigt werden.

In Bezug auf den diastolischen Blutdruck und der Aripiprazolkonzentration konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang eruiert werden ($t(432.000) \ -0.816$; $p = 0.4151$), genauso wenig wie bei der Dehydro-Aripiprazolkonzentration ($t(430.500) \ -1.262$; $p = 0.208$).

4.7 Clusteranalysen der Laborparameter

Für die Analyse der Laborparameter wurden zunächst verschiedene Clusteranalysen durchgeführt. Im Folgenden sind nacheinander die Ergebnisse für die einzelnen Cluster dargestellt.

Forschungsfrage 7:

Explorative Untersuchung, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Laborparameterclustern und der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration besteht.

4.7.1 Cluster Stoffwechselfparameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der explorativen Untersuchung, der Zusammenhänge zwischen Aripiprazol sowie Dehydro-Aripiprazol und den Stoffwechselfparametern Cholesterin, HDLC, Triglyzeride, LDLC, Glukose und Harnsäure, dargestellt (siehe Anhang *Tabelle 16a* bis *16b*).

In diesem Cluster wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Aripiprazol- bzw. Dehydro-Aripiprazolkonzentration und den einzelnen Stoffwechselfparametern gefunden. Weder zwischen der Aripiprazolkonzentration und Cholesterin ($t(98.26) \ -1.615$; $p = 0.109$), Triglyzeride ($t(98.25) \ 1.632$; $p = 0.106$), HDLC ($t(98.22) \ 1.626$; $p = 0.107$), LDLC ($t(98.21) \ 1.595$; $p = 0.114$), Glukose ($t(98.70) \ -1.182$; $p = 0.240$) und der Harnsäure ($t(95.63) \ 1.251$; $p = 0.214$), noch

zwischen der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und Cholesterin ($t(12.254) 0.289$; $p = 0.777$), HDLC ($t(12.505) -0.316$; $p = 0.7572$), Triglyzeride ($t(12.750) -0.320$; $p = 0.754$), LDLC ($t(12.306) -0.287$; $p = 0.779$), Glukose ($t(18.074) -0.585$; $p = 0.566$) und der Harnsäure ($t(18.984) 0.515$; $p = 0.6128$).

4.7.1 Cluster Zellenparameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der explorativen Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Aripiprazolkonzentration sowie der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und den Zellparametern Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und Hämatokrit dargestellt ((siehe Anhang Tabelle 17a bis 17b).

Es findet sich kein Zusammenhang innerhalb des Clusters. Weder in Bezug auf die Aripiprazolkonzentration und Leukozyten ($t(624.000) 1.752$; $p = 0.08$), Erythrozyten ($t(521.800) -0.007$; $p = 0.994$), Thrombozyten ($t(529.600) 1.053$; $p = 0.293$), sowie Hämatokrit ($t(580.100) -0.136$; $p = 0.89$), noch in Bezug auf die Dehydro-Aripiprazolkonzentration und Leukozyten ($t(62.880) 0.486$; $p = 0.628$), Erythrozyten ($t(83.880) 0.310$; $p = 0.758$), Thrombozyten ($t(68.080) -0.458$; $p = 0.649$), sowie Hämatokrit ($t(57.500) 6.622$; $p = 0.457$).

4.7.2 Cluster Gerinnungsparameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der explorativen Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Aripiprazolkonzentration sowie der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und den Gerinnungsparametern Thrombozytenzahl und Quickwert dargestellt (siehe Anhang Tabelle 18a bis 18b).

Zwischen der Konzentration von Aripiprazol und der Zahl der Thrombozyten ($t(85.89) 0.932$; $p = 0.354$) sowie zwischen der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und den Thrombozyten ($t(16.00) 1.293$; $p = 0.214$) sowie der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und Quick ($t(16.00) -1.039$; $p = 0.314$) zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Anders sieht das bei der Betrachtung von Aripiprazol und Quick ($t(45.47) 3.555$; $p < 0.001$, $r = -0.134$) aus. Hier zeigt sich ein hoch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Gerinnungsparameter Quick und der Muttersubstanz.

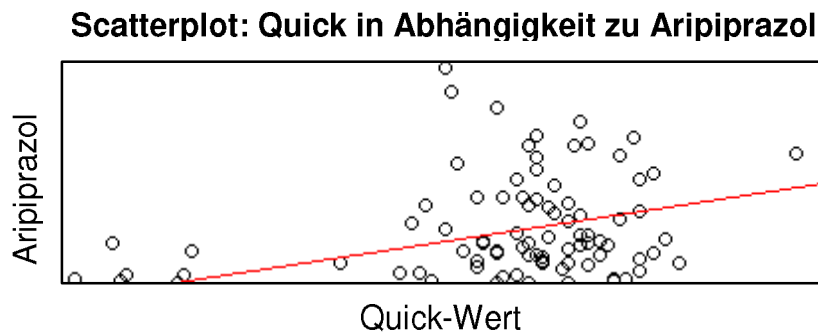


Abbildung 7: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve der Quick-Werte in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

4.7.3 Cluster Entzündungsparameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der explorativen Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Aripiprazolkonzentration sowie der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und den Entzündungsparameter Leukozyten, Hämatokrit und dem CRP dargestellt (siehe Anhang *Tabelle 19a* bis *19b*).

Zwischen der Aripiprazolkonzentration und Hämatokrit ($t(465.300) -0.406$; $p = 0.685$) sowie CPR ($t(477.900) 1.798$; $p = 0.0728$) finden sich keine signifikanten Zusammenhänge. Anders sieht das bei dem Entzündungsparametern der Leukozyten aus, die mit $p < 0.001$ ein hohes Signifikanzniveau aufweisen und somit einen positiven Zusammenhang ($r = 0.001$) indizieren ($t(482.500) 2.720$; $p < 0.001$).

Zwischen der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und den Leukozyten ($t(50.820) 0.422$; $p = 0.675$), dem Hämatokrit ($t(54.260) 1.436$; $p = 0.157$) und CRP ($t(90.610) -1.084$; $p = 0.281$) zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Scatterplot: Leukozyten in Abhängigkeit zu Aripiprazol

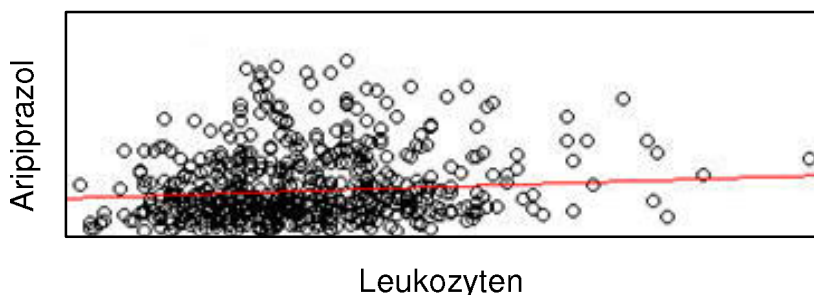


Abbildung 8: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve der Leukozyten in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

4.7.4 Cluster Leberparameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der explorativen Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Aripiprazolkonzentration sowie der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und den Leberparametern ALT/GPT, AST/GOT, GLDH, GGT, AP und Bilirubin dargestellt (siehe Anhang Tabelle 20a bis 20b).

Keine signifikanten Zusammenhänge in diesem Cluster konnten zwischen der Aripiprazolkonzentration und ALT ($t(20.0890) 0.133$; $p = 0.896$), AST ($t(20.0680) -0.476$; $p = 0.639$), GLDH ($t(20.5680) -0.950$; $p = 0.353$), GGT ($t(20.287) -0.012$; $p = 0.990$), AP ($t(20.4220) -0.098$; $p = 0.923$) und Bilirubin ($t(20.777) -0.603$; $p = 0.553$) festgestellt werden.

Auch zwischen der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und Bilirubin ($t(0.999) -7.832$; $p = 0.0809$) und GLDH ($t(1.000) -8.223$; $p = 0.077$) sowie AP ($t(1.000) -8.223$; $p = 0.077$) zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Eine leichte Signifikanz ergab sich zwischen der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und AST ($t(1.000) 16.98$; $p < 0.05$) und GGT ($t(1.000) 13.780$; $p < 0.05$).

Scatterplot: AST in Abhängigkeit zu Dehydro-Aripiprazol

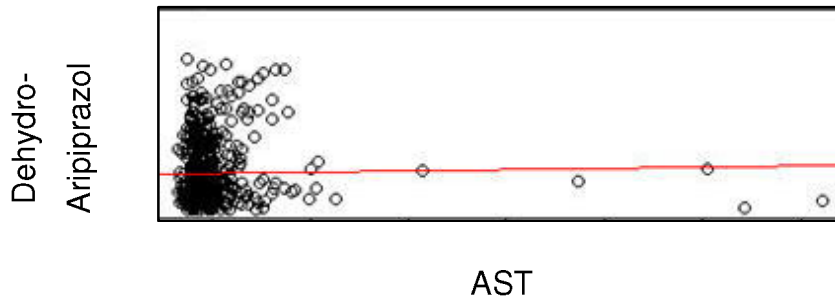


Abbildung 9: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve AST in Abhängigkeit der gemessenen Dehydro-Aripiprazolkonzentration.

ALT musste aus der Analyse ausgeschlossen werden aufgrund zu hoher eigener Korrelation mit AST.

4.8 Bivariate Analysen der einzelnen Laborparameter

Forschungsfrage 8:

Explorative Untersuchung, ob es einen signifikanten Zusammenhang zu einzelnen Laborparametern unabhängig ihrer Cluster und der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazolkonzentration gibt.

4.8.1 Aripiprazol und einzelne Laborparameter

In *Tabelle 8* sind die Ergebnisse der bivariaten Analysen der einzelnen Laborparameter und Aripiprazol dargestellt. Die ausführlichen Ergebnisse finden sich im Anhang. Die signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden ebenfalls graphisch dargestellt (siehe Anhang *Tabelle 21a*).

Tabelle 8

Ergebnisüberblick der Korrelationen zwischen einzelnen Laborparametern und der Aripiprazolkonzentration

	t-Wert	df	p-Wert
Quick	3.828	44.13	0.001***
Leukozyten	2.093	625.5000	0.0368*
Erythrozyten	0.427	583.800	0.67
Hb	0.857	603.500	0.392
Hk	0.242	614.600	0.809
Thrombo	1.567	525.000	0.118
ALT	0.921	606.500	0.357
GGT	0.012	619.100	0.991
AP	0.705	249.800	0.481
AST	0.465	609.300	0.642
Bilirubin	-0.625	287.450	0.532
Glucose	-0.543	151.460	0.588
Calcium	-0.056	173.3300	0.955
Cholesterin	-2.169	131.90	0.0319*
CRP	2.209	479.700	0.0276*
Eisen	0.698	66.08	0.488
Eiweiss	0.972	66.40	0.334
Ferritin	1.308	54.62	0.196
GLDH	-0.779	83.750	0.438
HDL-Cholesterin	-0.176	117.640	0.861

Harnsäure	4.272	256.09	0.0001***
Kalium	-0.492	627.700	0.623
Kreatinin	3.193	532.700	0.00149**
LDH	-0.455	119.470	0.65
LDL-Cholesterin	-2.167	124.54	0.0321*
Natrium	2.987	628.800	0.00292**
TSH	-0.633	116.120	0.528
Triglyzeride	-0.445	129.040	0.657

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Scatterplot: Quick in Abhängigkeit zu Aripiprazol

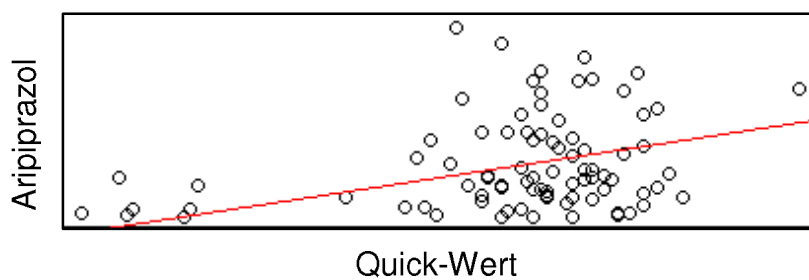


Abbildung 10: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve der Quick-Werte in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

Scatterplot: Leukozyten in Abhängigkeit zu Aripiprazol

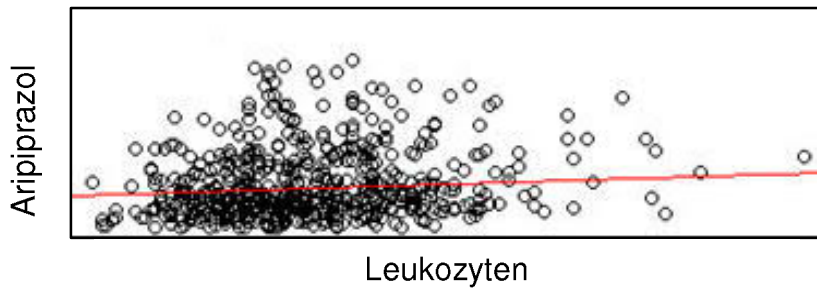


Abbildung 11: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve der Leukozyten in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

Scatterplot: Cholesterin in Abhängigkeit zu Aripiprazol

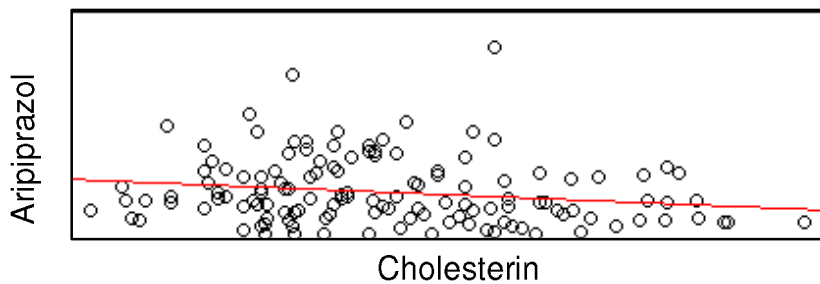


Abbildung 12: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve Cholesterin in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

