

AUS DEM INSTITUT FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN DES KLINIKUMS DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Teupser

Therapeutisches Drug-Monitoring von Quetiapin –
demographische, klinische und labormedizinische Aspekte unter naturalistischer
Anwendung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Katharina Andrea Oellerer (geb. Konopka)

aus

Straubing

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. med. Markus J. Schwarz
Mitberichterstatter	Priv.- Doz. Dr. Daniela Krause
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter	Dr. med. Richard Musil, Dr. Gregor Schütze
Dekan	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung	17.05.2019

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis.....	9
Abbildungsverzeichnis	10
0. Zusammenfassung.....	12
1. Einleitung	15
1.1 Schizophrenie.....	15
1.2 Pharmakotherapie	16
1.3 Quetiapin	18
1.4 Quetiapin Prolong.....	18
1.5 Indikation	19
1.6 Dosis	20
1.7 Pharmakokinetik.....	21
1.7.1 Definition	21
1.7.2 Cytochrom P450-System	22
1.7.3 Rauchen.....	23
1.7.4 Geschlecht	24
1.7.5 Alter.....	24
1.7.6 Interaktion mit Komedikation	25
1.8 Pharmakodynamik.....	25
1.9 N-Desalkylquetiapin	27
1.10 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	28
1.11 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	32
1.12 Klinische und laborchemische Parameter in Zusammenhang mit Quetiapin und N-Desalkylquetiapin	35
1.12.1 Gewichtszunahme.....	40

1.12.2	Stoffwechselfparameter (Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, Glukose, HbA1c und Harnsäure)	41
1.12.3	Zelluläre Parameter (Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit, Thrombozyten)	43
1.12.4	Gerinnungsparameter (Thrombozyten und Quick)	44
1.12.5	Entzündungsparameter (Leukozyten, Hämatokrit, C-reaktives Protein).	44
1.12.6	Leberparameter (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyl-Transferase, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Glutamatdehydro- genase)	45
1.12.7	Weitere Parameter (TSH und Kreatinin)	45
2.	Fragestellung	46
3.	Patienten und Methoden	49
3.1	Studiendesign.....	49
3.2	Einschlusskriterien	49
3.3	Ausschlusskriterien	50
3.4	Patientendokumentation.....	51
3.5	Studienablauf	51
3.6	Laboranalysen.....	52
3.7	Erhebung der Laborparameter	54
3.7.1	Chemikalien und Reagenzien	54
3.7.2	Eichproben, Qualitätskontrolle, interne Standards	54
3.7.3	Aufbereitung der Proben	55
3.7.4	HPLC Konditionen.....	55
3.7.5	Bedingungen der Massenspektrometrie.....	56
3.8	Datenauswertung und statistische Analysen	56
4.	Ergebnisse	58
4.1	Studienteilnehmer	58
4.2	Geschlecht	60

4.3 Rauchen	60
4.4 Gewicht	61
4.5 Alter	61
4.6 Anzahl stationärer Aufenthalte	62
4.7 Familienanamnese	63
4.8 Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck	63
4.9 Clusteranalysen der Laborparameter	64
4.9.1 Metabolische Parameter	64
4.9.1 Zelluläre Parameter.....	65
4.9.2 Gerinnungsparameter	66
4.9.3 Entzündungsparameter	66
4.9.4 Leberparameter.....	68
4.10 Bivariate Analysen der einzelnen Laborparameter	69
4.10.1 Quetiapinkonzentration und einzelne Laborparameter.....	69
4.10.2 N-Desalkylquetiapinkonzentration und einzelne Laborparameter	72
4.11 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse	76
4.11.1 Demographische Variablen	76
4.11.2 Klinische Variablen.....	76
4.11.3 Clusteranalysen der Laborparameter	77
4.11.4 Bivariate Analysen der einzelnen Laborparameter.....	77
5. Diskussion	78
5.1 Demographische Variablen	78
5.1.1 Geschlecht	78
5.1.2 Rauchen.....	79
5.1.3 Gewicht	80
5.1.4 Alter.....	81
5.1.5 Anzahl der Aufenthalte	83
5.1.6 Familienanamnese	84

5.2 Klinische Variablen.....	84
5.3 Clusteranalysen der Laborparameter.....	86
5.4 Bivariate Analysen der einzelnen Laborparameter.....	87
5.5 Limitierungen der Studie	88
5.6 Ausblick.....	89
6. Literatur	90
7. Anhang	104
Abbildung 1: Zusammenhang Rauchen und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis.....	104
Abbildung 2: Zusammenhang Geschlecht und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis.....	104
Abbildung 3: Zusammenhang Gewicht und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis.....	105
Abbildung 4: Zusammenhang Alter und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis.....	106
Abbildung 5: Zusammenhang Anzahl der Aufenthalte und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis.....	106
Abbildung 6: Zusammenhang Familienanamnese und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis.....	109
Abbildung 7: Zusammenhang Herzfrequenz und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis.....	109
Abbildung 8: Zusammenhang systolischer Blutdruck und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis.....	110
Abbildung 9: Zusammenhang diastolischer Blutdruck und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis.....	110
Abbildung 10: Clusteranalyse Stoffwechsel.....	111
Abbildung 11: Clusteranalyse Zelle.....	111
Abbildung 12: Clusteranalyse Gerinnung.....	112
Abbildung 13: Clusteranalyse Entzündung	112

Abbildung 14: Clusteranalyse Leber	113
Abbildung 15: Bivariate Analyse von Quetiapin und Laborparameter	113
Abbildung 16: Bivariate Analyse von N-Desalkyquetiapin und Laborparameter	116
8. Danksagung und Lebenslauf.....	119
8.1 Danksagung	119
8.2 Lebenslauf.....	120
9. Eidesstattliche Versicherung	121

Abkürzungsverzeichnis

ALA	Alanin-Aminotransferase
AP	Atypisches Antipsychotikum
AUC	area under the curve
AST	Aspartat-Aminotransferase
CRP	C-reaktives Protein
EPS	Extrapyramidalmotorische Störungen
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL-Cholesterin	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
HDL-Cholesterin	High Density Lipoprotein-Cholesterin
Hk	Hämatokrit
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 2016
TDM	Therapeutisches Drugmonitoring
Tg	Triglyceride
TP	Typisches Antipsychotikum
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Rezeptorbindungsprofil von Quetiapin</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 2: Nebenwirkungsprofil von Quetiapin</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 3: TDM Indikationen bei psychiatrischen oder neurologischen Patienten</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 4: Ausgewählte Laborparameter mit beispielhafter Darstellung ihrer physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 5: Patienten-Charakteristika.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 6: T-Wert, Fehler und P-Wert der Analyse von Quetiapinkonzentration und einzelnen Laborparametern.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 7: T-Wert, Fehler und P-Wert der Analyse von N-Desalkylquetiapinkonzentration und einzelnen Laborparametern</i>	<i>72</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Strukturformel von Quetiapin	18
<i>Abbildung 2:</i> LADME Modell.....	22
<i>Abbildung 3</i> Ablauf, wie es aus der verordneten Dosis unter Einfluss der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu Wirkstoffeffekten kommt. Variablen wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Krankheiten, Schwangerschaften wirken auf die Pharmakokinetik bestehend aus Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion. Die Pharmakodynamik wird hingegen von der Neurogenetik, Reifezustand des Gehirns und dem pharmakodynamischen, sowie pharmakokinetischen Genotyp gesteuert.....	23
<i>Abbildung 4:</i> Fragestellungen und Ablauf des TDM in der Pharmakotherapie	33
<i>Abbildung 5:</i> Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der Quetiapin- und der Thrombozytenkonzentration	65
<i>Abbildung 6:</i> Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der Quetiapin- und der CRP-Konzentration.....	66
<i>Abbildung 7:</i> Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der N-Desalkylquetiapin- und der Leukozytenkonzentration	67
<i>Abbildung 8:</i> Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der N-Desalkylquetiapin- und der Hämatokritkonzentration	67
<i>Abbildung 9:</i> Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der N-Desalkylquetiapin- und der CRP-Konzentration	68
<i>Abbildung 10:</i> Ergebnisse der Analyse von Quetiapinkonzentration und ALT_GPT.	70
<i>Abbildung 11:</i> Ergebnisse der Analyse von Quetiapin und AST_GOT	70
<i>Abbildung 12:</i> Ergebnisse der Analyse von Quetiapin und CRP	71
<i>Abbildung 13:</i> Ergebnisse der Analyse von Quetiapin und HDLC	71
<i>Abbildung 14:</i> Ergebnisse der Analyse von Quetiapin und Harnsäure	71
<i>Abbildung 15:</i> Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapinkonzentration und Leukozyten	73
<i>Abbildung 16:</i> Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Erythrozyten .	73
<i>Abbildung 17:</i> Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Hämatokrit	74
<i>Abbildung 18:</i> Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und aP	74
<i>Abbildung 19:</i> Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Bilirubin.....	74

Abbildung 20: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Glucose 75
Abbildung 21: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Calcium..... 75
Abbildung 22: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und CRP 75

0. Zusammenfassung

Schizophrenie zählt zu den psychiatrischen Erkrankungen, die mit hoher Sterblichkeit, verringerter Lebenserwartung sowie einer erhöhten Arbeitslosenquote einhergehen. Eine kausale Therapie ist bislang nicht möglich. Durch moderne antipsychotische Arzneimittel kann jedoch eine Besserung der Symptomatik erzielt werden. Bei der antipsychotischen Therapie stehen Reduktion der Rückfallhäufigkeit, Verkürzung der Akutphasendauer sowie geringe medikamentöse somatische Nebenwirkungen im Fokus. Der Therapieschwerpunkt liegt zunächst auf der Optimierung der Medikation bezüglich Wirkstoff und Dosis. Da fehlende Krankheitseinsicht ein integraler Bestandteil der klinischen Symptomatik ist und gleichzeitig unter Therapie mit Antipsychotika häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, die zu einer ausgeprägten Beeinträchtigung des Wohlbefindens führen können, ist die Adhärenz relativ gering. Bis zu 60% der Patienten mit Schizophrenie nehmen die verordneten Medikamente unregelmäßig ein, oder verweigern die Einnahme komplett. Dies ist ein klinisch bedeutender Faktor für fehlendes Ansprechen auf die Medikation, sowie auf ein gesteigertes Rückfallrisiko. Eines der zur Behandlung der Schizophrenie häufig verwendeten Antipsychotika ist Quetiapin. Unter Quetiapin kommt es zwar relativ selten zu Störungen der Extrapiramidalmotorik, jedoch treten häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, die den Lipid- und Glukose-Stoffwechsel, die Bildung der roten und weißen Blutzellen, sowie die Leberfunktion betreffen.

Die vorliegende Arbeit wurde konzipiert, Veränderungen klinischer und labormedizinischer Variablen in Zusammenhang mit der Wirkstoffkonzentration des Quetiapin zu untersuchen. Da in bisherigen Untersuchungen der pharmakodynamisch aktive Metabolit von Quetiapin, N-Desalkylquetiapin, kaum berücksichtigt wurde, lag auf diesem ein besonderes Augenmerk. Im Zuge der vorliegenden naturalistischen, retrospektiven Studie wurden von Mai 2013 bis Juli 2015 Wirkstoffkonzentrationen im Blut von Probanden bestimmt, die im Rahmen des pharmakotherapiebegleitenden Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) gewonnen wurden. Anschließend wurden die Blutkonzentrationen von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin mithilfe einer hochspezifischen Tandem- Massenspektrometrie quantifiziert.

Die insgesamt 1.276 Blutproben stammten von 665 Probanden, die an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität stationär behandelt wurden. Außer den Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentrationen wurden noch demographische und klinische Angaben aus der Krankenakte sowie weitere klinisch-chemische, hämatologische und hämostaseologische Laborparameter erhoben. Auf dieser Datengrundlage wurden Korrelationen zwischen verschiedenen Variablen berechnet sowie einige Laborparameter zu Clustern zusammengefasst und ebenfalls auf mögliche Korrelationen überprüft.

Bei der Analyse einzelner Laborparameter zeigt sich folgendes Bild: Eine höhere der Quetiapinkonzentration geht mit einem Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, CRP, Harnsäure und Triglyzeriden, sowie mit einem geringeren Quick-Wert und einer verminderten HDL-Cholesterinkonzentration einher. Höhere N-Desalkylquetiapinkonzentrationen sind mit erhöhten Werten der alkalischen Phosphatase, Glucose, Calcium, CRP, HDL-Cholesterin sowie Kreatinin assoziiert; gleichzeitig sind die Anzahl der Leukozyten, Erythrozyten, der Hämatokrit und Bilirubinkonzentration umso niedriger, je höher die N-Desalkylquetiapinkonzentration ist. Bei dem Cluster „Entzündungsparameter“ zeigen sich folgende statistisch signifikante Ergebnisse: das CRP steigt mit einer höheren Quetiapinkonzentration. Je höher die N-Desalkylquetiapinkonzentration, desto niedriger sind die Werte der Leukozyten, des Hämatokrit und desto höher ist die CRP-Konzentration. Eine höhere Quetiapinkonzentration führt gemäß Clusteranalyse zu einer niedrigeren Thrombozytenanzahl. Männer erhalten durchschnittlich eine höhere Quetiapindosis als Frauen, zeigen jedoch eine niedrigere N-Desalkylquetiapinkonzentration im Blut. Eine höhere Quetiapinkonzentration korreliert mit einer Gewichtszunahme der Patienten. Weiterhin zeigt sich ein Anstieg der Herzfrequenz, je höher die Quetiapin- bzw. N-Desalkylquetiapinkonzentration war.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf einen deutlichen Zusammenhang der Konzentrationen von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin mit Veränderungen labormedizinischer Parameter hin, welche insbesondere den Lipidstoffwechsel, die Leberparameter, sowie die Zellen des peripheren Blutes repräsentieren. Damit könnten Ergebnisse aus TDM-Untersuchungen frühzeitig auf das Auftreten pharmakologisch bedingter, also dosis- bzw. konzentrationsabhängiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen hinweisen. Die hier dargestellten Ergebnisse

spiegeln die klinische Realität wider, sind durch das naturalistische Studiendesign in ihrer Aussagekraft jedoch limitiert. Das Design dieser Studie bildet die – aufgrund der hohen Fallzahl relativ solide – Basis um mögliche Zusammenhänge zu erkennen, liefert aber keine Erklärungen im Sinne einer erwiesenen Kausalität. Mithilfe von Langzeitstudien, idealerweise randomisierten, kontrollierten Studien, sollten die gewonnenen Erkenntnisse verifiziert werden. Sollten sich diese in weiteren Untersuchungen bestätigen, hätten die Ergebnisse eine hohe klinische Relevanz.

1. Einleitung

1.1 Schizophrenie

„Schizophrenie“ ist eine schwerwiegende psychische Erkrankung, deren komplexe Symptomatik und hohe Rückfallwahrscheinlichkeiten eine große Herausforderung für die Therapie darstellen. Die schizophrene Symptomatik wird seit Einführung der atypischen Antipsychotika in eine Positiv- und Negativsymptomatik unterteilt (Bondy, 2002) und in den meisten Fällen zeigen sich unspezifische Symptome (Prodromalphase) vor dem Ausbruch der eigentlichen Erkrankung. Während bei der akuten Exazerbation vor allem die Positivsymptomatik (Halluzinationen, Wahn) im Vordergrund steht, schließt sich im Verlauf die Phase der Negativsymptomatik mit Störung des Denkens, Affektivität, Antriebs und Kommunikationsfähigkeit an. Insbesondere im adoleszenten oder frühen Erwachsenenalter manifestiert sich diese Störung (Lewine, 1988), wobei Männer und Frauen mit der gleichen Wahrscheinlichkeit betroffen sind. Die Gründe für die Entstehung und den Verlauf sind weiterhin nicht bekannt bzw. werden als multifaktoriell bedingt angesehen.

Jedes Jahr entwickelt 1 von 10000 Erwachsenen (12-60 Jahre) Schizophrenie (Hafner & an der Heiden, 1997). Obwohl sie damit nicht zu den häufigen Erkrankungen zählt, bewertet die World Health Organization (WHO) die Schizophrenie aufgrund der damit einhergehenden schwerwiegenden Beeinträchtigungen als 8-häufigsten Grund für *disability adjusted life years (Daly & Trivedi)* für Personen im Alter von 15 bis 44 Jahren. Daly und Trivedi nehmen nicht nur die Sterblichkeit in die Analyse auf, sondern berücksichtigen auch die Beschwerdefreiheit im normalen Leben (WHO, 2001). Schizophrenie gehört somit zu den Erkrankungen, die eine sehr hohe Sterblichkeit und starke Beeinträchtigungen als Folge haben. Die Arbeitslosenquote ist hoch und die Lebenserwartung ist aufgrund eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen, Folgeerkrankungen des Tabakkonsums und einer erhöhten Selbstmordrate reduziert (Brown, Inskip, & Barraclough, 2000). Nur ein Drittel der Patienten führen ein normales Leben, während hingegen 10 % dauerhaft hospitalisiert werden müssen (Gaspar, 2000). Deswegen zählt sie in Deutschland zu einer der teuersten psychiatrischen Erkrankungen. Eine adäquate Behandlung ist damit ein wichtiges Ziel zur Senkung der verursachten Kosten, aber noch wichtiger für die Lebensqualität

der Betroffenen. Eine verbesserte Medikation könnte die Anzahl der Rückfälle oder die Länge der Akutphase reduzieren, sowie somatische Nebenwirkungen verringern.