Scatterplot: CRP in Abhängigkeit zu Aripiprazol

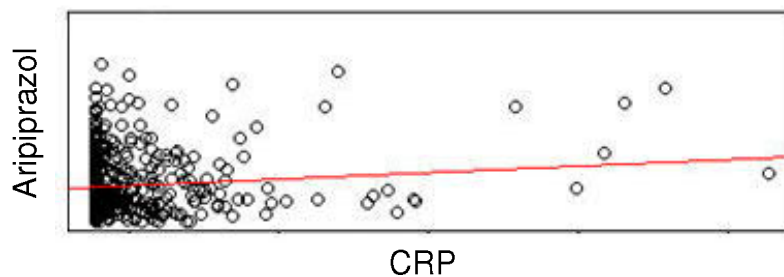


Abbildung 13: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve CRP in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

Scatterplot: Harnsäure in Abhängigkeit zu Aripiprazol

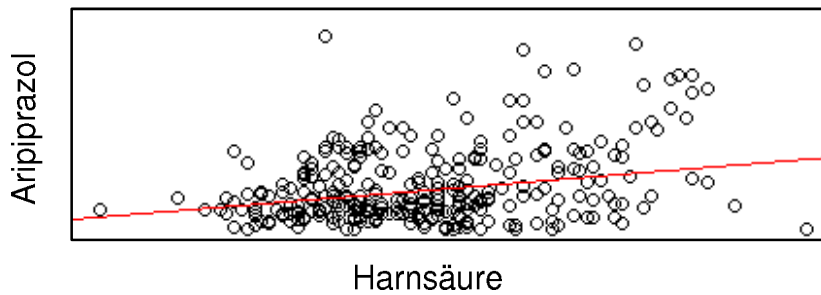


Abbildung 14: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve Harnsäure in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

Scatterplot: Kreatinin in Abhängigkeit zu Aripiprazol

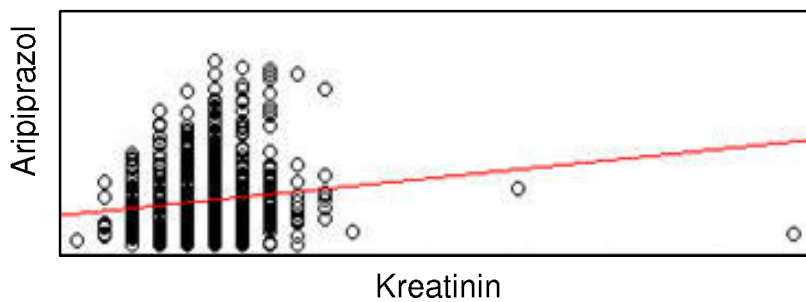


Abbildung 15: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve Kreatinin in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

Scatterplot: LDL-Cholesterin in Abhängigkeit zu Aripiprazol

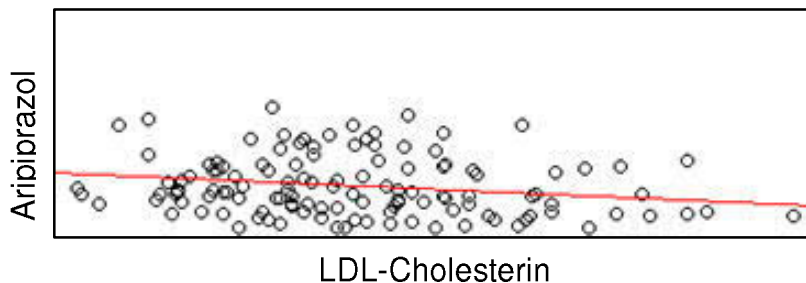


Abbildung 16: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve LDL-Cholesterin in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

Scatterplot: Natrium in Abhängigkeit zu Aripiprazol

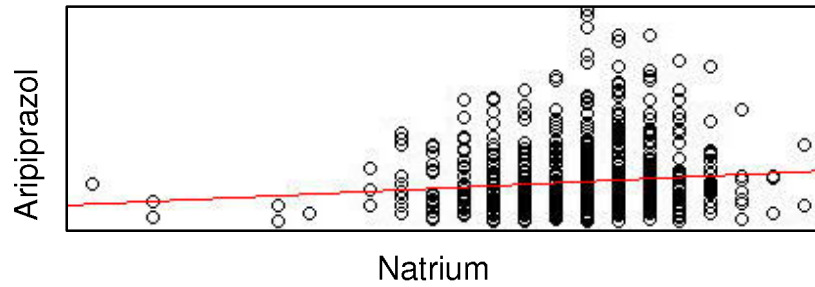


Abbildung 17: Scatterplot und bivariate Korrelationskurve Natrium in Abhängigkeit der gemessenen Aripiprazolkonzentration.

4.8.2 Dehydro-Aripiprazol und einzelne Laborparameter

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der bivariaten Analysen der einzelnen Laborparameter und Dehydro-Aripiprazol dargestellt. Die ausführlichen Ergebnisse finden sich im Anhang. Die signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden ebenfalls graphisch dargestellt (siehe Anhang Tabelle 21b).

Tabelle 9

Ergebnisüberblick der Korrelationen zwischen Laborparametern und der Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	t-Wert	Standardfehler	p-Wert
Quick	-0.381	17.003	0.7078
Leukozyten	0.939	132.980	0.35
Erythrozyten	1.903	101.690	0.0598
Hb	1.791	76.890	0.0773
Hk	2.107	83.750	0.0381*

Thrombo	-0.473	52.930	0.638
ALT	1.255	100.580	0.212
GGT	-0.71	51.150	0.481
AP	0.256	52.000	0.799
AST	0.196	119.690	0.845
Bilirubin	0.522	64.010	0.603
Glucose	-0.934	27.30	0.358
Calcium	0.017	44.000	0.987
Cholesterin	-1.067	28.47	0.295
CRP	-1.018	90.580	0.312
Eisen	n.a.	n.a.	n.a.
Eiweiss	-0.828	14.00	0.4216
GLDH	-0.815	18.33	0.4256
HDL-Cholesterin	-1.097	27.37	0.282
Harnsäure	2.001	31.790	0.054
Kalium	0.019	83.070	0.985
Kreatinin	-0.083	63.110	0.934
LDH	0.269	24.001	0.79
LDL-Cholesterin	-0.702	29.664	0.488
Natrium	1.447	51.210	0.154
TSH	-0.870	23.995	0.393
Triglyzeride	-0.132	26.772	0.896

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Scatterplot: Hk in Abhängigkeit zu Dehydro-Aripiprazol

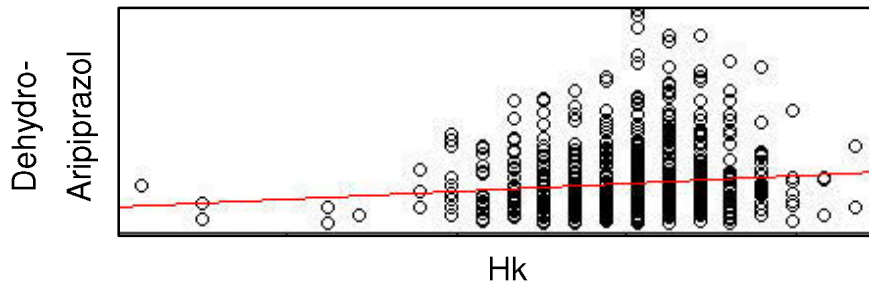


Abbildung 18: Scatterplot und Korrelationskurve Hämatokrit (Hk) in Abhängigkeit der gemessenen Dehydro-Aripiprazolkonzentration.

4.9 Rauchen

Forschungsfrage 9:

Replikation des Ergebnisses, dass Rauchen keinen signifikanten Einfluss auf die Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration hat und somit keine Dosisanpassung vorgenommen werden muss.

Um diese Forschungsfrage zu beantworten, wurde ein lineares, gemischtes Modell gerechnet (siehe Anhang Tabelle 22a bis 22c). Wie erwartet konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und der Aripiprazoldosis ($t(300.000) 1.425$; $p = 0.155$), zwischen Tabakkonsum und der Aripiprazolkonzentration ($t(267.200) - 0.45$; $p = 0.144$) bzw. der Dehydro-Aripiprazolkonzentration ($t(257.900) -1.022$; $p = 0.662$) festgestellt werden. Die Hypothese kann somit bestätigt werden.

4.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden naturalistischen, retrospektiven Studie wurden 383 Blutproben von insgesamt 254 Probanden auf ihre Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentrationen untersucht. Dabei standen Zusammenhänge zwischen demographischen und laborparametrischen Variablen im Fokus. Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse noch einmal kurz zusammengefasst.

Die Forschungsfrage 1, dass kein signifikanter Geschlechtsunterschied in Bezug auf die Aufnahme und Metabolisierung von Aripiprazol vorliegt, kann bestätigt werden.

Die Forschungsfrage 2, dass keine klinisch signifikante Gewichtsveränderung durch die Einnahme von Aripiprazol verursacht wird, konnte bestätigt werden.

Die Forschungsfrage 3, dass ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Aripiprazoldosis vorliegt, kann bestätigt werden.

Die Forschungsfrage 4, dass es bei Aripiprazol behandelten Patienten nicht zu einer signifikanten Dosiserhöhung in Abhängigkeit der Klinikaufenthalte kommt, kann bestätigt werden.

Die Forschungsfrage 5, dass eine positive oder negative Familienanamnese keine Bedeutung für die Aripiprazoldosis hat, kann bestätigt werden.

Die Forschungsfrage 6, eine explorative Analyse bezüglich Pulsfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdruck der Patienten unter Aripiprazolbehandlung, eröffnet einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Aripiprazoldosis, der Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration und der Pulsfrequenz.

Die Forschungsfrage 7, eine explorative Analyse zu verschiedenen geclusterten Laborparametern und der Aripiprazol- sowie Dehydro-Aripiprazoldosis, ergibt einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Gerinnungsparameter Quick und Aripiprazol, einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Leukozyten Wert und Aripiprazol, sowie zwischen AST und Dehydro-Aripiprazol.

Die Forschungsfrage 8, eine explorative Analyse zu einzelnen Laborparametern und der Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration, bestätigt den signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Aripiprazolkonzentration und dem Quick- sowie dem Leukozyten Wert. Außerdem zeigte sich ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen Aripiprazol und CRP, Harnsäure, Kreatinin sowie Natrium. Ein negativer signifikanter Zusammenhang kann zwischen Aripiprazolkonzentration und Cholesterin sowie LDL-Cholesterin.

Zwischen Dehydro-Aripiprazolkonzentration und dem Hämatokrit kann ein signifikanter positiver Zusammenhang nachgewiesen werden.

Die Forschungsfrage 9, dass kein signifikanter Einfluss von Rauchen auf die Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration vorliegt, kann bestätigt werden.

5. Diskussion

Insgesamt entsprechen die meisten der beschriebenen Ergebnisse den zuvor aufgestellten Hypothesen sowie der aktuellen Literaturlage.

5.1 Geschlechtsunterschiede

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Hinblick auf die Aufnahme und Metabolisierung der Muttersubstanz vorliegen. Entsprechend gibt es keine Indikation für eine Notwendigkeit die Dosierung im klinischen Alltag anzupassen. Aichhorn und Kollegen (2005) konnten für Risperidon ebenfalls keine Geschlechtsunterschiede nachweisen. Dies galt sowohl für die durchschnittliche Risperidon-Plasmakonzentration sowie für die des Metaboliten, 9-Hydroxyrisperidon. Da Risperidon ebenfalls über CYP3A4 und CYP2D6 verstoffwechselt wird, kann hier eine Parallele zu Aripiprazol gezogen werden.

Diesen Befunden widersprechend konnte wie anfangs beschrieben bereits in mehreren klinischen Studien sowohl bei dem CYP3A4 als auch bei dem CYP2D6 ein klinisch relevanter geschlechtsspezifischer Unterschied nachgewiesen werden (Anderson, 2005; Wiener, 2008). Auch einige *in-vitro* Studien weisen ein unterschiedliches Ergebnis auf und weisen auf eine verstärkte Enzymaktivität von CYP3A4 bei Frauen hin (Fletcher, Acosta, & Strykowski, 1994; Harris, Benet, & Schwartz, 1995; Hulst et al., 1994; Hunt et al., 1992). Dies müsste entsprechend zu einem verringerten Aripiprazolspiegel führen.

Laut Tamminga und Kollegen (1999) könnte die hohe interindividuelle Variabilität der Geschlechtsunterschiede die vorliegenden Widersprüche erklären. So sollen Geschlechtsunterschiede der CYP-Enzyme nur in Studien mit mehr als 1000 Teilnehmern festzustellen sein (Tamminga et al., 1999).

Für eine endgültige Klärung der Frage, ob geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen, müssen verstärkt großangelegte Längsschnitt *in-vivo* Studien forciert werden. Außerdem sollte der Frage nachgegangen werden inwiefern die

Übertragbarkeit von *in-vitro* auf *in-vivo* Studien gegeben ist, beziehungsweise welche Mechanismen diese einschränken.