1.2 Pharmakotherapie

Den Schwerpunkt der Behandlung von Schizophrenie stellt die medikamentöse Therapie mit Psychopharmaka dar. In den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden die ersten Antipsychotika entwickelt, die seither den Kern der Behandlung darstellen. Nach Chlorpromazin, dem ersten klassischen Neuroleptikum, wurde die Pharmakotherapie stetig angepasst und verbessert. Es wurden neue Wirkstoffe erforscht, die sich in ihren chemischen Strukturen, ihrer antipsychotischen Potenz sowie ihren Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen unterschieden. Die entscheidende Einteilung der Antipsychotika erfolgt auf Grundlage des Auftretens von extrapyramidalen Störungen (EPS). Typische (klassische) Antipsychotika (TP) weisen starke Nebenwirkungen wie EPS und Sedation auf (Yen, Lung, & Chong, 2004; Zhang et al., 2013), was sich auf die Compliance der Patienten auswirkt. Clozapin war das erste atypische Antipsychotikum (AP), das in den 60er- Jahren verfügbar wurde (Riedel et al., 2007). Diese neueren Antipsychotika zeichneten sich vor allem durch die geringe Anzahl an EPS aus. Die APs wie Clozapin, Risperidon, Quetiapin, Olanzapin oder Aripiprazol zeigten dieselbe Wirksamkeit wie TP in Bezug auf die Positivsymptomatik (Arvanitis & Miller, 1997; Beasley et al., 1996; Marder & Meibach, 1994; Yen et al., 2004) und sogar ein besseres Outcome bei der Negativsymptomatik (Breier et al., 1994; Purdon, Malla, Labelle, & Lit, 2001; Volavka et al., 2002). Die EPS, ein großer Nachteil der TP, konnten mit den AP Großteils vermieden werden (Arvanitis & Miller, 1997; Hasselstrom & Linnet, 2004; Meats, 1997), was zu einer erhöhten Compliance seitens der Patienten führte (Rosenheck et al., 1997). Zudem kam es bei APs zu weniger Behandlungsabbrüchen (Zhang et al., 2013).

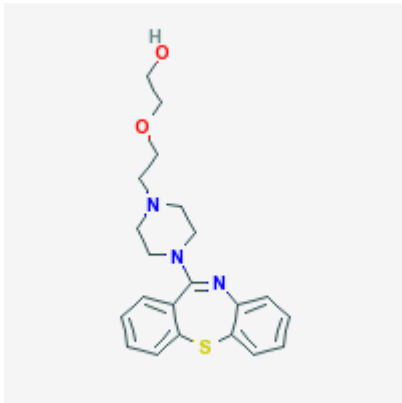
Dennoch weisen auch AP metabolische, endokrinologische, hämatologische und kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf, die sich in einer Gewichtszunahme, Diabetes, Dyslipidämie, Agranulozytose, Leukopenie, Hyperprolaktinämie, Dysmenorrhö und QTc-Verlängerung manifestieren können (Agelink, 2006). Vor allem die durch APs induzierte Gewichtszunahme und das damit verbundene Übergewicht kann die

Entstehung eines metabolischen Syndroms (MetS) begünstigen bzw. die Compliance vermindern, was wiederum mit einer steigenden kardiovaskulär bedingten Morbidität und Mortalität verbunden ist.

Trotz der Entwicklung von typischen und atypischen Neuroleptika und den Fortschritten bei Dosierung und Kombinationsmöglichkeiten von Medikationen sprechen 20-33 % der schizophrenen Patientin nicht adäquat auf die medikamentöse Behandlung an (Essock et al., 1996). Seitens der Patienten besteht häufig eine wenig ausgeprägte Adhärenz in Bezug auf die langfristige Einnahme von Medikamenten. Je niedriger die Adhärenz ist, desto häufiger verweigern die Patienten die Medikamenteneinnahme und desto eher kommt es zum Rückfall. Die Rate schizophrener, wenig adhärenter Patienten liegt zwischen 20 % (Olfson et al., 2000) und 41.2 % (Lacro, Dunn, Dolder, Leckband, & Jeste, 2002). Ältere Studien berichten von 80 % nicht-adhärenten Schizophrenen (Corrigan, Liberman, & Engel, 1990). Während die Rückfallrate innerhalb eines Jahres bei Patienten, die die Medikation zuverlässig einnahmen, bei 3 % liegt, liegt sie bei Patienten, die die Medikation absetzen bei 77 %. Die Rückfallraten steigen auf über 90 % bei den Schizophrenen, die die Medikation in den ersten zwei Jahren absetzen (Zipursky, Menezes et al. 2014).

Des Weiteren sind auch das unvollständige Ansprechen der medikamentösen Behandlung, die Vorhersagekraft über die Wirksamkeit und Toleranz der Medikation für Forscher und Behandler problematisch (Fleischhacker & Hummer, 2006). Für eine optimale Therapie der unterschiedlichen Symptome ist die Forschung auf der Suche nach einem Antipsychotikum, das langfristig auf die Positiv- und Negativsymptome wirkt, Rückfälle verhindert, keine unerwünschten Nebenwirkungen aufkommen lässt und die kognitiven Beeinträchtigungen verbessert.

1.3 Quetiapin



(PubChemistry, CID: 5002)

Abbildung 1: Strukturformel von Quetiapin

Eines der am häufigsten eingesetzten Psychopharmaka ist Quetiapin/Seroquel® (Ilyas & Moncrieff, 2012). Dieses wurde 1985 von Astra Zeneca (früher Zeneca) für die Behandlungen von schizophrenen Störungen entwickelt. Seit 1997 ist es in den USA erhältlich (Citrome et al., 2004) und seit 2000 in Deutschland (Riedel et al., 2007), wobei es mittlerweile in über 70 Ländern erhältlich ist (Nemeroff et al., 2002). Es gehört zu den Dibenzothiazepin- Derivaten 2-(2-[4-(Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)-1-piperazinyl]ethoxy)-ethanol und ist somit nahe mit Clozapin verwandt. Zudem wird es der Klasse der atypischen Neuroleptika zugeordnet.

1.4 Quetiapin Prolong

Quetiapin Prolong (SeroquelProlong®) ist ein Retardprodukt, das nur einmal am Tag eingenommen wird, um die Compliance der Patienten zu steigern (Figueroa et al., 2009). Da Quetiapin Prolong eine Weiterentwicklung von Quetiapin ist, konnte die gleiche Wirksamkeit und Verträglichkeit für die Akutbehandlung und Rückfallprophylaxe von Schizophrenie nachgewiesen werden (Gansen et al., 2008; Kahn et al., 2007; Möller et al., 2008; Peuskens et al., 2007b). Die maximale Plasmakonzentration im Steady State war ungefähr 13 % niedriger für Quetiapin Prolong als für Quetiapin und wurde bei Quetiapin Prolong nach durchschnittlich 5 Stunden erreicht, bei Quetiapin waren es durchschnittlich 2 Stunden (Figueroa et al. 2009). Diese Ergebnisse offenbaren, dass die proklamierte langsamere Wirkstofffreisetzung auch tatsächlich stattfindet.

1.5 Indikation

Quetiapin wurde ursprünglich für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis konzipiert. Im Zuge der Entwicklung der AP in den 60-er Jahren konnten nun die positive wie negative Symptomatik mit anderen Nebenwirkungen therapiert werden (Jibson & Tandon, 1998). Man konnte Quetiapin eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu einer Placebo-behandlung nachweisen (Arvanitis & Miller, 1997; Borison, Arvanitis, & Miller, 1996). Im Vergleich zu TPs bestätigte man Quetiapin in älteren Studien dieselbe Wirksamkeit (Copolov, Link, & Kowalcyk, 2000; Leucht, Pitschel-Walz, Abraham, & Kissling, 1999; Small, Hirsch, Arvanitis, Miller, & Link, 1997), während neuere Studien keinen Unterschied zwischen den TP und Quetiapin fanden (Leucht et al., 2009).

Ein besonders interessantes Ergebnis ist die Verbesserung der depressiven Stimmung unter Quetiapin, was in verschiedenen Studien bestätigt wurde (Bortnick et al., 2011; Kasper, Brecher, Fitton, & Jones, 2004; Keck, Strakowski, & McElroy, 2000; Riedel et al., 2007; Sajatovic, Mullen, & Sweitzer, 2002; Vieta, 2005).

Aus diesem Grund wurde es auch für mäßige bis schwere manische Episoden bei bipolaren Störungen, schwere depressive Episoden bei bipolaren Störungen, sowie zur Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen geprüft und zugelassen. Zudem wurde Quetiapin Prolong als Augmentationstherapie bestätigt, wenn auf ein Antidepressivum nur unzureichend angesprochen wird (Zeneca, August 2015)). Die klinische Wirksamkeit für die Therapie von bipolaren und unipolaren Depressionen ist hinreichend erforscht (Calabrese et al., 2005; Chiesa, Chierzi, De Ronchi, & Serretti, 2012; Suttajit, Srisurapanont, Maneeton, & Maneeton, 2014; Thase et al., 2006; Vieta et al., 2010). Zudem wurden positive Effekte auf den Schlaf immer wieder hervorgehoben, wobei es die Schlafarchitektur positiv beeinflusst (Gedge, Lazowski, Murray, Jokic, & Milev, 2010; Todder, Caliskan, & Baune, 2006) und auch in einem Placebovergleich bei depressiven Patienten die Schlafstörungen verringert (Trivedi et al., 2013). Darüberhinaus sind positive Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten belegt (Johnsen, Jorgensen, Kroken, & Loberg, 2013; Keefe et al., 2007; Purdon et al., 2001).