5.2 Einfluss auf Gewicht

Die Ergebnisse verdeutlichen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gewichtsveränderung und der Aripiprazol- beziehungsweise der Dehydro-Aripiprazolkonzentration. Wie eingangs beschrieben, ist dies ein besonders wichtiges Ergebnis, da die mit Antipsychotika häufig einhergehende Gewichtszunahme auf multiple Weise die Gesundheit der Patienten negativ beeinflussen kann. Die ausbleibende Gewichtszunahme als Nebeneffekt der Aripiprazoleinnahme, kann nicht nur die Compliance der Patienten erhöhen und somit einen Rückfall weniger wahrscheinlich machen sondern auch das Risiko eines metabolischen Syndroms reduzieren (DeLeon et al., 2004; Stip & Tourjman, 2010; Leucht et al., 2009, Marder et al., 2003).

5.3 Altersabhängigkeiten

Für Behandler ist es eine große Herausforderung, die ideale Medikation für Patienten zu finden. Einer der vielen Aspekte, die für die optimale medikamentöse Einstellung gleichzeitig bedacht werden müssen, ist zum Beispiel das Alter des jeweiligen Patienten. Aufgrund der höheren Anzahl an Erkrankungen im Alter, findet oftmals eine Verschreibung von multiplen Medikamenten statt. Dies erhöht die Gefahr von unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Medikamenten. Zusätzlich kommen durch das Alter physiologische Veränderungen hinzu (Blutfluss in der Leber, Lebergröße und gastrointestinale Absorption), die den Metabolismus beeinflussen können (Hunt, Westerkam, & Stave, 1992). Das Lebervolumen kann sich um 17- 46% verringern, die generelle Durchblutung nimmt ab, der Stoffwechsel wird langsamer und dadurch wird die Plasmakonzentration von Pharmaka erhöht (Marchesini et al., 1988; Wynne et al., 1989).

Während die Mehrheit der Tierstudien von einem altersabhängigen Rückgang der CYP-Aktivität berichten, gibt es auch vereinzelt Studien, die keinen Zusammenhang feststellen (Hunt et al., 1992).

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Alter während des Aufenthaltes und der Dosis, der Aripiprazol- beziehungsweise der Dehydro-Aripiprazolkonzentration.

Während unterschiedliche Studien bei anderen Antipsychotika keine altersbedingten Unterschiede gefunden haben (Handley et al., 2013), zeigen jedoch viele andere Studien, dass eine verringerte hepatische Clearance bei älteren Menschen festgestellt werden kann (Chandler, Scott, & Blouin, 1988; Dawling & Crome, 1989; Miglioli et al., 1990; Robertson, Waller, Renwick, & George, 1988, Castberg et al., 2007; Cotreau, von Moltke, & Greenblatt, 2005). Auch Aichhorn und Kollegen (2005) verdeutlichten, dass ein fortgeschrittenes Alter ein Prädiktor für eine erhöhte Plasmakonzentration ist. Dies bestätigt auch die theoretische Grundlagenforschung. Als Erklärung wird hier die Hypothese von Le Couteur und Mc Lean (1998) angeführt, welche postuliert, dass die hepatische Sauerstoffversorgung für die Phase I-Reaktionen bei älteren Personen eingeschränkt ist. Durch eine Verringerung der hepatischen Clearance erhöht sich die Plasmakonzentration. Die Clearance sinkt um 30 - 50% bei Patienten über 65 Jahren (Zeneca, 2015). Bei Wirkstoffen mit einem geringen therapeutischen Referenzbereich ist daher ein genaues Beobachten mittels TDM nötig, um UAW früh zu detektieren und eine Überdosierung zu verhindern. Es könnten aber auch andere Einflussfaktoren wie die Struktur der Leberzellen, veränderte Enzymaktivität oder deren Induzierbarkeit zu Veränderungen in der Leber führen, wenn diese altert (Aichhorn et al., 2005).

Zusätzlich dazu lässt die Nierenfunktion im Laufe des Lebens nach, was ebenfalls einen großen Einfluss auf die Elimination von psychotropen Substanzen hat (Aichhorn et al., 2005).

Die übergeordnete Frage ist, ob es eine Abnahme der CYP3A4 Aktivität im Alter gibt. Hierfür gibt es bereits einige Befunde (George, Byth, & Farrell, 1995; Kinirons & O'Mahony, 2004). Mithilfe von Leberbiopsien konnte das Ergebnis einer Reduktion des Metabolismus im Alter bestätigt werden (Sotaniemi, Arranto, Pelkonen, &

Pasanen, 1997). Nach Sotaniemi und Kollegen (1997) wird eine Einteilung in drei Alterskategorien vorgeschlagen: junge Patienten (bis 40 Jahre), mittleres Alter (40-69 Jahre) und alte Patienten (über 69 Jahre). In der letzten Kategorie fanden sie eine signifikante Reduktion der Clearance-Rate von Antipyrin sowie eine verringerte Verteilung, was den Wirkstoffmetabolismus um bis zu 30% minderte.

Worin sich die Studien einig sind, ist, dass im Alter besonders sorgfältig mit Antipsychotika umgegangen werden sollte, da diese Altersgruppe besonders anfällig für UAW ist (Castberg, Skogvoll, & Spigset, 2007). Weder im Hinblick auf Tierstudien noch auf die CYP3A4 Aktivität gibt es derzeit gesicherte Befunde.

Um zuverlässige Aussagen für dieses umstrittene Themengebiet zu generieren, sollten gezielte Forschungsdesigns mit Kontroll- sowie Experimentalgruppe als Langzeitstudien unter strengem TDM angelegt werden.

5.4 Krankheitsverlauf und Familienanamnese als Einflussfaktoren

Die Rückfallquote von schizophrenen Patienten liegt bei 3,5% pro Monat, wenn die Medikamenteneinnahme eingehalten wird. Sie erhöht sich auf 11%, wenn die Medikation abgesetzt wurde (Weiden & Olfson, 1995). Eine andere Studie zeigte einen Rückfall bei 20% der schizophrenen Patienten innerhalb der ersten 6 Monate. Patienten mit einem früheren Rückfall sind meist gekennzeichnet durch ein jüngeres Alter, einen früheren Krankheitsbeginn, niedriger Compliance bezüglich der Medikation, schwerere Symptomatik, eine höhere Prävalenz von Substanzmissbrauch und einen schlechteren funktionellen Status (Ascher-Svanum et al., 2010). Diese Rückfälle werden primär in psychiatrischen Krankenhäusern behandelt. Die Patienten haben durchschnittlich 3,5 Aufenthalte. Bei Patienten, die viele Aufenthalte in psychiatrischen Kliniken hatten, wurde in der vorliegenden Studie jedoch keine erhöhte Verabreichung von Aripiprazol festgestellt. Dieses Ergebnis kann möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass Aripiprazol oftmals nicht als primäres Antipsychotikum eingesetzt wird sondern erst, nachdem andere – meist günstigere – Medikamente nicht zu einem gewünschten Therapieerfolg geführt haben. Zusätzlich ist Aripiprazol bereits ab einer geringen Dosis oftmals vollumfänglich wirksam (Wirkstoff Aktuell Aripiprazol, 2010; El-Sayeh & Morganti,

2004; Dose, 2003). Aufgrund der hohen Affinität zu den D2-Rezeptoren kann Aripiprazol andere Antipsychotika von ihrer Bindung am D2-Rezeptor verdrängen, weshalb es als additive Medikation oft in nur geringerer Dosis (10-15 mg) eingesetzt wird.

Wie die vorliegende Studie zeigt, gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dosis, der Aripiprazol- und der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und einer positiven Familienanamnese. Es scheint demnach, dass eine positive Familienanamnese die Ärzte nicht dazu bewogen hat, die Dosis von vorneherein anzupassen. Auch im Behandlungsverlauf wurde keine spezielle Erhöhung der Dosis in Zusammenhang mit der positiven Familienanamnese vorgenommen. Es kann entsprechend vorsichtig davon ausgegangen werden, dass es für die Behandlung nicht ausschlaggebend zu sein scheint, ob eine familiäre Disposition für psychische Erkrankungen vorliegt oder nicht. Der genetische Einfluss spielt demnach eine untergeordnete Rolle, der bei der medikamentösen Therapieplanung in der aktuellen Praxis nicht berücksichtigt wird, um eine aus ärztlicher Sicht optimale Dosierung zu erzielen. Um diese Annahme letztendlich zu beurteilen, sollten in weiteren Studien der Verlauf der Symptomatik ebenfalls berücksichtigt werden.

5.5 Pulsfrequenz und Aripiprazol

Die vorliegende Studie weist auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Pulsfrequenz und der Aripiprazoldosis sowie der Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration hin. Je höher die Dosis und die gemessene Serumkonzentration waren, umso niedriger war die gemessene Pulsfrequenz. Worauf dieser Effekt zurück zu führen ist, kann aus der aktuellen Literaturlage noch nicht abgeleitet werden.

Bei anderen Antipsychotika (Risperidon, Olanzapin und Quetiapin) wurde ein genau gegensätzlicher Befund gefunden. Hier wiesen Patienten, die mit Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin behandelt wurden, im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit auf (Findikli et al., 2016). Eine Erklärung der erniedrigten Pulsfrequenz könnte eine möglicherweise Sympathomimetische Wirkung von Aripiprazol darstellen. Am Herzen befinden sich Beta-1-Rezeptoren, die

über Beta-Sympathomimetika beeinflusst werden können. Werden sie erregt, so kommt es zu einer erhöhten Herzschlagfrequenz, Reizleitungsgeschwindigkeit und Kontraktionskraft des Herzmuskels. Sollte Aripiprazol als β -Adrenozeptorantagonist wirken, so würden die Beta-1-Rezeptoren gehemmt werden und die Herzfrequenz in Folge sinken. Bisherige wissenschaftliche Studien geben jedoch an, dass Aripiprazol kaum auf β -adrenerge Rezeptoren wirkt (Wirkstoff Aktuell Aripiprazol, 2010). Warum es also tatsächlich zu Veränderungen der Pulsfrequenz kommt, ist nach derzeitigem Forschungsstand noch ungeklärt.

5.6 Einfluss von Aripiprazol auf einzelne Laborparameter

In einigen Studien konnten auf Grund von Antipsychotika-Einnahme auch Veränderungen der Stoffwechselfparameter gefunden werden (Atmaca et al., 2003; Citrome et al., 2004; De Hert et al., 2006; de Leon et al., 2007; Koller et al., 2004; Perez-Iglesias et al., 2014; Rummel-Kluge et al., 2010; Suppes et al., 2010).

Die Analysen der einzelnen hier untersuchten Parameter erweitern dieses Bild und zeigen, welche Einflüsse die Aripiprazoldosis sowie die Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazol-Konzentration auf verschiedene Laborparameter haben.

Ein hoch signifikanter negativer Zusammenhang konnte zwischen dem Gerinnungsparameter Thromboplastinzeit (Quick-Wert) und Aripiprazol nachgewiesen werden. Der niedrigste Quick-Wert lag bei 17% der höchste bei 130%. Der Referenzbereich für Quick-Werte liegt bei Männern und Frauen zwischen 70 und 120%. Durch die Gabe von Cumarinen (gerinnungshemmenden Medikamenten) wird der Quick-Wert deutlich abgesenkt. Werden keine gerinnungshemmenden Medikamente eingenommen, so kann ein zu niedriger Quick-Wert ein Hinweis auf eine Störung der Leberfunktion, einen erworbenen Mangel an Gerinnungsfaktoren oder einen Vitamin-K-Mangel sein (Bundesverband Deutscher Internisten e.V., 2018). Von statistisch signifikanten Daten kann zwar nicht direkt auf biologisch relevante Einflussfaktoren geschlossen werden, dennoch sollten entsprechend die Gerinnungsparameter unter der Gabe von Aripiprazol stets mit kontrolliert werden. Zukünftige Studien sollten eine mögliche biologische Relevanz analysieren und bei entsprechender Signifikanz die Ursachen der Verminderung der Quick-Werte

unter Gabe von Aripiprazol erforschen. Erst nach diesen fortführenden Studien kann eine gesicherte klinische Aussage getroffen werden.

Ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang konnte zwischen dem Entzündungsparameter Leukozytenzahl und der Aripiprazolkonzentration entdeckt werden. Auch dieser Zusammenhang kann von seiner statistischen Signifikanz zu diesem Zeitpunkt noch nicht auf biologische Relevanz übertragen werden. Auf den ersten Anschein könnte die Erhöhung der Leukozyten auf Infektionskrankheiten (vor allem durch Bakterien) hindeuten (Bundesverband Deutscher Internisten e.V., 2018). Durch Entzündungen verändert sich der Metabolismus, wie in zahlreichen Studien nachgewiesen werden konnte (Aitken, Richardson, & Morgan, 2006; Petrovic, Teng, & Piquette-Miller, 2007; Renton, 2005; Slaviero, Clarke, & Rivory, 2003). Dies könnte entsprechend die Biotransformation von Aripiprazol beeinträchtigen. Die Leukozytenzahlen bei den Patienten dieser Studie schwanken in einem Bereich von 2,5 bis 18,2 /nl. Der Referenzbereich liegt bei Frauen zwischen 3,9 und 9,8 G/l, bei Männern zwischen 4,0–10,4 G/l (Schwarz, 2017). Somit liegen die erhobenen Zahlen bei vielen Patienten nicht mehr innerhalb des Referenzbereiches. Dieser interessante Befund sollte in zukünftigen Studien näher auf seine biologische Relevanz und die zugrunde liegenden Ursachen erforscht werden. Allein von der vorliegenden statistisch signifikanten positiven Korrelation zwischen Leukozytenzahl und Aripiprazolkonzentration kann nicht auf eine Entzündungsreaktion geschlossen werden. Wäre dies der Fall, so wäre zu erwarten, dass auch der CRP Wert – dieser Hypothese entsprechend – parallel erhöht ist. Dies ist jedoch nicht der Fall. Ganz im Gegenteil wurden in dieser Studie sogar verminderte CRP Werte unter höheren Aripiprazolkonzentrationen erhoben. Eine Leukozytenzahlerhöhung bei einer gleichzeitigen Verminderung von CRP kann auf einen Effekt auf die Knochenmarkszellen hinweisen und spricht gegen eine Entzündungsreaktion.