1.6 Dosis

Von Quetiapin gibt es Tabletten mit 25, 100, 200 und 300 mg Wirkstoff. Der Dosierungsbereich reicht von 150-750 mg pro Tag (Nemeroff et al., 2002; Zeneca, August 2015) und wird abhängig vom bestehenden Störungsbild und patientenspezifischen Parametern variiert. Dennoch werden auch Dosen von 25mg bei Schlafstörungen und Unruhezuständen eingesetzt. Durch eine zügige, optimale Einstellung der Dosierung können Patienten früher aus psychiatrischen Krankenhäusern entlassen werden. Demnach ist die adäquate Dosis ein wichtiger Forschungsbereich.

Als optimale Langzeitmedikation von Schizophrenie liegt die Dosierung bei 400-800 mg am Tag (Weiden, 2006). Für mäßige bis schwere manische Episoden bei bipolaren Störungen kann die Dosis von 400-800 mg am Tag variieren (Zeneca, August 2015). Bei depressiven Episoden von bipolaren Erkrankungen werden 300 mg am Tag empfohlen. Bei 600 mg am Tag wurde kein zusätzlicher Nutzen entdeckt (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006; Zeneca, August 2015). Bei unipolarer Depression wird eine Zieldosis von 50-300 mg am Tag empfohlen (McIntyre et al., 2009). Die Effektivität und Sicherheit wurde nachgewiesen (Bogart & Chavez, 2009). Für die Rückfallprävention von manischen, gemischten oder depressiven Episoden bei bipolaren Störungen wird empfohlen, die gleiche Dosis wie in der Akutbehandlung beizubehalten (Zeneca, August 2015). Bei einer täglichen Quetiapindosis von 400 und 600mg macht es in Bezug auf die Wirksamkeit keinen Unterschied, ob die Medikamenteneinnahme einmal oder zweimal täglich erfolgte (Chengappa et al., 2003). Die Praxis zeigt jedoch, dass die Dosis für Schizophrenie und bipolare Erkrankungen oft höher sind als der therapeutische Rahmen erlaubt (Citrome, Jaffe, Levine, & Lindenmayer, 2005; Khazaal et al., 2007). Viele Behandler halten sich somit nicht an den angegebenen Referenzrahmen, was wiederum zu unerwünschten Nebenwirkungen oder einer verringerten Wirksamkeit führen kann. Hinzukommend dürfen auch Wechselwirkungen innerhalb des Organismus nicht vernachlässigt werden, da diese schwerwiegende, langfristige Folgen für die Patienten haben können. Auf die Prozesse, die ein Wirkstoff wie Quetiapin im Körper des Menschen auslöst, soll im folgenden Kapitel näher eingegangen werden.

1.7 Pharmakokinetik

1.7.1 Definition

Bei der Gabe von Medikamenten kommt es zu Wechselwirkungen mit dem menschlichen Organismus. Die Medizin unterscheidet dabei den Einfluss des Organismus auf die eingenommene Substanz (Pharmakokinetik) und die biologische und physiologische Wirkung der Substanz auf die zugrundeliegenden Prozesse (Pharmakodynamik). Die Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (LADME Modell der Pharmakokinetik) entscheiden, ob und in welcher Konzentration jede Substanz am gewünschten Zielort ankommt, wie lange sie im Körper verbleibt und auf welche Art sie ausgeschieden wird. Bereits dabei spielen genetische Faktoren eine Rolle. Für Neuroleptika ist das Gehirn der gewünschte Zielort, wobei verschiedene Faktoren wie Dosis, Alter, Geschlecht, Gewicht über die Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion steuern, wie viel Wirkstoff dort ankommt. Man geht davon aus, dass es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration im Blut und erwünschten und unerwünschten Wirkung eines Medikaments gibt. Bei vielen Psychopharmaka fehlt dieser Nachweis jedoch, da eine hohe Latenz zwischen der Konzentration und dem gezeigten Effekt besteht (Hiemke, Baumann, & Stingl, 2012). Eine antipsychotische und antidepressive Wirkung lässt sich oft erst nach 2-3 Wochen nachweisen.

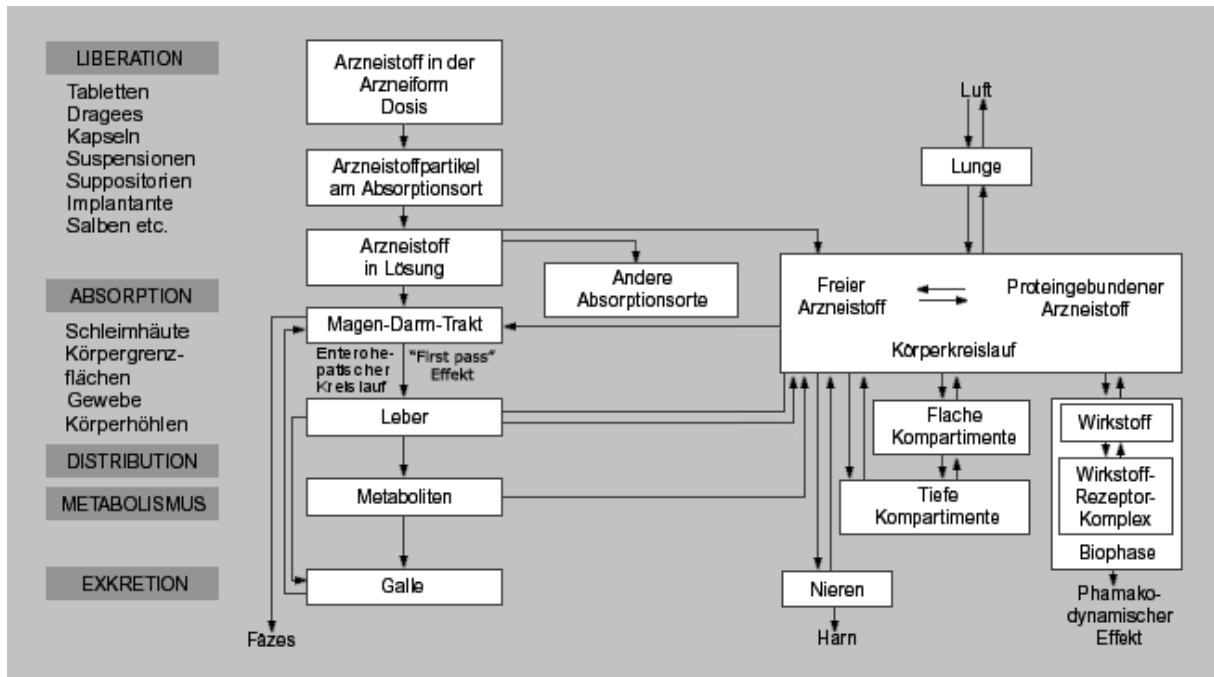


Abbildung 2: LADME Modell

(Quelle: chemgapedia.de)

1.7.2 Cytochrom P450-System

Quetiapin wird nach oraler Verabreichung rasch absorbiert und der maximale Plasmaspiegel nach ungefähr 1,5 Stunden erreicht (DeVane & Nemeroff, 2001). Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 9 %. Die meisten Psychopharmaka werden über das Cytochrom P450- Isoenzymssystem (abgekürzt „CYP“), welches vorwiegend in der Leber lokalisiert ist, metabolisiert. Die Hauptaufgabe dieser Enzyme besteht in der Phase I Reaktion in der chemischen Modifikation, während die Phase II für die Konjugation zuständig ist. Durch die Erhöhung der Wasserlöslichkeit von lipophilen Substanzen soll die Exkretion erleichtert werden (Normann, 1998). Auch Quetiapin wird über das Cytochrom P450 System verstoffwechselt, zu 90 % über das Isoenzym 3A4 und zu 5 % über 2D6 (DeVane & Nemeroff, 2001; Grimm, Richtand, Winter, Stams, & Reece, 2006), während hingegen der Metabolit N-Desalkylquetiapin in erster Linie über CYP2D6 metabolisiert wird (Schütze & Schwarz, 2016). Je nach Aktivität dieser Enzyme kommt es zu inter- und intraindividuellen Unterschieden in der Serumkonzentration. Eine erhöhte Aktivität der Enzyme führt zu einer verringerten Wirkstoffkonzentration und umgekehrt. Die Expression der CYP-

Isoenzyme kann durch verschiedene Faktoren (Alter, Gewicht, Geschlecht, Rauchen, Interaktionen zwischen Medikamenten, Nieren- oder Lebererkrankungen, Nahrungsmittel, Genotyp etc.) variieren. Auf den Faktoren Alter, Geschlecht, Rauchen und Gewicht liegt ein Forschungsschwerpunkt dieser Studie, so dass im Folgenden nun auf diese Faktoren eingegangen werden soll (siehe Abbildung 3).