Im Rahmen der Cluster Analyse konnte kein Einfluss der Aripiprazol- oder Dehydro-Aripiprazol-Konzentration auf die Stoffwechselfparameter Cholesterin, HDLC, Triglyzeride, LDLC, Glukose und Harnsäure festgestellt werden. Die Entwicklung eines metabolischen Syndroms durch die Einnahme von Aripiprazol konnte dementsprechend nicht nachgewiesen werden. Im Gegenteil konnte bei der bivariaten Analyse sogar ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen

Aripiprazol und Cholesterin sowie zwischen Aripiprazol und LDL-Cholesterin auf $*p < .05$ Niveau aufgezeigt werden. Um eine biologische Relevanz mit klinischen Implikationen zu generieren, sollten die Cholesterinparameter unter der Einnahme von Aripiprazol gezielt überwacht und in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

Weitere Zusammenhänge zeigten sich zwischen der Aripiprazolkonzentration und Kreatinin (negativ) sowie Aripiprazol und Natrium (positiv). Der stärkste positive Zusammenhang konnte zwischen der Aripiprazolkonzentration und dem Harnsäurewert festgestellt werden.

Die Aripiprazolkonzentration, nicht aber die Dehydro-Aripiprazolkonzentration, korreliert signifikant mit Quick, Leukozyten, Harnsäure, Kreatinin, Natrium, und (LDL-) Cholesterin. Umgekehrt fand sich ein leicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Dehydro-Aripiprazolkonzentration, nicht aber mit der Aripiprazolkonzentration, und den Leberparametern AST/GOT, GGT und AP/GPT sowie zwischen der Dehydro-Aripiprazolkonzentration und Hämatokrit. Eine Hypothese zur Erklärung dieser unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Muttersubstanz und Metabolit könnte lauten, dass diese entweder bereits auf Grund geringer pharmakodynamischer Unterschiede entstehen oder auf Grund von verschiedenen Metabolisierungsgeschwindigkeiten (UM/ PM/ EM) zu tragen kommen. Um dieser Frage auf den Grund zu gehen, sollte in weiteren Studien nicht nur die pharmakodynamischen Effekte weiter exploriert werden sondern auch die Metabolisierungsgeschwindigkeit bestimmt und deren klinisch relevante Auswirkungen exploriert werden.

5.7 Unabhängigkeit von Nikotinkonsum

Wie bereits beschrieben, induzieren die im Zigarettenrauch vorkommenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe weder die CYP3A4 noch die CYP2D6 Aktivität (Aichhorn et al., 2005). Über diese Enzyme wird Aripiprazol jedoch in erster Linie abgebaut. Somit kann geschlussfolgert werden, dass Tabakkonsum keine klinisch signifikante Bedeutung für die Aripiprazoldosis und deren Konzentration im Blut hat. In einer Studie bei Kindern und Jugendlichen konnte dies

ebenfalls belegt werden (Albantakis et al., 2017). Eine *in-vitro* Studie konnte zudem aufzeigen, dass es keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und der CYP3A4 Aktivität gibt (Hunt, Westerkam, & Stave, 1992). Stattdessen erhöht sich durch das Rauchen die CYP1A2 Aktivität. Die vorliegenden Befunde bestätigen diese Studienlage ebenfalls und verifizieren somit die bisherigen Resultate.

Die vorliegenden Befunde sollten zur weiteren Verifizierung nicht nur repliziert, sondern auch durch ein verändertes Studiendesign kausal erforscht werden. Nur so kann eine Interpretation mit hoher interner Validität ermöglicht werden.

5.8 Limitationen der Studie

Da dies eine naturalistische, retrospektive Studie ohne Randomisierung und Kontrollgruppe ist, weist die Studienpopulation eine hohe Heterogenität auf. Aus diesem Grund können statistisch nur korrelative Aussagen getroffen werden. Kausale Zusammenhänge können mit Hilfe der Studie nicht belegt werden. Generalisierbare Aussagen sind daher nur eingeschränkt möglich. Aufgrund der vielen fehlenden Angaben in Patientenakten, musste die Gesamtpopulation der theoretisch zur Verfügung stehenden Probanden drastisch reduziert werden, was die Aussagekraft und entsprechend die Power der Studie vermindert.

Im Vergleich zu Studien aus der Grundlagenforschung war die Kontrolle der Störvariablen auf Grund des naturalistischen Designs nicht möglich. Dies geht mit der erhöhten extrinsischen Validität bei gleichzeitig verminderter intrinsischer Validität einher.

Kritisch ist anzumerken, dass der Einfluss einiger Variablen, wie der gesamten Einnahmedauer von Aripiprazol, aufgrund des Studiendesigns nicht erhoben werden konnte. Dies schließt mit ein, dass die Beobachtung des Langzeitverlaufes im Rahmen dieser Studie nicht möglich war.

Letztendlich kann aufgrund des Studiendesigns nicht mit Sicherheit beurteilt werden, welche Faktoren ausschlaggebend sind bzw. in welcher Ausprägung diese vorliegen müssen, damit sie die Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentration gesichert beeinflussen. Da die Patienten durchschnittlich 3,4 (zu Beginn) bzw. 4,7 (am Ende)

Medikamente verabreicht bekamen, kann die Wirkung und Interaktion mit der Komedikation nicht abschließend bewertet werden.

Unabhängig dieser Einschränkungen zeigen diese Ergebnisse ein realistisches Bild der klinischen Realität und geben mit Hilfe der TDM Messungen einen fundierten Einblick. Um einen Großteil der beschriebenen Limitationen zu eliminieren wäre es sinnvoll eine kontrollierte Langzeitstudie im naturalistischen Setting anzulegen, bei der sämtliche Laborparameter über einen längeren Zeitraum erhoben und analysiert werden. Mit Hilfe eines solchen Studiendesigns könnte die interne Validität der Ergebnisse noch einmal deutlich erhöht werden. Dabei sollte insbesondere die verabreichte Komedikation limitiert werden, sowie auf Leber- und Nierenerkrankungen geachtet werden, um Störvariablen zu reduzieren. Prinzipiell wären Monotherapiestudien mit wenigen Dosisstufen und festgelegtem Dosierungsintervall über einen längeren Beobachtungszeitraum für TDM-Untersuchungen optimal; andererseits bilden derartig gestaltete Studien in keiner Weise die klinische Realität ab.

5.9 Ausblick

Für eine optimale Pharmakotherapie bei Schizophrenie müssen vielfältige Faktoren berücksichtigt werden. Das sind unter anderem die Art und Schwere der Erkrankung, die Compliance seitens des Patienten, Begleiterkrankungen, Alter, Rauchstatus und Gewicht. Hinzu kommen genetische Faktoren, die die Ausprägung der Pharmakokinetik, insbesondere der Metabolisierung über CYP-Isoenzyme mitbestimmen. All diese Faktoren müssen bedacht werden, um dem Patienten die bestmögliche Therapie zu gewährleisten. In diesem Zusammenhang gibt die vorliegende Untersuchung lediglich einen Überblick über die Einsatzgebiete von Aripiprazol. Mithilfe der vorliegenden TDM-Studie konnten zusätzlich Aussagen über die Beeinflussung durch Dehydro-Aripiprazol getroffen werden, was in der Forschung oftmals vernachlässigt wird. Zukünftig sollte vor allem bei Risikogruppen die therapeutische Begleitung durch TDM zum Standard gehören, um die gravierenden UAW minimieren und/ oder verhindern zu können.

6. Literatur

- Aderhold, V. (2007). Mortalität durch Neuroleptika. *Soziale Psychiatrie*, 9, 5-10.
- Agelink, M. W., Kornischka, J., Cordes, J., Klimke, A., Hauner, H., & Ziegler, D. (2006). Allgemeinmedizinische Aspekte der Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation. *Deutsches Aerzteblatt*, 103(42), 2802-2808.
- Aichhorn, W., Weiss, U., Marksteiner, J., Kemmler, G., Walch, T., Zernig, G., . . . & Geretsegger, C. (2005). Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *Journal of Psychopharmacology*, 19(4), 395-401. doi:10.1177/0269881105053306
- Aitken, A. E., Richardson, T. A., & Morgan, E. T. (2006). Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 46, 123-149. doi:10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141059
- Albantakis, L., Egberts, K., Burger, R., Kulpok, C., Mehler-Wex, C., Taurines, R., . . . & Gerlach, M. (2017). Relationship Between Daily Dose, Serum Concentration, and Clinical Response to Quetiapine in Children and Adolescents with Psychotic and Mood Disorders. *Pharmacopsychiatry*, 50(6), 248-255. doi:10.1055/s-0043-109695A1
- American-Diabetes-Association (2004). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27(2), 596-601.
- Anderson, G. D. (2005). Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Journal of Womens Health*, 14, 19-29.
- Andersson, M. L., Bjorkhem-Bergman, L., & Lindh, J. D. (2011). Possible drug-drug interaction between quetiapine and lamotrigine - evidence from a Swedish TDM database. *British Journal Clinical Pharmacology*, 72(1), 153-156. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03941.
- Angst J., Bente D., Berner P., Heimann H., Helmchen H., & Hippus H. (1971). Das klinische Wirkungsbild von Clozapin (Untersuchung mit dem AMP-System). *Pharmacopsychiatry*, 4, 201-211.
- Arvanitis, L. A., & Miller, B. G. (1997). Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biological Psychiatry*, 42(4), 233-246.
- Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D., Landbloom, R., Swartz, M., & Swanson, J. (2006). Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 6:8. doi:10.1186/1471-244X-6-8
- Atasoy, N., Erdogan, A., Yalug, I., Ozturk, U., Konuk, N., Atik, L., & Ustundag, Y. (2007). A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(6), 1255-1260. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.05.005
- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., & Ustundag, B. (2003). Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(5), 598-604
- Baik, I. (2009). Optimal cutoff points of waist circumference for the criteria of abdominal obesity: comparison with the criteria of the International Diabetes Federation. *Circulation Journal*, 73(11), 2068-2075.

- Bailey, D. G., Dresser, G. K., Leake, B. F., & Kim, R. B. (2007). Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *81*, 495-502.
- Bakken, G. V., Molden, E., Knutsen, K., Lunder, N., & Hermann, M. (2012). Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-desalkylquetiapine in vitro. *Drug Metabolism & Disposition*, *40*(9), 1778-1784. doi:10.1124/dmd.112.045237
- Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Eckermann, G., Gaertner, I., Gerlach, M., . . . & Zernig, G. (2004). The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, *37*(6), 243-265. doi:10.1055/s-2004-832687
- Baptista, T., Kin, N. M., Beaulieu, S., & de Baptista, E. A. (2002). Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, *35*(6), 205-219. doi:10.1055/s-2002-36391
- Beasley, C. M., Jr., Sanger, T., Satterlee, W., Tollefson, G., Tran, P., & Hamilton, S. (1996). Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology*, *124*(1-2), 159-167.
- Benkert, O. & Hippus, H. (Hrsg., 2013). Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie (9. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Berman, R. M., Marcus, R. N., Swanink, R., McQuade, R. D., Carson, W. H., Coreylis, P. K., & Khan, A. (2007). The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68*, 843-853.
- Blecha, H., Conca, A., Prokop, M., Strobl, D., & Prunnelechner, R. (2010). Aripiprazol I.M. im akuten psychiatrischen Setting. *Clinicum neuropsychology*, *4*, 1-6.
- Blackwell, B. (1976). Treatment adherence. *British Journal of Psychiatry*, *129*, 513-531.
- Boulton, D. W., Kollia, G. D., Mallikaarjun, S., & Kornhauser, D. M. (2012). Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction between lithium and valproate when co-administered with aripiprazole. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *37*(5), 565-570.
- Breier, A., Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Davis, O. R., Irish, D., Summerfelt, A., & Carpenter, W. T., Jr. (1994). Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *151*(1), 20-26.
- Bristol-Myers Squibb Otsuka America Pharmaceutical, Inc. (2012). Abilify(R) Prescribing Information. Revised August 2016.
- Brown, S., Inskip, H., & Barraclough, B. (2000). Causes of the excess mortality of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *177*, 212-217.
- Bundesverband Deutscher Internisten e.V.. (o.D.). Quick-Wert. Abgerufen 23. Mai, 2018, von <https://www.internisten-im-netz.de/mediathek/blutbild-erklaerung/quick-wert.html>
- Bundesverband Deutscher Internisten e.V.. (o.D.). Quick-Wert. Abgerufen 23. Mai, 2018, von <https://www.internisten-im-netz.de/mediathek/blutbild-erklaerung/leukozyten.html>