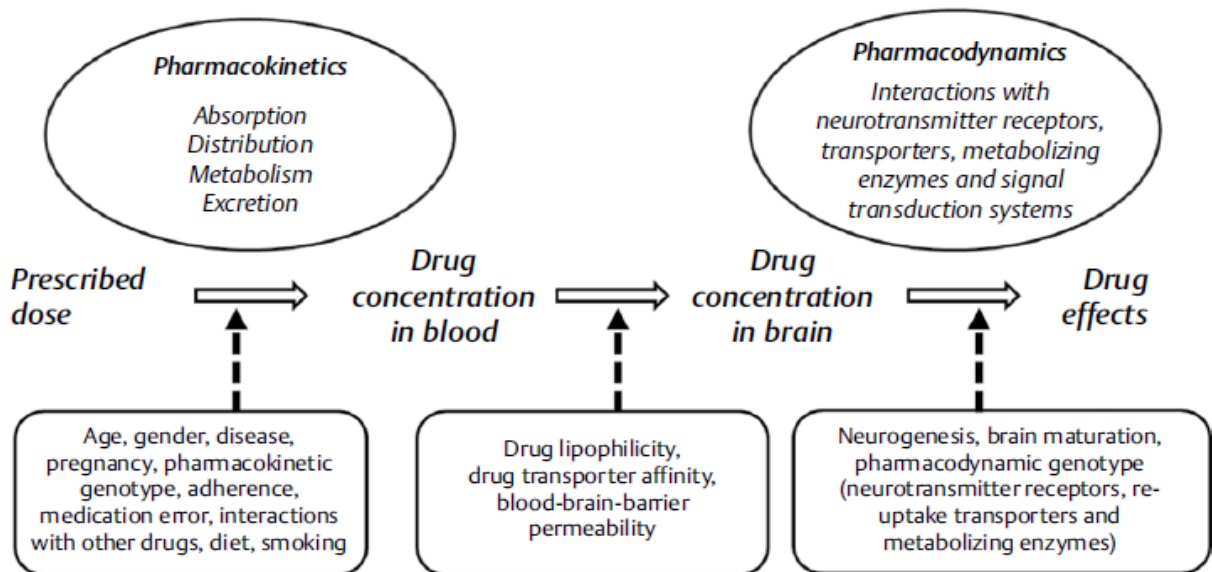


Abbildung 3 Ablauf, wie es aus der verordneten Dosis unter Einfluss der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu Wirkungseffekten kommt. Variablen wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Krankheiten, Schwangerschaften wirken auf die Pharmakokinetik bestehend aus Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion. Die Pharmakodynamik wird hingegen von der Neurogenetik, Reifezustand des Gehirns und dem pharmakodynamischen, sowie pharmakokinetischen Genotyp gesteuert.

1.7.3 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, soll die Dosis erhöht werden (Tsuda, Saruwatari, & Yasui-Furukori, 2014). Falls die Patienten ihren Tabakkonsum einstellen, sollte auch die Dosis verringert werden. CYP2D6 und CYP3A4 werden nicht von Tabakkonsum induziert, was für keine

Beeinträchtigung der Quetiapinkonzentration durch das Rauchen spricht (Handley, Bowskill, Patel, & Flanagan, 2013).

1.7.4 Geschlecht

Ob die Konzentration von Antipsychotika auch vom Geschlecht abhängt, ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Aufgrund der Tatsache, dass weniger Frauen als Männer in pharmakologische Studien eingeschlossen werden sowie kaum Studien, bei denen ausschließlich Quetiapin verwendet bzw. die Quetiapinkonzentration im Blut gemessen wurde, vorliegen, lässt sich diese Fragestellung kaum beantworten. Einige Studien belegen eine verstärkte CYP3A4- Aktivität bei Frauen (Fletcher, Acosta, & Strykowski, 1994; Harris, Benet, & Schwartz, 1995; Hulst et al., 1994; Hunt, Westerkam, & Stave, 1992) und von CYP2D6 bei Schwangeren (Wadelius, Darj, Frenne, & Rane, 1997), 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). Handley und Kollegen (2013) berichteten eine durchschnittlich erhöhte Quetiapindosis bei Männern im Vergleich zu Frauen, während die Dosis im Median dies nicht bestätigte. In Bezug auf Olanzapin, das vor allem über CYP1A2 metabolisiert wird, konnten erhöhte Medikamentenspiegel bei Frauen festgestellt werden (Kelly, Conley, & Tamminga, 1999). In der Forschung bezüglich eines Geschlechtsunterschiedes bei Quetiapin bzw. APs liegen zu wenige Ergebnisse vor, um gesicherte Aussagen treffen zu können.

1.7.5 Alter

Ältere Patienten haben einen bis zu 30 % reduzierten Metabolismus und somit einen erhöhten Plasmaspiegel im Vergleich zu Jüngeren (Aichhorn et al., 2005; Castberg, Skogvoll, & Spigset, 2007; Sigurdsson et al., 2015). Die Dosis bei älteren Patienten muss dementsprechend angepasst werden, sonst ist die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Nebenwirkungen stark erhöht.

1.7.6 Interaktion mit Komedikation

Sobald mehr als ein Medikament gegeben wird, kann es zu Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Medikationen kommen. Besonders hoch ist das Risiko, wenn eines der Medikamente ein starker Induktor oder Inhibitor des Isoenzym ist, über das der andere Wirkstoff metabolisiert wird. Mit einer Induktion bzw. Inhibition kann sich der Plasmaspiegel verringern oder erhöhen, was zu Nebenwirkungen oder einer verringerten Wirkung führen kann. Einige Interaktionen konnten ausreichend belegt werden. Beispielsweise sind Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate und Glucocorticoide bekannt als CYP3A4 Induktoren, die wiederum den Wirkstoffspiegel von anderen Medikamenten senken (Andersson, Bjorkhem-Bergman, & Lindh, 2011; Castberg et al., 2007; Grimm, Richtand, Winter, Stams, & Reece, 2006; Hasselstrom & Linnet, 2004). Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol und Erythromycin erhöhen den Wirkstoffspiegel (Bakken, Molden, Knutsen, Lunder, & Hermann, 2012; DeVane & Nemeroff, 2001). Viele Medikamente (unter anderem Haloperidol, Risperidon, Fluoxetin und Imipramin) beeinflussen den Spiegel jedoch nicht (Potkin et al., 2002), da sie genauso wie Quetiapin selbst die CYP3A4- Isoenzyme weder inhibieren noch induzieren (DeVane & Nemeroff, 2001).

In diesem Kapitel wurde nun deutlich, in wie weit einzelne Faktoren die Enzyme des CYP- Systems und damit des Quetiapinmetabolismus beeinflussen und es bei gleicher Dosis zu unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen kommen kann. Wie Quetiapin im Gehirn wirkt, wird im nächsten Kapitel erläutert.

1.8 Pharmakodynamik

Nicht nur die Pharmakokinetik eines Wirkstoffes muss berücksichtigt werden, sondern auch die Pharmakodynamik. Darunter versteht man die biochemische und physiologische Wirkung eines Pharmakons auf den Organismus. Hierunter fällt beispielsweise die Inhibition von den Serotonin-Transportern an der Synapse oder die Blockade der dopaminergen D2 Rezeptoren (Schütze & Schwarz, 2016). Zum Verständnis der Wirkung von Quetiapin muss man die Rezeptorprofile genauer

betrachten. Als multipler Rezeptorantagonist wirkt Quetiapin an folgenden Rezeptoren (Richelson & Souder, 2000).

Tabelle 1: Rezeptorbindungsprofil von Quetiapin

Rezeptor	Mittelwert K_d (nM)*
Adrenalin α_1	8,1
Histamin H_1	19
Serotonin $5-HT_{2A}$	31
Adrenalin α_2	80
Serotonin $5-HT_{1A}$ [Agonist]	300
Serotonin $5-HT_{1D}$	560
Dopamin D_2	770
Muskarin M_1	1400
Serotonin $5-HT_{2C}$	3500

*Je kleiner der Wert, desto höher die Bindungsaffinität; K_d = Gleichgewichts-Dissoziations-Konstante; nM= nanomolar (Richelson & Souder, 2000)

Die antipsychotische Wirkung des antagonistischen Quetiapins wird vor allem auf die Blockade der dopaminergen D2-Rezeptoren zurückgeführt (Goldstein, Litwin, Sutton, & Malick, 1993). Dies geschieht erst ab einer Dosis von 250 mg (McIntyre, Gendron, & McIntyre, 2007). Warum Quetiapin keine EPS auslöst, wird kontrovers diskutiert. Einige Forscher gehen von einer schnellen Loslösung von den postsynaptischen D2-Rezeptoren aus, so dass keine EPS oder Hyperprolaktinämie entstehen (Moller, 2005; Seeman, 2002). Eine andere Erklärung ist, dass Quetiapin einen bevorzugten Effekt auf die D2-Rezeptoren im limbischen System hat und EPS nur durch die Besetzung der (nigro) striatalen D2-Rezeptoren erzeugt werden (Goldstein et al., 1993; Meats, 1997; Moller, 2005; Nemeroff, Kinkead, & Goldstein, 2002). Aus diesem Grund kann das Antipsychotikum auch bei älteren Menschen mit einer komorbiden Parkinson oder Demenzerkrankung eingesetzt werden (Juri, Chana, Tapia, Kunstmann, & Parrao, 2005; Mullen, Jibson, & Sweitzer, 2001; Parsa & Bastani, 1998; Schneider et al., 2006; Tariot & Ismail, 2002). Arvanitis und Kollegen (1997) berichten von keiner erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von EPS bei einer Dosis von 75-750 mg am Tag im Vergleich zu einem Placebo.