- Burris, K. D., Molski, T. F., & Ryan, E. (2000). Aripiprazole is a high affinity partial agonist at human D2 dopamine receptors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 3(1), 129.
- Carrillo, J. A., Herraiz, A. G., Ramos, S. I., Gervasini, G., Vizcaino, S., & Benitez, J. (2003). Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(2), 119-127.
- Casey, D. E., Haupt, D. W., Newcomer, J. W., Henderson, D. C., Sernyak, M. J., Davidson, M., . . . & Hennekens, C. H. (2004). Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(7), 4-18.
- Castberg, I., Skogvoll, E., & Spigset, O. (2007). Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(10), 1540-1545.
- Chandler, M. H., Scott, S. R., & Blouin, R. A. (1988). Age-associated stereoselective alterations in hexobarbital metabolism. *Clinical Pharmacological Therapy*, 43(4), 436-441.
- Chrzanowski, W. K., Marcus, R. N., Torbeyns, A., Nyilas, M., & McQuade, R. D. (2006). Effectiveness of longterm aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: A 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology*, 189, 259-266.
- Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J., & Lindenmayer, J. P. (2005). Dosing of quetiapine in schizophrenia: how clinical practice differs from registration studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(12), 1512-1516.
- Conley, R. R. & Kelly, D. L. (2007). Drug-drug interactions associated with second-generation antipsychotics: considerations for clinicians and patients. *Psychopharmacology Bulletin*, 40(1), 77-97.
- Corrigan, P. W., Liberman, R. P., & Engel, J. D. (1990). From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*, 41(11), 1203-1211.
- Cotreau, M. M., von Moltke, L. L., & Greenblatt, D. J. (2005). The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*, 44(1), 33-60. doi:10.2165/00003088-200544010-00002
- Crilly, J. (2007). The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *History of Psychiatry*, 18(1), 39-60.
- Croarkin, P. E., Emslie, G. J., & Mayes, T. L. (2008). Neuro-leptic Malignant Syndrome Associated with Atypical Antipsychotics in Pediatric Patients: A Review of Published Cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1157-1165.
- Crump, C., Winkleby, M. A., Sundquist, K., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and Mortality in Persons with Schizophrenia: A Swedish National Cohort Study. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 324-333. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050599
- Daly, E. J., & Trivedi, M. H. (2007). A review of quetiapine in combination with antidepressant therapy in patients with depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(6), 855-867.
- Daniel, D. G., Saha, A. R., Ingenito, G., Carson W. H., & Dunbar, G. C. (2000). Aripiprazole, a novel antipsychotic: Overview of a phase II study result. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 3(1), 157.

- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(11), 1474-86.
- Dawling, S., & Crome, P. (1989). Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. *Clinical Pharmacokinetics*, *17*(4), 236-263. doi:10.2165/00003088-198917040-00003
- De Hert, M., van Winkel, R., Van Eyck, D., Hanssens, L., Wampers, M., Scheen, A., & Peuskens, J. (2006). Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, *2*:14. doi:10.1186/1745-0179-2-14
- De Leon, A., Patel, N. C., & Crismon, L. M. (2004). Aripiprazole: A Comprehensive Review of Its Pharmacology, Clinical Efficacy and Tolerability. *Clinical Therapeutics*, *5*(26), 649-666.
- De Leon, J., Susce, M. T., Johnson, M., Hardin, M., Pointer, L., Ruano, G., . . . & Diaz, F. J. (2007). A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophrenia Research*, *92*(1-3), 95-102. doi:10.1016/j.schres.2007.01.015
- De Vane, C. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clinical Pharmacokinetics*, *40*(7), 509-522. doi:10.2165/00003088-200140070-00003
- De Hert, M., Schreurs, V., Vancampfort, D., & Van-Winkel, R. (2009). Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*, *8*(1), 15-22.
- DGPPN (2006). Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN): Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Darmstadt, Steinkopff-Verlag, 3.
- Dose, M. (2003). Was ist der Stellenwert atypischer Neuroleptika in der Praxis? *Arzneiverordnung in der Praxis*, *30*(3), 5.
- Eckert, A. & Müller, W. E. (2012). Pharmakologische Grundlagen. Gründer G., Benkert O.: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. 2. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 39-50.
- El-Sayeh, H. G. & Morganti, C. (2004). Aripiprazole for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*, 11-14, CD004578.
- Essock, S. M., Hargreaves, W. A., Dohm, F. A., Goethe, J., Carver, L., & Hipshman, L. (1996). Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophrenia Bulletin*, *22*(1), 15-25.
- European Medicines Agency (2009) Abilify: EPAR - Product Information.
- Fegert, J. M. & Kölch, M. (2011). Klinikmanual Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie. Springer Verlag: Berlin Heidelberg, 302.
- Findikli, E., Gokce, M., Nacitarhan, V., Camkurt, M. A., Findikli, H. A., Kardas, S., . . . & Karaaslan, M. F. (2016). Arterial Stiffness in Patients Taking Second-generation Antipsychotics. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *14*(4), 365-370. doi:10.9758/cpn.2016.14.4.365
- Findling, R. L. (2008). Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(4), 9-14.

- Fischer, B., Davids, E., & Gastpar, M. (2004). Aripiprazol - Pharmakologie eines neuen atypischen Antipsychotikums. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 72(9), 497-502.
- Fisher, D. S., Handley, S. A., Flanagan, R. J., & Taylor, D. M. (2012). Plasma concentrations of quetiapine, N-desalkylquetiapine, o-desalkylquetiapine, 7-hydroxyquetiapine, and quetiapine sulfoxide in relation to quetiapine dose, formulation, and other factors. *Therapeutic Drug Monitoring*, 34(4), 415-421. doi:10.1097/FTD.0b013e3182603f62
- Fleischhacker, W. W., & Hummer, W. (2006). Pharmacotherapy for schizophrenia. *Nervenarzt*, 77(2), 77-98. doi:10.1007/s00115-006-2194-8
- Fletcher, C. V., Acosta, E. P., & Strykowski, J. M. (1994). Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of Adolescent Health*, 15(8), 619-629.
- Food and Drug Administration (2012). Medication Guide Abilify(R).
- Franconi, F., Brunelleschi, S., Steardo, L., & Cuomo, V. (2007). Gender differences in drug responses. *Pharmacological Research*, 55(2), 81-95. doi:10.1016/j.phrs.2006.11.001
- Gaspar, M., Kasper, S., & Linden, M. (2000). Psychiatrie. Berlin/New York: *de Gruyter*.
- Geddes, J. R., Gardiner, A., Rendell, J., Voysey, M., Tunbridge, E., Hinds, C., . . . & Harrison, P. J. (2016). Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *The Lancet Psychiatry*, 3(1), 31-39. doi:10.1016/s2215-0366(15)00450-2
- Gentile S. (2009). A systematic review of quality of life and weight gain-related issues in patients treated for severe and persistent mental disorders: focus on aripiprazole. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5, 117-125.
- George, J., Byth, K., & Farrell, G. C. (1995). Age but not gender selectively affects expression of individual cytochrome P450 proteins in human liver. *Biochemical Pharmacology*, 50(5), 727-730.
- Graubner, Bernd (2014). ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 11. Revision - German Modification Version 2014. Deutscher Ärzteverlag.
- Green, B. (2004). Focus on aripiprazole. *Current Medical Research and Opinion*, 20(2), 207-213.
- Greiner, C. (2010). Cytochrom-P450-Isoenzyme - Teil 2: Substrate, Induktoren und Inhibitoren. *Neurotransmitter*, 138-140.
- Grimm, S. W., Richtand, N. M., Winter, H. R., Stams, K. R., & Reece, S. B. (2006). Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61(1), 58-69. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02507.
- Hafner, H., & an der Heiden, W. (1997). Epidemiology of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42(2), 139-151.
- Hagemann, O. (2004). Labor für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie (Charité-Universitätsmedizin Berlin). *Laborlexikon* (ISSN 1860-966X).
- Handley, S. A., Bowskill, S. V., Patel, M. X., & Flanagan, R. J. (2013). Plasma quetiapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2000-2011. *Ther Adv Psychopharmacol*, 3(3), 129-137. doi:10.1177/2045125312470677

- Hanley, M. J., Cancalon, P., Widmer, W. W., Greenblatt, D. J. (2011). The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opinion Drug Metabolism and Toxicology*, 7(3), 267-286.
- Harris, D. & Douglas, P. (2000). Enrolment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *National English Journal of Medicine*, 343, 475-80.
- Harris, R. Z., Benet, L. Z., & Schwartz, J. B. (1995). Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*, 50(2), 222-239.
- Hasselstrom, J., & Linnet, K. (2004). Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monitoring*, 26(5), 486-491.
- Hiemke, C. (2006). Therapeutisches Drug Monitoring - Mehr Effizienz in der Psychopharmakotherapie. *Der Neurotransmitter*, 11, 57-63.
- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., . . . & Zernig, G. (2011). AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 44(6), 195-235.
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., Eckermann, G., Egberts, K. . . & Baumann, P. (2017). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-116492>.
- Hiemke, C., Baumann, P., & Stingl, J. (2012). Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring. Handbuch der Psychopharmakotherapie. Berlin Heidelberg: *Springer-Verlag*.
- Hinterhuber, H. & Haring, C. (1998). Unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen. Riederer P., Laux G., Pödingner W.: Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch. 42. Auflage, Wien, New York, *Springer-Verlag*, 160-161.
- Holt, R. I., Peveler, R. C., & Byrne, C. D. (2004). Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med*, 21(6), 515-523. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01199.
- Hoyer, D., Hannon J. P., & Martin G. R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 71(4), 533-554.
- Huber, G. (2005). Die Schizophrenien. Psychiatrie Lehrbuch für Studium und Weiterbildung. 7. Auflage, Stuttgart, *Schattauer GmbH*, 392-393.
- Hulst, L. K., Fleishaker, J. C., Peters, G. R., Harry, J. D., Wright, D. M., & Ward, P. (1994). Effect of age and gender on tirilazad pharmacokinetics in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 55(4), 378-384.
- Hunt, C. M., Westerkam, W. R., & Stave, G. M. (1992). Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochemical Pharmacology*, 44(2), 275-283.
- IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.
- Iinoue, T., Domae, M., Yamada, K., & Furukawa, T. (1996). Effects of the novel antipsychotic agent 7-(4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 277(1), 137-143.
- Jones, P. B., Barnes, T. R. E., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K. P., Murray, R. M., Markwick, A., & Lewis, S. W. (2006). Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia. Cost Utility of the Latest

- Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Archives of general psychiatry*, 63(10), 1079-1087.
- Jordan, S., Koprivica, V., Chen, R., Tottori, K., Kikuchi, T., & Altar, C. A. (2002). The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A-receptor. *European Journal of Pharmacology*, 441(3), 137-140.
- Jurdi, R. K., Dixit, L. A., & Sajatovic, M. (2010). Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, 29-35.
- Kane, J. M., Carson, W. H., Saha, A. R., McQuade, R. D., Ingenito, G. G., Zimbroff, D. L., & Ali, M. W. (2002). Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(9), 763-771.
- Kapfhammer, H. P. & Sachs, G. (2008). Aripiprazol. Arzneimittelprofil, 4-6.
- Kikuchi T., Tottori K., Uwahodo Y., Hirose T., Miwa T., Oshiro Y., & Morita S. (1995). 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 274(1), 329-336.
- Kinirons, M. T., & O'Mahony, M. S. (2004). Drug metabolism and ageing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(5), 540-544. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02096.
- Koch, H. J. (2009). Psychopharmaka. Zufall und Forschung. Pharmazeutische Zeitung online, 01/02/2009, www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=17597.
- Koller, E. A., Weber, J., Doraiswamy, P. M., & Schneider, B. S. (2004). A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(6), 857-863.
- Laux, G. & Riederer, P. (1992). Plasmaspiegelbestimmung von Psychopharmaka: therapeutisches Drug-Monitoring: Versuch einer ersten Standortbestimmung. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Lawler, C. P., Prioleau, C., Lewis, M. M., Mak, C., Jiang, D., Schetz, J. A., Gonzalez A. M., Sibley, D. R., & Mailman, R. B. (1999). Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology*, 20(6), 612-627.
- Lecklin, A., Etu-Seppala, P., Stark, H., & Tuomisto, L. (1998). Effects of intracerebroventricularly infused histamine and selective H1, H2 and H3 agonists on food and water intake and urine flow in Wistar rats. *Brain Research*, 793(1-2), 279-288.
- Le Couteur, D. G., & McLean, A. J. (1998). The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet*, 34(5), 359-373. doi:10.2165/00003088-199834050-00003
- Lee, N. Y., Kim, S. H., Jung, D. C., Kim, E. Y., Yu, H. Y., Sung, K. H., . . . & Kim, Y. S. (2011). The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(5), 1273-1278. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.03.022
- Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Hunger, H., Schmid, F., Asenjo Lobos, C., Schwarz, S., & Davis, J. M. (2009). A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the

- treatment of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 166(2), 152-163.
- Lewine, R. J. (1988). *Gender and schizophrenia*. In: Tsuang MT, Simpson JC, edc. *Handbook of schizophrenia*. (3). Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S. E., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., & Hsiao, J. K. (2005). Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1209-1223.
- Lima, J., Nazarian, L., Charney, E., & Lahti, C. (1976). Compliance with short-term antimicrobial therapy: some techniques that help. *Pediatrics*, 57(3), 383-386.
- Lopez-Munoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W. W., Clervoy, P., & Rubio, G. (2005). History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 17(3), 113-135.
- Mallikaarjun, S., Salazar, D. E., & Bramer, S. L. (2004). Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Aripiprazole following Multiple Oral Dosing in Normal Healthy Volunteers. *The Journal of clinical pharmacology*, 44(2), 179-187.
- Marchesini, G., Bua, V., Brunori, A., Bianchi, G., Pisi, P., Fabbri, A., . . . & Pisi, E. (1988). Galactose elimination capacity and liver volume in aging man. *Hepatology*, 8(5), 1079-1083.
- Marcus, R. N., McQuade, R. D., Carson, W., Hennicken, D., Fava, M., Simon, J. S., Trivedi, M. H., Thase, M. E., & Berman, R. M. (2008). The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 156-165.
- Marder, S. R., McQuade, R. D., Stock, E., Kaplita, S., Marcus, R., Safferman, A. Z., Saha, A., Ali, M., & Iwamoto, T. (2003). Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: Safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophrenia research*, 61(2-3), 123-136.
- Marder, S. R., & Meibach, R. C. (1994). Risperidone in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151(6), 825-835.
- McCune, J. S., Lindley, C., Decker, J. L., Williamson, K. M., Meadowcroft, A. M., Graff, D., . . . & Pieper, J. A. (2001). Lack of gender differences and large intrasubject variability in cytochrome P450 activity measured by phenotyping with dextromethorphan. *Journal of Clinical Pharmacology*, 41(7), 723-731.
- McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C., Nasrallah, H. A., Davis, S. M., Sullivan, L., . . . & Lieberman, J. A. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research*, 80(1), 19-32. doi:10.1016/j.schres.2005.07.014
- McGavin, J. K. & Goa, K. L. (2002). Aripiprazole. *CNS Drugs*, 16(11), 779-786.
- McQuade, R., Burris, K. D., Jordan, S., Tottori, K., Kurahashi, N., & Kikuchi, T. (2002). Aripiprazole: A dopamine-serotonin system stabilizer. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(1), 176.