Darüber hinaus ist Quetiapin ein Antagonist im mittleren Wirkungsbereich für den Adrenorezeptor α_1 (Richelson & Souder, 2000) und mit hoher Affinität für den Histamin-Rezeptor H_1 (Baune, 2008). Aus der antihistaminergen Wirkung resultiert die schlafinduzierende Wirkung, die insbesondere initial als unerwünschte Somnolenz auftritt (Cohrs et al., 2004; Juri et al., 2005; Todder, Caliskan, & Baune, 2006). Eine hohe Affinität besitzt es als Antagonist der 5-HT_{2A}-Bindungsstelle, die die Schnittstelle zwischen serotonergem und dopaminergem System ist (Saller & Salama, 1993). Die Blockade der 5-HT₂-Rezeptoren aktiviert die 5-HT_{1A}-Rezeptoren, die wiederum den Dopaminstoffwechsel im präfrontalen Cortex aktivieren (McIntyre et al., 2007). Der 5-HT_{2A}-Rezeptor Antagonismus ist ein Wirkmechanismus, dem zunächst der antidepressive Effekt zugeschrieben wurde (DeVane & Nemeroff, 2001), aber auch das geringe EPS Risiko (Meltzer, 1999).

Seit Entdeckung des pharmakodynamischen Profils des Quetiapinmetaboliten N-Desalkylquetiapins geht man davon aus, dass die antidepressive Wirkkomponente durch die norepinephrine Transporter (NET) Inhibition und den teilweisen 5-HT_{1A} Agonismus zustande kommt. Die chemische Struktur von N-Desalkylquetiapin ähnelt der von Antidepressiva wie Amoxapin und Desimipramin (Jensen et al., 2008).

1.9 N-Desalkylquetiapin

Im Zuge der Forschung bezüglich der Wirksamkeit, Nebenwirkungen, sowie pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Effekten von Quetiapin wurden die Quetiapin-Metaboliten zunächst vernachlässigt. Da es keine hohe Übereinstimmung der Quetiapin-Plasmakonzentration mit der Rezeptorbesetzung und klinischen Effekten gibt (Mauri et al., 2007), vermutet man eine Beteiligung von aktiven Metaboliten, die in den nächsten Jahren genauer erforscht werden sollte. Bei der Phase I-Metabolisierung wird die Muttersubstanz in 11 Metabolite aufgespalten. 10 davon haben auf dem heutigen Stand der Forschung keine relevante Wirkung (Nemeroff et al., 2002), während man vermutet, dass der pharmakologisch aktive Metabolit, N-Desalkylquetiapin, für den antidepressiven Effekt verantwortlich ist (Jensen et al., 2008). Dies wird dadurch erklärt, dass N-Desalkylquetiapin ein wirksamer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und ein partieller 5-HT_{1A}-

Rezeptor-Agonist ist, wodurch seine antidepressive Wirkung zu erklären ist. Am 5-HT_{1A} Rezeptor war N-Desalkylquetiapin 10-fach bindungspotenter als seine Muttersubstanz Quetiapin. Die antidepressive Wirksamkeit bestätigten auch Jensen und Kollegen (2008) in ihren Maus-Modellen. Die Forscher erklären die klinisch antidepressiven Effekte von Quetiapin mit der chemischen Struktur von N-Desalkylquetiapin, die der von trizyklischen Antidepressiva ähnelt.

1.10 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei der medikamentösen Behandlung von Patienten muss die Therapietreue, die sogenannte Adhärenz, besonders berücksichtigt und abgefragt werden. Je mehr aversiv empfundene, subjektive Nebenwirkungen auftreten, desto geringer ist die Medikamenten-Compliance seitens der Patienten (Ascher-Svanum et al., 2006). Besonders bei Schizophrenie spielt die Compliance eine entscheidende Rolle für den Verlauf und die Prognose, da sich nur 25-80% der Patienten compliant in Bezug auf die Medikamenteneinnahme verhalten (Blackwell, 1976; Lima, Nazarian, Charney, & Lahti, 1976; Chang & Lee, 2015).

Zur Steigerung der Compliance werden deshalb nebenwirkungsarme Medikamente bevorzugt. Im Vergleich zu anderen Medikamenten überzeugt Quetiapin mit einem geringen Nebenwirkungsprofil. Dennoch kann es zu verschiedenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen, die in der Tabelle 2 aufgelistet sind.

Tabelle 2: Nebenwirkungsprofil von Quetiapin

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schwindel (kann zu Stürzen führen), Kopfschmerzen, Mundtrockenheit
- Schläfrigkeit (sie kann vergehen, wenn man Seroquel länger einnimmt; kann zu Stürzen führen)
- Absetzsymptome: beinhalten Schlaflosigkeit (Insomnie), Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Schwindel und Gereiztheit.
- Gewichtszunahme
- ungewöhnliche Muskelbewegungen (Schwierigkeiten zu Beginn einer Bewegung, Zittern und Gefühl der Ruhelosigkeit oder Steifheit der Muskulatur ohne Schmerzen)
- Änderungen bestimmter Blutfettwerte (Triglyceride und Gesamtcholesterin)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- erhöhter Herzschlag
- Gefühl von Herzklopfen, Herzrasen oder Herzstolpern
- Verstopfung, Magenbeschwerden (Verdauungsstörungen)
- Schwächegefühl
- Anschwellen von Armen oder Beinen
- niedriger Blutdruck, wenn man aufsteht (kann zu Schwindel oder Ohnmacht führen bzw. zu Stürzen)
- erhöhte Blutzuckerwerte
- verschwommenes Sehen
- ungewöhnliche Träume und Alpträume
- vermehrtes Hungergefühl
- Gefühl der Gereiztheit
- Schwierigkeiten beim Sprechen und mit der Sprache
- Gedanken, sich das Leben zu nehmen und eine Verschlimmerung der Depression
- Kurzatmigkeit
- Erbrechen (hauptsächlich bei älteren Patienten)
- Fieber
- Veränderung der Menge an Schilddrüsenhormonen in Ihrem Blut
- Verminderung der Anzahl bestimmter Blutzellen
- Anstieg der Leberenzymwerte, gemessen im Blut
- Anstieg der Menge des Hormons Prolaktin im Blut. Der Anstieg des Hormons Prolaktin kann in seltenen Fällen zu folgenden Nebenwirkungen führen:
 - o Bei Männern und Frauen schwellen die Brüste an, und es kommt unerwartet zu Milchproduktion in den Brüsten
 - o Frauen haben keine monatliche Regelblutung oder unregelmäßige Regelblutungen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Krampfanfälle
- Überempfindlichkeitsreaktionen, die Blasenbildung, Schwellungen der Haut und Schwellungen im Mundbereich umfassen können
- unangenehme Empfindungen in den Beinen („Restless Legs Syndrom“)
- Schluckschwierigkeiten
- unkontrollierbare Bewegungen, hauptsächlich des Gesichtes oder der Zunge
- Potenzstörungen
- Zuckerkrankheit (Diabetes)
- Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzens, sichtbar im EKG (QT-Verlängerung)
- langsamere Herzfrequenz als normal, die zu Beginn der Behandlung auftreten kann und mit niedrigem Blutdruck und Ohnmacht einhergeht
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Ohnmacht, kann zu Stürzen führen
- verstopfte Nase
- Verminderung der Anzahl an roten Blutzellen
- Verminderung des Natriumgehaltes im Blut
- Verschlechterung einer bestehenden Zuckerkrankheit

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- eine Kombination aus hoher Körpertemperatur (Fieber), Schwitzen, Muskelsteifheit, Gefühl starker Benommenheit oder Ohnmacht (malignes neuroleptisches Syndrom)
- gelbliche Verfärbung von Haut und Augen (Gelbsucht)
- Leberentzündung (Hepatitis)
- lang anhaltende und schmerzhafte Erektion (Priapismus)
- Anschwellen der Brüste und unerwartete Milchproduktion in den Brüsten (Galaktorrhö)
- Menstruationsstörungen
- Blutgerinnsel in den Venen, vor allem in den Beinen (mit Schwellungen, Schmerzen und Rötungen der Beine), die möglicherweise über die Blutbahn in die Lunge gelangen und dort Brustschmerzen sowie Schwierigkeiten beim Atmen verursachen können
- Gehen, Sprechen, Essen oder andere Aktivitäten, während des Schlafes
- verminderte Körpertemperatur (Hypothermie)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- metabolisches Syndrom: Kombination aus drei oder mehreren der folgenden Veränderungen auftreten kann: Zunahme von Fetteinlagerungen im Bauchbereich, Verringerung des Blutwertes von „gutem Cholesterin“ (HDL-Cholesterin), Anstieg bestimmter Blutfettwerte, genannt Triglyceride, hoher Blutdruck und Anstieg des Blutzuckerwertes
- eine Kombination aus Fieber, grippeähnlichen Symptomen, Halsschmerzen oder einer anderen Infektion mit einer sehr verringerten Anzahl an weißen Blutzellen
- (Agranulozytose)
- Darmverschluss
- Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- starker Hautausschlag, Blasen oder rote Flecken auf der Haut
- schwere Überempfindlichkeitsreaktion (Anaphylaxie), die eine erschwerte Atmung oder einen Schock auslösen kann
- schnelles Anschwellen der Haut, üblicherweise im Bereich der Augen, Lippen und des Halses (Angioödem)
- schwerwiegende blasenbildende Hauterkrankung im Bereich von Mund, Augen und Genitalien (Stevens-Johnson-Syndrom)
- unangemessene Ausschüttung eines Hormons, das das Urinvolumen kontrolliert
- Zersetzen von Muskelfasern und Muskelschmerzen (Rhabdomyolyse)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Hautausschlag mit unregelmäßigen roten Flecken (Erythema multiforme)
- Schwere, plötzliche allergische Reaktion mit Symptomen wie Fieber und Blasenbildung auf der Haut und Abschälen der Haut (Toxische epidermale Nekrolyse)
- Entzugssymptome können bei neugeborenen Babys auftreten, deren Mütter Seroquel während der Schwangerschaft einnahmen

Quelle: Gebrauchsinformation Information für Anwender (Stand Januar 2018)

Auch eine erhöhte Nüchternblutzuckerkonzentration im Serum konnte festgestellt werden (Al Jurdi, Dixit, & Sajatovic, 2010; Baune, 2008). Im Hinblick auf die QT-Zeit-Veränderungen gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Es gibt Studien, die keine Veränderungen der QT-Zeit im Zuge der Quetiapin Medikation finden (Glassman & Bigger, 2001) und Studien, die eine Verlängerung belegen (Kim et al., 2016; Suzuki et al., 2013). Eine Verlängerung der QT-Zeit gilt als häufige UAW von Psychopharmaka, die gefährliche Herzrhythmusstörungen auslösen und im schlimmsten Fall zum plötzlichen Herztod führen können. Die Fachinformation von Astra Zeneca berichtet, dass es durch Quetiapin ausgelöste QT Verlängerungen gab und führt diese als „gelegentliche Nebenwirkungen“ an.

Die Serum- und Plasmalevel von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin weisen eine deutliche interindividuelle Varianz zwischen Patienten auf (Bakken, Rudberg, Molden, Refsum, & Hermann, 2011), was die Beobachtung durch das Therapeutische Drug Monitoring nötig werden lässt, um die maximale Wirksamkeit zu

gewährleisten (Fisher, Handley, Flanagan, & Taylor, 2012). Im nächsten Kapitel werden das TDM, sein Einsatzgebiet, Indikation und Anforderungen behandelt.

1.11 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

In den letzten 40 Jahren wurde das TDM zur Optimierung der Pharmakotherapie entwickelt (Hiemke et al., 2011). Unter TDM versteht man die Bestimmung der Pharmakakonzentration im Blutserum-/Plasma, um durch Dosisanpassung des Arzneimittels die Pharmakotherapie zu verbessern. Nach heutiger Kenntnis sind Plasmaspiegel eine valide Messgröße für die Wirkkonzentration im Gehirn. Das Ziel ist dabei, die optimal individuelle Dosis zu bestimmen, um die Symptome zu lindern und potentielle Nebenwirkungen möglichst gering zu halten (Baumann et al., 2004). In erster Linie wird die Wirkstärke über die Dosis reguliert, die am Wirkort vorhanden ist. Wie unter Punkt 1.7 beschrieben hängt die Dosis von verschiedenen Faktoren ab und muss deshalb für jeden Patienten individuell angepasst werden (Baumann et al., 2004). Deswegen können verschiedene Patienten bei gleicher Dosis sehr unterschiedliche Plasmaspiegelkonzentrationen haben, was unter anderem an der Metabolisierung oder Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen liegen kann. Weitere Gründe für einen Einsatz von TDM sind beispielsweise die fehlende Wirksamkeit, Überprüfung der Patienten-Compliance, erwartete Wirkstoffinteraktionen, sowie Rückfallprävention bei Langzeitpatienten, Kindern, Jugendlichen und älteren Menschen (Baumann et al., 2004; Hiemke, Baumann, & Stingl, 2012). Durch die Optimierung medikamentöser Therapien können die Behandlungskosten gesenkt werden. Das TDM liefert auch Informationen bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen, die ein Ergebnis von einer nicht optimal eingestellten Quetiapindosis sind. Ein konstanter Plasmaspiegel ist besonders für die Prognose von Langzeittherapien und –prophylaxen notwendig (Geddes et al., 2016).

Für optimale Untersuchungsbedingungen sollen die Diagnose, demographische Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht), Serumkreatinin, 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 (Baumann et al., 2004)

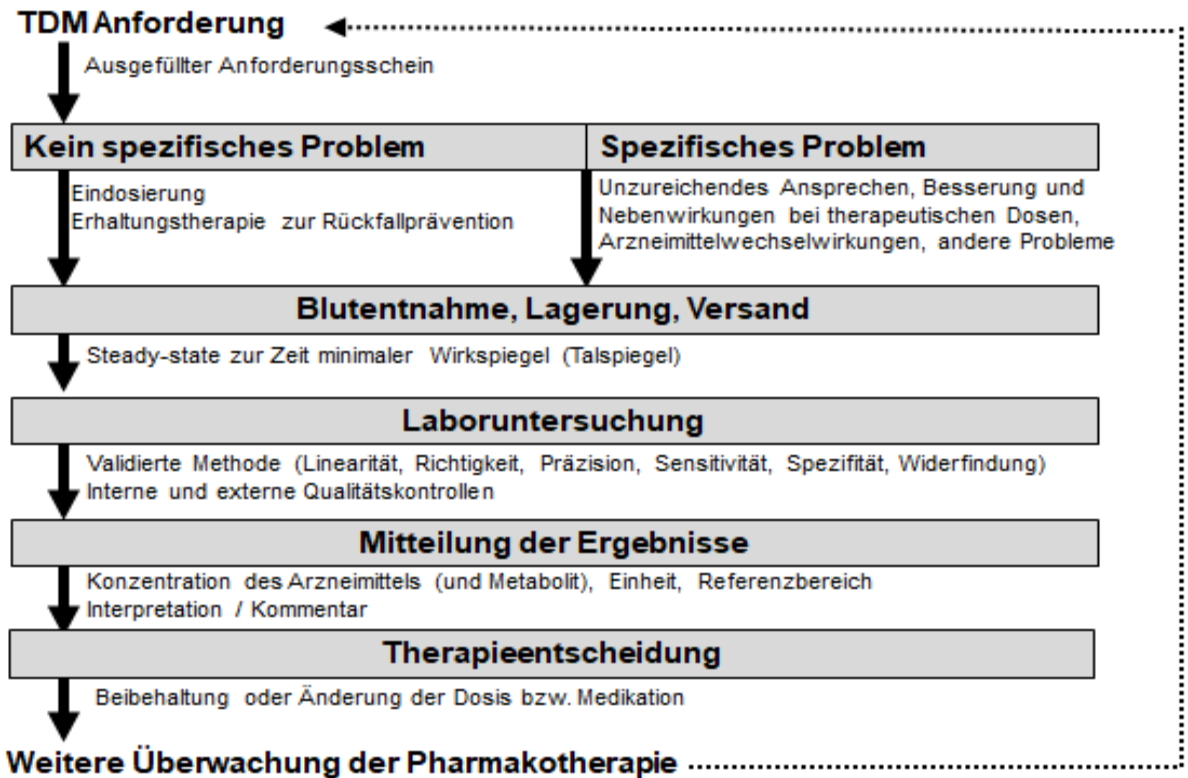


Abbildung 4: Fragestellungen und Ablauf des TDM in der Pharmakotherapie (Hiemke et al., 2017)

Bei dem Vorgang des TDMs werden in erster Linie die Muttersubstanzen erhoben, die Metabolite hingegen werden aus Kostengründen oft vernachlässigt. Zudem ist die Interpretation der Konzentration der Metabolite bis heute schwierig, so dass es keine wissenschaftlich fundierten Gründe für eine Erhebung gibt. Aus diesem Grund ist die Erhebung der Quetiapin-Konzentrationen und seinem Metaboliten interessant, um weitere Zusammenhänge zu erforschen.

Tabelle 3: TDM Indikationen bei psychiatrischen oder neurologischen Patienten

Verpflichtende TDM Durchführung

- Dosisoptimierung nach Erstverschreibung oder nach Dosisänderung für Medikamente mit hoher TDM-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 Nebenwirkungen 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., 2011

1.12 Klinische und laborchemische Parameter in Zusammenhang mit Quetiapin und N-Desalkylquetiapin

Einer der Schwerpunkte dieser explorativen, retrospektiven Studie lag auf der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Quetiapin (Dosis und -Konzentration) und N-Desalkylquetiapinkonzentration und verschiedenen Laborparametern. In Tabelle 4 wird eine Übersicht über die untersuchten Parameter, deren Abkürzung und deren physiologische Bedeutung gegeben.