- Meats, P. (1997). Quetiapine ('Seroquel'); an effective and well-tolerated atypical antipsychotic. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 1(4), 231-239. doi:10.3109/13651509709024734
- Mehler-Wex, C., Wewetzer, C., & Gerlach, M. (2004). Neuroleptika. Gerlach M., Warnke A., Wewetzer C.: Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und Therapie. Springer Verlag Wien New York, 151-154.
- Meltzer, H. Y. (1999). The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*, 21(2), 106-115.
- Miglioli, P. A., Pivetta, P., Strazzabosco, M., Orlando, R., Okolicsanyi, L., & Palatini, P. (1990). Effect of age on single- and multiple-dose pharmacokinetics of erythromycin. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 39(2), 161-164.
- Millan, M. J. (2000). Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)_{1A} receptors. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 295(3), 853-861.
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological reviews*, 78(1), 189-225.
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., & Lieberman, J. A. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 79-104.
- Molden, E., Lunde, H., Lunder, N., & Refsum, H. (2006). Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Therapeutic drug monitoring*, 28(6), 744-749.
- Musetti, L., Del Grande, C., Marazziti, D., & Dell'Osso, L. (2013). Treatment of bipolar depression. *CNS Spectrums*, 18(4), 177-187.
- Naddaka, V., Davidi, G., Klopfer, E., Arad, O., & Kaspi, J. (2006). Verbesserte Verfahren zur Herstellung von 7-Hydroxy-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon und dessen Verwendung in der Herstellung von Aripiprazol. Patentblatt.
- Olfson, M., Mechanic, D., Hansell, S., Boyer, C. A., Walkup, J., & Weiden, P. J. (2000). Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 51(2), 216-222. doi:10.1176/appi.ps.51.2.216
- Oshiro, Y., Sato, S., Kurahashi, N., Tanaka, T., Kikuchi, T., Tottori, K., Uwahodo, Y., & Nishi, T. (1998). Novel Antipsychotic Agents with Dopamine Autoreceptor Agonist Properties: Synthesis and Pharmacology of 7-[4-(4-Phenyl-1-piperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone Derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, 41(5), 658-667.
- Pae, C.-U., Lee, S.-J., Han, C., Patkar, A. A., & Masand, P. S. (2013). Atypical antipsychotics as a possible treatment option for irritable bowel syndrome. Expert Opinion on Investigational Drugs. *Informa Healthcare Journals*, 22(5), 565-572.
- Park, E. J., Amatya, S., Kim, M. S., Park, J. H., Seol, E., Lee, H., Shin, Y.-H., & Na, D. H. (2013). Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Archives of Pharmacal Research*, 36(6), 651-659.
- Pauli-Magnus, C. (2004). Pharmakogenetik und Pharmakogenomik. Identifizierung genetischer Determinanten der Arzneimittelwirkung und -toxizität. *Schweizerische Ärztezeitung*, 85(37), 1963-1974.

- Perez-Iglesias, R., Ortiz-Garcia de la Foz, V., Martinez Garcia, O., Amado, J. A., Garcia-Unzueta, M. T., Ayesa-Arriola, R., . . . & Crespo-Facorro, B. (2014). Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, *159*(1), 90-94. doi:10.1016/j.schres.2014.07.045
- Petrovic, V., Teng, S., & Piquette-Miller, M. (2007). Regulation of drug transporters during infection and inflammation. *Molecular Interventions*, *7*(2), 99-111. doi:10.1124/mi.7.2.10
- Petrie, J. L., Saha, A. R., & McEvoy, J. P. (1997). Aripiprazole, a new atypical antipsychotic: Phase 2 clinical trial results. *European Neuropsychopharmacology*, *7*(2), 227.
- Pigott, T. A., Carson, W., H., Saha, A. R., Torbeyns, A. F., Stock, E. G., & Ingenito, G. G. (2003). Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: A placebo-controlled 26-week study. *The Journal of clinical psychiatry*, *64*(9), 1048-1056.
- Pijl, H., & Meinders, A. E. (1996). Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Safety*, *14*(5), 329-342.
- Potkin, S. G., Saha, A. R., Kujawa, M. J., Carson, W. H., Ali, M., Stock, E., Stringfellow, J., Ingenito, G., & Marder, S. R. (2003) Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, *60*(7), 681-690.
- Preskorn, S. H. (2014). Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in psychiatry (part I): Why studies attempting to correlate drug concentration and antidepressant response don't work. *Journal of Psychiatric Practice*, *20*, 133-137.
- Purdon, S. E., Malla, A., Labelle, A., & Lit, W. (2001). Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *26*(2), 137-149.
- R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <http://www.R-project.org/>.
- Ramachandriah, C. T., Subramaniam, N., & Tancer, M. (2009). The story of antipsychotics: Past and present. *Indian Journal of Psychiatry*, *51*(4), 324-326.
- Remschmidt, H. & Theisen, F. M. (2011) Was zu tun ist. Medikamentöse Behandlung. Schizophrenie. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 148-170.
- Renton, K. W. (2005). Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *1*(4), 629-640. doi:10.1517/17425255.1.4.629
- Riedel, M., Muller, N., Strassnig, M., Spellmann, I., Severus, E., & Moller, H. J. (2007). Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *3*(2), 219-235.
- Robertson, D. R., Waller, D. G., Renwick, A. G., & George, C. F. (1988). Age-related changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *25*(3), 297-305.
- Robinson, D., Correll, C. U., & Kane, J. M. (2010). Practical Dosing Strategies in the treatment of Schizophrenia. *CNS Spectrums*, *15*(6).
- Roessner, V., Plessen, K. J., Rothenberger, A., Ludolph, A. G., Rizzo, R., Skov, L., Strand, G., Stern, J. S., Termine, C., & Hoekstra, P. J. (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II:

- pharmacological treatment. *Springer*, 20, 173-196. doi: 10.1007/s00787-011-0163-7
- Roose, S. P. (1999). Tolerability and patient compliance. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(17), 14-18.
- Rosenheck, R. A. (2005). Open forum: effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator. *Psychiatric Services*, 56(1), 85-92.
- Rosenheck, R., Cramer, J., Xu, W., Thomas, J., Henderson, W., Frisman, L., . . . & Charney, D. (1997). A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *National English Journal of Medicine*, 337(12), 809-815. doi:10.1056/nejm199709183371202
- Roszinsky-Köcher, G. (2007). Metabolisierung von Psychopharmaka. Welchen Einfluss haben Genmutationen? *Neurotransmitter*, 18(10), 68-73.
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C. A., ... & Leucht, S. (2010). Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 123(2-3), 225-233. doi:10.1016/j.schres.2010.07.012
- Schmauss M. & Messer T. (2003). Schizophrenie -Therapeutische Möglichkeiten, "State of the Art" und "Unmet Needs". Gaebel W., Hartung H.-P.: Psyche, Schmerz und sexuelle Dysfunktion. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 15-48.
- Schmiedlin-Ren, P., Edwards, D. J., Fitzsimmons, M. E., He, K., Lown, K. S., Woster, P. M., Rahman, A., Thummel, K. E., Fisher, J. M., Hollenberg, P. F., & Watkins, P. B. (1997). Mechanisms of Enhanced Oral Availability of CYP3A4 Substrates by Grapefruit Constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 25(11), 1228-1233.
- Schmitt, A. Wobrock, T., Gruber, O., & Falkai, P., (2011). Neurobiologie der chronisch schizophrenen Erkrankugen: Progressive Enzephalopathie oder Störung der Neuroplastizität? *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 12(2), 157-161.
- Schwarz, M.J., 2017, Labormedizinische Diagnostik in der Psychiatrie; in: Möller, Laux, Kapfhammer: Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie; Band 1: Allgemeine Psychiatrie I. Springer-Verlag Berlin.
- Shapiro, D. A., Renock, S., Arrington, E., Chiodo, L. A., Liu, L. X., Sibley, D. R., Roth, B. L., Mailman, R. (2003). Aripiprazole, A Novel Atypical Antipsychotic Drug with a Unique and Robust Pharmacology. *American College of Neuropsychopharmacology*, 28(8), 1400-1411.
- Siekmeier, P. J. & vanMaanen, D. P. (2013). Development of Antipsychotic Medications with Novel Mechanisms of Action Based on Computational Modelling of Hippocampal Neuropathology. *PLOS ONE*, 8(3): e58607. doi:10.1371/journal.pone.0058607.
- Sigurdsson, H. P., Hefner, G., Ben-Omar, N., Kostlbacher, A., Wenzel-Seifert, K., Hiemke, C., & Haen, E. (2015). Steady-state serum concentrations of venlafaxine in patients with late-life depression. Impact of age, sex and BMI.

- Journal of Neural Transmission*, 122(5), 721-729. doi:10.1007/s00702-014-1317-9
- Slaviero, K. A., Clarke, S. J., & Rivory, L. P. (2003). Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*, 4(4), 224-232.
- Sotaniemi, E. A., Arranto, A. J., Pelkonen, O., & Pasanen, M. (1997). Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 61(3), 331-339. doi:10.1016/s0009-9236(97)90166-1
- Spina, E. & De Leon, J. (2007). Metabolic Drug Interactions with Newer Antipsychotics: A Comparative Review. *Basic and clinical pharmacology and toxicology*, 100(1), 4-22.
- Stip, E. & Tourjman, V. (2010). Aripiprazole in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: A Review. *Clinical Therapeutics*, 32(1), 3-20.
- Strauss, J., Carpenter, W. T., & Bartko, J. (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia. III. Speculation on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia bulletin*, 1(11), 61-69.
- Suppes, T., Datto, C., Minkwitz, M., Nordenhem, A., Walker, C., & Darko, D. (2010). Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 121(1-2), 106-115. doi:10.1016/j.jad.2009.10.007
- Tamminga, W. J., Wemer, J., Oosterhuis, B., Weiling, J., Wilffert, B., de Leij, L. F., . . . & Jonkman, J. H. (1999). CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 55(3), 177-184.
- Thummel, K. E., Kunze, K. L., & Shen, D. D. (2000). Metabolically-based drug-drug interactions: principles and mechanisms. Levy, R. H., Thummel, K. E., Trager, W. F. et al.: *Metabolic Drug Interactions*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 3-19.
- Tidemalm, D., Långström, N., Lichtenstein, P., & Runeson, B. (2008). Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. *BMJ*, 337:2205. doi:10.1136/bmj.a2205
- Tsuda, Y., Saruwatari, J., & Yasui-Furukori, N. (2014). Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open*, 4(3), e004216. doi:10.1136/bmjopen-2013-004216
- Tuomisto, L. (1994). Regulation of feeding behavior, with special reference to histamine. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 45(4), 469-477.
- Vancampfort, D., Correll, C. U., Wampers, M., Sienaert, P., Mitchell, A. J., De Herdt, A., . . . & De Hert, M. (2014). Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychological Medicine*, 44(10), 2017-2028. doi:10.1017/s0033291713002778
- Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., McEvoy, J. P., . . . & Lieberman, J. A. (2002). Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(2), 255-262.

- Wadelius, M., Darj, E., Frenne, G., & Rane, A. (1997). Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 62(4), 400-407. doi:10.1016/s0009-9236(97)90118-1
- Weiden, P. J., & Olfson, M. (1995). Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21(3), 419-429.
- Wetterling, T. (2000). Weight gain from atypical neuroleptics - an underreported adverse effect? *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 68(12), 546-556. doi:10.1055/s-2000-10037
- Wiener, H. (2008). Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Geschlechtern. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension*, 12(2), 22-25.
- Wirkstoff Aktuell Aripiprazol (2010). Eine Information der KBV im Rahmen des §73 (8) des SGB V in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 03.
- WHO (2001). The World Health Report 2001: mental health- a new understanding, new hope.
- Wood, M. D., Scott, C., Clarke, K., Westaway, J., Davies, C. H., Reavill, C., Hill, M., Rourke, C., Newson, M., Jones, D. N., Forbes, I. T., & Gribble, A. (2006). Aripiprazole and its human metabolite are partial agonists at the human dopamine D2 receptor, but the rodent metabolite displays antagonist properties. *European journal of pharmacology*, 546(1-3), 88-94.
- Wynne, H. A., Cope, L. H., Mutch, E., Rawlins, M. D., Woodhouse, K. W., & James, O. F. (1989). The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*, 9(2), 297-301.
- Yen, Y. C., Lung, F. W., & Chong, M. Y. (2004). Adverse effects of risperidone and haloperidol treatment in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28(2), 285-290. doi:10.1016/j.pnpbp.2003.10.006
- Zeneca, A. (2015). Fachinformation: Seroquel Prolong Retardtabletten.
- Zhang, L., Wang, G., Luo, J., Zhang, Q. E., Zhao, Q., Deng, Q. Y., & Ma, X. (2013). Retrospective analysis of factors associated with quetiapine dosage in the acute and subsequent six-month maintenance treatment of bipolar disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 575-580. doi:10.2147/NDT.S42473

7. Anhang

Tabelle 10a

Fixed Effects Geschlecht und Aripiprazoldosis

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	11.27428	0.78628	373.90000	14.339	<2e-16***
Messung	0.70138	0.25320	434.50000	2.770	0.00584**
Geschlecht	-0.01285	1.04797	289.80000	-0.012	0.99023

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Geschlecht und Aripiprazoldosis

	Intercept	Messung
Messung	-0.430	
Geschlecht	-0.669	0.134

Tabelle 10b

Fixed Effects Geschlecht und Aripiprazolkonzentration

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	181.157	13.231	287.100	13.691	<2e-16***
Messung	4.380	2.989	486.600	1.465	0.143
Geschlecht	-10.835	18.382	262.400	-0.589	0.556

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Geschlecht und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung
Messung	-0.219	
Geschlecht	-0.693	0.036

Tabelle 10c*Fixed Effects Geschlecht und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	56.7805	4.6454	286.9000	12.223	<2e-16***
Messung	0.5267	1.1538	532.80000	0.456	0.648
Geschlecht	0.9944	6.3838	250.8000	0.156	0.876

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.*Correlation of Fixed Effects Geschlecht und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Intercept	Messung
Messung	-0.260	
Geschlecht	-0.690	0.045

Tabelle 11a*Fixed Effects Gewicht und Aripiprazoldosis*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	12.550001	4.860973	76.630000	2.582	0.0117*
Messung	0.616252	0.542847	186.510000	1.135	0.2577
Gewicht	-0.007968	0.055884	71.140000	-0.143	0.8870

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.*Correlation of Fixed Effects Gewicht und Aripiprazoldosis*

	Intercept	Messung
Messung	-0.199	
Gewicht	-0.934	-0.064

Tabelle 11b*Fixed Effects Gewicht und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	156.4847	37.9860	262.9000	4.120	5.09e-05***
Messung	11.7650	3.4442	316.6000	3.416	0.000719***
Gewicht	0.1471	0.4492	263.8000	0.327	0.743581

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Gewicht und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung
Messung	-0.038	
Gewicht	-0.968	-0.021

Tabelle 11c*Fixed Effects Gewicht und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	5.455e+01	1.317e+01	2.587e+02	4.142	4.66e-05***
Messung	2.509e+00	1.450e+00	4.217e+02	1.731	0.0842
Gewicht	-5.576e-04	1.558e-01	2.582e+02	-0.004	0.9971

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Gewicht und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung
Messung	-0.055	
Gewicht	-0.966	-0.030

Tabelle 12a*Fixed Effects Alter und Aripiprazoldosis*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	16.24449	1.45211	317.50000	11.187	<2e-16***
Messung	0.65247	0.24657	411.00000	2.646	0.008455**
<i>Alter</i>	-0.11927	0.03198	280.30000	-3.729	0.000232***

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Alter und Aripiprazoldosis

	Intercept	Messung
Messung	-0.237	
<i>Alter</i>	-0.919	0.055

Tabelle 12b*Fixed Effects Alter und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	251.9320	25.2217	268.0000	9.989	<2e-16***
Messung	4.6137	2.9781	497.1000	1.549	0.12197
<i>Alter</i>	-1.8486	0.5688	255.30000	-3.250	0.00131**

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Alter und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung
Messung	-0.099	
<i>Alter</i>	-0.929	-0.005

Tabelle 12c*Fixed Effects Alter und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	75.9401	8.8813	259.2000	8.551	1.11e-15***
Messung	0.5513	1.1501	539.2000	0.479	0.6319
<i>Alter</i>	-0.4508	0.1991	242.7000	-2.264	0.0244*

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.*Correlation of Fixed Effects Alter und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Intercept	Messung
Messung	-0.120	
<i>Alter</i>	-0.927	-0.001

Tabelle 13a*Fixed Effects Anzahl Klinikaufenthalte und Aripiprazoldosis*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	10.4595	0.8036	384.5000	13.016	<2e-16***
Messung	0.7937	0.2644	412.0000	3.002	0.00284**
Klinikaufenthalte	0.1856	0.1356	308.4000	1.369	0.17214

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.*Correlation of Fixed Effects Klinikaufenthalte und Aripiprazoldosis*

	Intercept	Messung
Messung	-0.336	
Klinikaufenthalte	-0.676	-0.010

Tabelle 13b*Fixed Effects Anzahl Klinikaufenthalte und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	162.283	13.281	309.100	12.219	<2e-16***
Messung	5.014	3.122	481.400	1.606	0.109
Klinikaufenthalte	3.628	2.358	302.300	1.539	0.125

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.*Correlation of Fixed Effects Klinikaufenthalte und Aripiprazolkonzentration*

	Intercept	Messung
Messung	-0.191	
Klinikaufenthalte	-0.692	-0.013

Tabelle 13c*Fixed Effects Anzahl Klinikaufenthalte und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	54.1049	4.7105	314.5000	11.486	<2e-16***
Messung	0.6656	1.2035	525.1000	0.553	0.580
Klinikaufenthalte	0.8195	0.8334	299.5000	0.983	0.326

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.*Correlation of Fixed Effects Klinikaufenthalte und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Intercept	Messung
Messung	-0.222	
Klinikaufenthalte	-0.693	-0.014

Tabelle 14a*Fixed Effects Familienanamnese und Aripiprazoldosis*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	12.4415	0.8924	324.0000	13.942	<2e-16***
Messung	0.6878	0.2507	409.9000	2.744	0.00635**
<i>Familienanamnese</i>	-1.8891	1.0682	256.9000	-1.769	0.07815

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Familienanamnese und Aripiprazoldosis

	Intercept	Messung
Messung	-0.340	
<i>Familienanamnese</i>	-0.754	0.044

Tabelle 14b*Fixed Effects Familienanamnese und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	178.121	15.719	271.300	11.332	<2e-16***
Messung	4.757	2.998	477.000	1.586	0.113
<i>Familienanamnese</i>	-3.203	19.380	253.800	-0.165	0.869

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Familienanamnese und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung
Messung	-0.187	
<i>Familienanamnese</i>	-0.788	0.029

Tabelle 14c*Fixed Effects Familienanamnese und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	63.4581	5.4503	271.4000	11.643	<2e-16***
Messung	0.5514	1.1584	525.2000	0.476	0.634
<i>Familienanamnese</i>	-9.6199	6.6967	244.3000	-1.437	0.152

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Familienanamnese und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung
Messung	-0.222	
<i>Familienanamnese</i>	-0.781	0.032

Tabelle 15a

Fixed Effects Pulsfrequenz, Systolischer Blutdruck, Diastolischer Blutdruck, Gewicht und Aripiprazoldosis

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	4.67084	5.25731	325.60000	0.888	0.37496
Messung	0.92542	0.28360	359.80000	3.263	0.00121**
Pulsfrequenz	0.09623	0.03367	384.80000	2.858	0.00450**
Systolischer Blutdruck	-0.01740	0.04294	416.70000	-0.405	0.68549
Diastolischer Blutdruck	-0.02142	0.06189	411.80000	-0.346	0.72947
Gewicht	0.02802	0.02870	275.30000	0.977	0.32965

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Pulsfrequenz, Systolischer Blutdruck, Diastolischer Blutdruck, Gewicht und Aripiprazoldosis

	Intercept	Messung	Pulsfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Messung	-0.033				
Pulsfrequenz	-0.486	-0.001			
Systolischer Blutdruck	-0.584	-0.019	0.319		
Diastolischer Blutdruck	-0.102	0.019	-0.410	-0.541	
Gewicht	-0.044	-0.047	-0.019	-0.266	-0.120

Tabelle 15b

Fixed Effects Pulsfrequenz, Systolischer Blutdruck, Diastolischer Blutdruck, Gewicht und Aripiprazolkonzentration

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	25.13262	75.11900	428.00000	0.335	0.738113
Messung	13.07832	3.48674	320.10000	3.751	0.000209***
Pulsfrequenz	1.99865	0.45459	433.00000	4.397	1.39e-05***
Systolischer Blutdruck	0.02957	0.56496	430.60000	0.052	0.958275
Diastolischer Blutdruck	-0.66438	0.81454	432.00000	-0.816	0.415148
Gewicht	0.26340	0.45965	285.00000	0.573	0.567062

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Pulsfrequenz, Systolischer Blutdruck, Diastolischer Blutdruck, Gewicht und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung	Pulsfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Messung	-0.071				
Pulsfrequenz	-0.479	0.066			
Systolischer Blutdruck	-0.521	0.056	0.277		
Diastolischer Blutdruck	-0.128	-0.034	-0.362	-0.543	
Gewicht	-0.254	-0.035	0.018	-0.209	-0.066

Tabelle 15c

Fixed Effects Pulsfrequenz, Systolischer Blutdruck, Diastolischer Blutdruck, Gewicht und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	23.46176	28.77203	391.80000	0.815	0.415318
Messung	2.85966	1.46392	420.70000	1.953	0.051431
Pulsfrequenz	0.69126	0.17861	424.70000	3.870	0.000126***
Systolischer Blutdruck	-0.01280	0.22333	431.80000	-0.057	0.954329
Diastolischer Blutdruck	-0.40560	0.32141	430.50000	-1.262	0.207519
Gewicht	0.07125	0.16357	279.90000	0.436	0.663470

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Pulsfrequenz, Systolischer Blutdruck, Diastolischer Blutdruck, Gewicht und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung	Pulsfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Messung	-0.055				
Pulsfrequenz	-0.488	0.039			
Systolischer Blutdruck	-0.553	0.022	0.299		
Diastolischer Blutdruck	-0.124	-0.010	-0.382	-0.535	
Gewicht	-0.156	-0.039	0.006	-0.240	-0.085

Tabelle 16a*Fixed Effects Stoffwechselcluster und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	201.79	17.49	89.44	11.537	<24e-16***
Chol	-2586.10	1601.05	98.26	-1.615	0.109
Tg	822.15	503.89	98.25	1.632	0.106
HDLC	1141.76	503.89	98.22	1.626	0.107
LDLC	2221.40	1393.06	98.21	1.595	0.114
Glucose	-22.02	18.63	98.70	-1.182	0.240
Harnsäure	22.20	17.75	95.63	1.251	0.214

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Stoffwechselcluster und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Chol	Tg	HDLC	LDLC	Glucose
Chol	-0.461					
Tg	0.461	-0.999				
HDLC	0.460	-1.000	0.999			
LDLC	0.461	-1.000	0.999	1.000		
Glucose	0.009	0.083	-0.100	-0.087	-0.085	
Harnsäure	0.023	-0.049	0.042	0.056	0.050	-0.081

Tabelle 16b*Fixed Effects Stoffwechselcluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	72.812	16.618	18.573	4.382	0.000337***
Chol	583.518	2016.805	12.254	0.289	0.777167
Tg	-203.901	637.836	12.750	-0.320	0.754392
HDLC	-279.938	885.717	12.505	-0.316	0.757172
LDLC	-503.555	1754.376	12.306	-0.287	0.778867
Glucose	-10.461	17.887	18.074	-0.585	0.565891
Harnsäure	8.702	16.911	18.984	0.515	0.612777

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Stoffwechselcluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Chol	Tg	HDLC	LDLC	Glucose
Chol	-0.524					
Tg	0.526	-1.000				
HDLC	0.522	-1.000	1.000			
LDLC	0.525	-1.000	0.999	1.000		
Glucose	-0.049	0.097	-0.109	-0.098	-0.097	
Harnsäure	-0.142	0.247	-0.248	-0.241	-0.246	-0.161

Tabelle 17a*Fixed Effects Zellencluster und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	171.37253	8.90748	253.30000	19.239	<2e-16***
Leukozyten	11.87614	6.77711	624.00000	1.752	0.0802
Erythrozyten	-0.09154	13.03116	521.80000	-0.007	0.9944
Thrombozyten	7.88255	7.48382	529.60000	1.053	0.2927
Hk	7.88255	7.48382	580.100000	-0.136	0.8919

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Zellencluster und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Leukozyten	Erythrozyten	Thrombozyten
Leukozyten	-0.002			
Erythrozyten	-0.009	-0.075		
Thrombozyten	0.033	-0.237	-0.165	
Hk	0.000	-0.101	-0.839	0.193

Tabelle 17b*Fixed Effects Zellencluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	61.181	4.397	24.620	13.916	3.63e-13***
Leukozyten	2.372	4.877	62.880	0.486	0.628
Erythrozyten	2.744	8.866	83.880	0.310	0.758
Thrombozyten	-2.001	4.371	68.080	-0.458	0.649
Hk	6.622	8.849	57.500	0.748	0.457

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Zellencluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Leukozyten	Erythrozyten	Thrombozyten
Leukozyten	-0.127			
Erythrozyten	-0.009	-0.009		
Thrombozyten	0.020	-0.232	-0.209	
Hk	-0.007	-0.102	-0.848	0.244

Tabelle 18a*Fixed Effects Gerinnungscluster und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	167.06	18.29	68.20	9.134	1.89e-13***
Thrombo	15.06	16.16	85.89	0.932	0.353988
Quick	64.66	18.19	45.47	3.555	0.000896***

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Gerinnungscluster und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Thrombo
Thrombo	0.004	
Quick	-0.134	-0.162

Tabelle 18b*Fixed Effects Gerinnungscluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	65.90	12.85	16.00	5.128	0.000101***
Thrombo	17.96	13.89	16.00	1.293	0.214309
Quick	-13.72	13.20	16.00	-1.039	0.314132

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Gerinnungscluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Thrombo
Thrombo	0.121	
Quick	-0.201	-0.553

Tabelle 19a*Fixed Effects Entzündungscluster und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	169.267	8.777	231.900	19.286	<2e-16***
Leukozyten	19.739	7.257	482.500	2.720	0.00677**
Hk	-3.008	7.415	465.300	-0.406	0.68511
CRP	11.787	6.555	477.900	1.798	0.07276

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Entzündungscluster und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Leukozyten	Hk
Leukozyten	0.001		
Hk	0.004	-0.350	
CRP	-0.015	-0.188	0.147

Tabelle 19b*Fixed Effects Entzündungscluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	63.144	5.591	28.090	11.294	5.89e-12***
Leukozyten	2.608	6.178	50.820	0.422	0.675
Hk	8.013	5.579	54.260	1.436	0.157
CRP	-5.210	4.804	90.610	-1.084	0.281

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Entzündungscluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Leukozyten	Hk
Leukozyten	-0.111		
Hk	-0.005	-0.273	
CRP	-0.030	-0.198	0.029

Tabelle 20a*Fixed Effects Lebercluster und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	108.2794	14.4713	20.0820	7.482	3.14e-07***
ALT	4.1437	31.2396	20.0890	0.133	0.896
AST	-12.9843	27.2590	20.0680	-0.476	0.639
GLDH	-49.3816	51.9910	20.5680	-0.950	0.353
GGT	-0.2775	22.8693	20.2870	-0.012	0.990
AP	-2.4025	24.5806	20.4220	-0.098	0.923
Bilirubin	-10.2208	16.9435	20.7770	-0.603	0.553

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Lebercluster und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	ALT	AST	GLDH	GGT	AP
ALT	-0.488					
AST	-0.014	-0.515				
GLDH	0.499	-0.717	0.110			
GGT	-0.178	0.243	-0.237	-0.617		
AP	-0.137	0.140	0.145	-0.155	-0.277	
Bilirubin	0.346	-0.090	-0.274	0.198	0.002	0.083

Tabelle 20b*Fixed Effects Lebercluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	17.6115	1.5555	0.9999	11.322	0.0561
AST	66.7751	3.9327	1.0000	16.979	0.0374*
GGT	53.5137	3.8834	1.0000	13.780	0.0461*
AP	-106.6697	6.0612	1.0000	-17.599	0.0361
Bilirubin	-15.2401	1.9458	0.9997	-7.832	0.0809
GLDH	-29.1471	3.5445	1.0000	-8.223	0.0770

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Lebercluster und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Intercept	AST	GGT	AP	Bilirubin
AST	-0.717				
GGT	-0.557	0.427			
AP	0.363	-0.134	-0.912		
Bilirubin	0.491	-0.852	-0.052	-0.306	
GLDH	0.623	-0.864	-0.525	0.177	0.852

Tabelle 21a*Bivariate Analyse der einzelnen Laborparametern und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate Std.	Error	df	t-value	Pr(> t)	r
Intercept	166.78	18.32	68.84	9.104	1.97e-13***	
Quick	68.35	17.86	44.13	3.828	0.000404***	-0.134
Intercept	171.139	8.840	257.600	19.359	<2e-16***	
Leuko	13.084	6.251	625.500	2.093	0.0368*	0.001
Intercept	170.938	8.917	257.300	19.171	<2e-16***	
Ery	2.891	6.776	583.800	0.427	0.67	-0.015
Intercept	170.875	8.910	257.000	19.179	<2e-16***	
Hb	5.826	6.800	603.500	0.857	0.392	-0.017
Intercept	170.955	8.920	257.000	19.165	<2e-16***	
Hk	1.596	6.601	614.600	0.242	0.809	-0.016
Intercept	171.334	8.953	255.900	19.137	<2e-16***	
Thrombo	11.211	7.152	525.000	1.567	0.118	0.033
Intercept	171.274	8.868	258.200	19.314	<2e-16***	
ALT	5.269	5.720	606.500	0.921	0.357	0.008
Intercept	178.209	12.186	159.960	14.625	<2e-16***	
AP	5.921	8.399	249.800	0.705	0.481	0.013
Intercept	171.209	8.886	258.200	19.266	<2e-16***	
AST	2.984	6.422	609.300	0.465	0.642	0.008
Intercept	181.946	12.712	150.500	14.313	<2e-16***	
Bilirubin	-5.008	8.010	287.450	-0.625	0.532	-0.001
Intercept	201.343	14.658	121.350	13.736	<2e-16***	
Glucose	-6.883	12.685	151.460	-0.543	0.588	-0.001
Intercept	186.8075	13.3441	111.8600	13.999	<2e-16***	
Calcium	-0.5845	10.4332	173.3300	-0.056	0.955	-0.001
Intercept	182.40	12.97	112.34	14.059	<2e-16***	
Cholesterin	-26.63	12.28	131.90	-2.169	0.0319*	-0.029
Intercept	169.211	8.869	236.400	19.079	<2e-16***	
CRP	14.232	6.442	479.700	2.209	0.0276*	-0.016

Intercept	199.16	19.49	63.16	10.218	<2e-16***	
Eisen	13.34	19.11	66.08	0.698	0.488	0.008
Intercept	184.25	19.77	57.49	9.321	4.27e-13***	
Eiweiss	18.79	19.33	66.40	0.972	0.334	-0.049
Intercept	192.25	18.54	67.12	10.368	1.33e-15***	
Ferritin	24.47	18.71	54.62	1.308	0.196	0.005
Intercept	123.508	11.815	74.520	10.454	2.22e-16***	
GLDH	-8.235	10.574	83.750	-0.779	0.438	-0.064
Intercept	182.940	13.722	106.740	13.332	<2e-16***	
HDLC	-2.333	13.263	117.640	-0.176	0.861	-0.031
Intercept	177.20	11.93	144.78	14.858	<2e-16***	
Harnsäure	43.64	10.22	256.09	4.272	2.73e-05***	0.041
Intercept	171.202	8.894	259.200	19.248	<2e-16***	
Kalium	-2.891	5.882	627.700	-0.492	0.623	0.018
Intercept	170.627	8.818	256.300	19.350	<2e-16***	
Kreatinin	20.627	6.460	532.700	3.193	0.00149**	-0.019
Intercept	219.901	22.946	70.970	9.584	1.98e-14***	
LDH	-6.724	14.775	119.470	-0.455	0.65	0.083
Intercept	184.03	13.63	106.51	13.506	<2e-16***	
LDLC	-27.62	12.74	124.54	-2.167	0.0321*	-0.011
Intercept	172.127	8.811	258.400	19.535	<2e-16***	
Natrium	17.186	5.753	628.800	2.987	0.00292**	0.030
Intercept	179.594	14.296	102.850	12.563	<2e-16***	
TSH	-8.584	13.569	116.120	-0.633	0.528	-0.015
Intercept	181.885	13.143	111.950	13.839	<2e-16***	
Tg	-5.609	12.612	129.040	-0.445	0.657	-0.017
Intercept	171.19524	8.88023	258.80000	19.278	<2e-16***	
GGT	0.06756	5.73768	619.10000	0.012	0.991	-0.014

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Tabelle 21b

Bivariate Analyse der einzelnen Laborparametern und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Estimate Std.	Error	df	t-value	Pr(> t)	r
Intercept	63.892	13.008	17.003	4.912	0.000132***	
Quick	-4.272	11.210	17.003	-0.381	0.707841	-0.162
Intercept	61.190	4.160	132.980	14.708	<2e-16***	
Leuko	4.269	4.548	132.980	0.939	0.35	-0.140
Intercept	61.521	4.347	26.800	14.151	5.95e-14***	
Ery	8.748	4.596	101.690	1.903	0.0598	-0.052
Intercept	61.624	4.390	32.450	14.036	2.44e-15***	
Hb	8.420	4.702	76.890	1.791	0.0773	-0.044
Intercept	61.521	4.373	33.860	14.068	1.11e-15***	
Hk	9.612	4.561	83.750	2.107	0.0381*	-0.049
Intercept	61.935	4.330	14.130	14.304	8.42e-10***	
Thrombo	-1.958	4.140	52.930	-0.473	0.638	-0.012
Intercept	62.793	4.441	23.890	14.139	4.23e-13***	
ALT	7.672	6.113	100.580	1.255	0.212	0.074
Intercept	58.290	6.126	52.000	9.516	5.61e-13***	
AP	2.516	9.816	52.000	0.256	0.799	0.071
Intercept	62.341	4.331	15.930	14.395	1.51e-10***	
AST	1.042	5.314	119.690	0.196	0.845	0.061
Intercept	65.318	6.353	64.010	10.282	3.55e-15***	
Bilirubin	2.305	4.412	64.010	0.522	0.603	-0.167
Intercept	73.29	10.41	31.41	7.038	6.19e-08***	
Glucose	-10.69	11.44	27.30	-0.934	0.358	0.111
Intercept	71.192	8.464	44.000	8.411	1.04e-10***	
Calcium	0.194	11.413	44.000	0.017	0.987	0.188
Intercept	72.37	11.74	26.02	6.166	1.6e-06***	
Cholesterin	-12.90	12.09	28.47	-1.067	0.295	0.191
Intercept	64.226	5.535	21.500	11.604	1e-10***	
CRP	-4.797	4.713	90.580	-1.018	0.312	-0.049

Intercept	64.93	15.24	14.00	4.262	0.00079***	
Eiweiss	-12.63	15.26	14.00	-0.828	0.42166	-0.024
Intercept	54.05	10.63	12.75	5.087	0.000222***	
GLDH	-15.59	19.13	18.33	-0.815	0.425569	0.098
Intercept	75.13	11.41	24.66	6.587	7.17e-07***	
HDLC	-14.20	12.95	27.37	-1.097	0.282	-0.041
Intercept	67.746	7.089	9.760	9.556	2.88e-06***	
Harnsäure	14.281	7.138	31.790	2.001	0.054	0.027
Intercept	62.30919	4.34893	16.64000	14.327	8.7e-11***	
Kalium	0.08339	4.41050	83.07000	0.019	0.985	0.003
Intercept	62.3286	4.3583	17.2700	14.301	5.26e-11***	
Kreatinin	-0.3496	4.1924	63.1100	-0.083	0.934	-0.043
Intercept	57.942	9.060	24.001	6.395	1.3e-06***	
LDH	1.778	6.602	24.001	0.269	0.79	-0.148
Intercept	73.301	11.837	25.478	6.193	1.64e-06***	
LDLC	-8.821	12.564	29.664	-0.702	0.488	0.17
Intercept	-267.469	227.060	52.610	-1.178	0.244	
Natrium	2.345	1.620	51.210	1.447	0.154	-1.000
Intercept	77.864	13.511	23.995	5.763	6.13e-06***	
TSH	-5.655	6.499	23.995	-0.870	0.393	-0.159
Intercept	74.211	11.818	22.474	6.279	2.32e-06***	
Tg	-1.666	12.621	26.772	-0.132	0.896	0.208
Intercept	62.233	4.342	17.860	14.33	3.1e-11***	
GGT	-4.652	6.555	51.150	-0.71	0.481	0.025

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Tabelle 22a*Fixed Effects Tabakkonsum und Aripiprazoldosis*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	10.6740	0.7216	387.40000	14.792	<2e-16***
Messung	0.7437	0.2518	422.6000	2.953	0.00332**
<i>Tabakkonsum</i>	1.5386	1.0796	300.0000	1.425	0.15513

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Tabakkonsum und Aripiprazoldosis

	Intercept	Messung
Messung	-0.442	
<i>Tabakkonsum</i>	-0.589	0.116

Tabelle 22b*Fixed Effects Tabakkonsum und Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	182.321	12.166	291.700	14.986	<2e-16***
Messung	4.375	2.992	484.700	1.462	0.144
<i>Tabakkonsum</i>	-17.825	18.864	267.200	-0.945	0.346

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Tabakkonsum und Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung
Messung	-0.243	
<i>Tabakkonsum</i>	-0.619	0.050

Tabelle 22c*Fixed Effects Tabakkonsum und Dehydro-Aripiprazolkonzentration*

	Estimate	Std. Error	df	t-value	Pr(> t)
Intercept	59.6437	4.2521	295.2000	14.027	<2e-16***
Messung	0.5024	1.1500	529.5000	0.437	0.662
<i>Tabakkonsum</i>	-6.6876	6.5439	257.9000	-1.022	0.308

Anmerkung. ***p < .001, **p < .01, *p < .05.

Correlation of Fixed Effects Tabakkonsum und Dehydro-Aripiprazolkonzentration

	Intercept	Messung
Messung	-0.286	
<i>Tabakkonsum</i>	-0.614	0.060

9. Eidesstattliche Versicherung

Mareike Konrad (geb. Baumeister), Doktorandin

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Therapeutisches Drug-Monitoring von Aripiprazol und dessen aktiven Metaboliten
Dehydro-Aripiprazol –

Eine Betrachtung von demographischen, klinischen und laborparametrischen
Aspekten unter naturalistischer Anwendung.

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 15.04.2019

**Mareike Konrad
Doktorandin**