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 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"> - 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"> - roten Blutzellen, zuständig für Sauerstofftransport 	<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"> - eisenhaltige Transportprotein für Sauerstoff 	<ul style="list-style-type: none"> - Von Bedeutung für Einteilung der Anämien (gleich 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 Cholesterin, von denen HDL und LDL die wichtigen Marker sind - Mit Cholesterin in Verbindung 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"> - Eisenspiegel unterliegt einer zirkadianen Rhythmik - verminderte Werte sind daher isoliert betrachtet nicht aussagekräftig - valideres 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
GLDH	<ul style="list-style-type: none"> - 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)
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
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, Diarrhoe), 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, Muskelatrophien
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"> - Hybernatriämie: z. B. bei Dehydratation/ Exsikkose, Hypoaldosteronismus oder interstitieller Nephritis - Hyponatriämie: z. B. bei durch Amitriptylin induzierter erhöhter ADH-Freisetzung (Verdünnungshyponatriämie) oder bei Verlust durch Diarrhö oder Erbrechen (Verlusthyponatriämie)

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) - 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
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 %
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)

Wie in Kapitel 1.1 beschrieben haben Schizophrene im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten und Folgeerkrankungen des Tabakkonsums sowie eine erhöhte Suizidquote (Brown, Inskip, & Barraclough, 2000). In erster Linie wird dies mit dem ungesunden Lebensstil, dem Rauchen oder ihrer mangelhaften Ernährung erklärt. Ein weiterer Grund könnte die oft jahrelange Einnahme von Antipsychotika sein, deren starker negativer Einfluss auf manche Risikofaktoren unterschätzt werden könnte (American-Diabetes-Association, 2004; Casey et al., 2004; Fleischhacker & Hummer, 2006). Die bisherigen Forschungsergebnisse zu einer von (N-Desalkyl-) Quetiapin ausgelösten Gewichtszunahme und eines metabolischen Syndroms (MetS) werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

1.12.1 Gewichtszunahme

Zum einen regen Antipsychotika den Appetit an (Baptista, Kin, Beaulieu, & de Baptista, 2002), zum anderen können sie verschiedene Neurotransmittersysteme negativ beeinflussen. Hierbei ist besonders die Blockade der Serotonin- und Histaminrezeptoren zu nennen, wodurch die Nahrungsaufnahme gesteigert wird (Lecklin, Etu-Seppala, Stark, & Tuomisto, 1998; Pijl & Meinders, 1996; Roose, 1999; Tuomisto, 1994). Der Histamin-H1 Rezeptor-Antagonismus führt zudem zur Sedation und als Folge davon zu einer verringerten körperlichen Betätigung (Wetterling, 2000). Durch die Veränderungen des Appetits und des Sättigungsgefühls kann es zu einer Gewichtszunahme und der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms (MetS) mit Veränderungen im Glucosestoffwechsel (Glukoseintoleranz, Insulinresistenz oder Hyperinsulinämie) und einer Dyslipidämie, sowie zu einer Hypertonie kommen (Vancampfort et al., 2014). Diabetes Mellitus Typ 2 ist als gelegentliche UAW von Quetiapin beschrieben (Fachinformationen, Stand Januar 2018).

Die Studienlage zu Quetiapin und einer Gewichtszunahme bzw. MetS ist nicht eindeutig. Es gibt auch Studien, die keine bzw. nur minimale Gewichtsveränderungen unter Quetiapin offenbaren (Brecher, Rak, Melvin, & Jones, 2000; Perez-Iglesias et al., 2014). Im Gegensatz dazu zeigen andere Studien eine klinisch signifikante Gewichtszunahme (mehr als 7 % des Basisgewichtes) in 4-11 % von Patienten mit bipolaren Depressionen unter der Behandlung von Quetiapin im Vergleich zu 1-4 %

mit Placebo Therapie (Calabrese et al., 2005; Suppes et al., 2010; Thase et al., 2006; Young et al., 2010; Young, McElroy, Olausson, & Paulsson, 2014). Im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen N-Desalkylquetiapin und dem Gewicht liegen bisher keine Studien vor.

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

Als Konsequenz von Veränderungen im Glucosestoffwechsel, Entwicklung einer Dyslipidämie und Erhöhung des Blutdruckes kann sich unter Therapie mit Quetiapin das Vollbild des Metabolischen Syndroms entwickeln. Schizophrene Patienten haben im Vergleich zu gesunden Probanden bzw. Allgemeinbevölkerung ein 2-4-fach größeres Risiko für die Entwicklung eines MetS (Aderhold, 2007; DeHert, Schreurs, Vancampfort, & Van-Winkel, 2009; Holt, Peveler, & Byrne, 2004; Lee et al., 2011; McEvoy et al., 2005). Die Entstehung eines MetS kann als langfristige, schwerwiegende Nebenwirkung von typischen und atypischen Antipsychotika gewertet werden, auf die im bisherigen Nebenwirkungsprofil nicht ausreichend eingegangen wird.

In Tabelle 4 sind die Kriterien eines MetS nach den Richtlinien der National Cholesterol Education Program (ATP III) und der International Diabetes Federation (IDF) dargestellt:

	National Cholesterol Education Program ATP III (3 von 5 Kriterien sind erforderlich)	International Diabetes Federation (IDF) Zentrale Adipositas plus zwei der vier Faktoren (Blutdruck, HDL Cholesterin, Triglyzeride und Nüchtern Glukose)
Taillenumfang	Männer ≥ 102 Frauen ≥ 88	Zentrale Adipositas: Männer ≥ 94 Frauen ≥ 80
Blutdruck	≥ 130 mmHg systolisch ≥ 85 mm Hg diastolisch oder bestehende antihypertensive Therapie, sowie Therapie mit Staninen und Antidiabetika	≥ 130 mmHg systolisch ≥ 85 mm Hg diastolisch
HDL-Cholesterin	Männer ≤ 40 mg/dl Frauen ≤ 50 mg/dl	Männer ≤ 40 mg/dl Frauen ≤ 50 mg/dl
Triglyzeride (≥ 150 mg/dl)	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Nüchtern Glucose	≥ 110 mg/dl	≥ 110 mg/dl oder bekannter Typ-2- Diabetes

Quelle: Baik, 2009; International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006

Im Hinblick auf labor- und metabolische Parameter des Stoffwechsels finden sich auch inkonsistente Ergebnisse. Im Zuge einer 8-wöchigen Studie, die 300 mg Quetiapin mit einer Placebobehandlung vergleicht, zeigen sich keine Unterschiede in der Glukose-, und HDL- Blutkonzentration. Dennoch offenbaren sich stärkere Veränderungen des HbA1c, Insulins und der Triglyzeride unter Quetiapin und für Diabetes-Risikopatienten der Glukosekonzentration im Vergleich zu der Placebogruppe (Suppes et al., 2010). Es konnten auch erhöhte Triglyzerid- und Glukosekonzentrationen nachgewiesen werden (Koller, Weber, Doraiswamy, & Schneider, 2004) bzw. eine erhöhte LDL- und Triglyzeridkonzentration (Atmaca, Kuloglu, Tezcan, & Ustundag, 2003; Perez-Iglesias et al., 2014; Rummel-Kluge et al., 2010; Suppes et al., 2010) oder auch eine signifikant höhere Serumcholesterin- und Triglyzeridkonzentration, während die Glukosekonzentration nicht erhöht war (de Leon et al., 2007). Zwei Studien belegten unter der Behandlung mit Quetiapin ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 (Citrome, Jaffe, Levine, Allingham, &

Robinson, 2004; De Hert et al., 2006). In einer retrospektiven, nicht randomisierten Studie wurde die Cholesterin-, LDL-, HDL- und Triglyzeridkonzentration in Bezug auf verschiedene Antipsychotika (Olanzapin, Risperidon, Quetiapin und Haloperidol) untersucht. (Duncan, Woolson, Hamer, & Dunlop, 2009). Hier zeigten sich unter einer Quetiapintherapie erhöhte Triglyzeridkonzentrationen im Vergleich zu Risperidon und nur Olanzapin führte zu noch abnormeren Cholesterin-, LDL- und Triglyzeridkonzentrationen. Haloperidol als TP zeigte ein günstigeres Lipidprofil.

Einen dosisbezogenen Zusammenhang mit einer erhöhten HbA1c-Konzentration scheint bestätigt zu werden (Guo et al., 2011). In einer 52-wöchigen Vergleichsstudie von Quetiapin und Haloperidol zeigte sich das signifikante Ergebnis, dass das HbA1c- Niveau in der Haloperidol Gruppe sich über die 52 Wochen verringerte, aber nicht in der Quetiapingruppe. Dennoch nahm auch in der Quetiapinstichprobe die Anzahl der Patienten mit einem erhöhten HbA1c- Niveau ab, jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant (Emsley et al., 2005).

Insgesamt liegen widersprüchliche Forschungsergebnisse zu Quetiapin und seinem Einfluss auf die Gewichtszunahme, Insulin, sowie den Stoffwechselfparametern Glukose, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeriden und der damit einhergehenden Entstehung eines MetS oder gar eines Diabetes mellitus vor. Deshalb können derzeit keine allgemeinen Aussagen zum metabolischen Nebenwirkungsprofil von Quetiapin getroffen werden (Melkersson & Dahl, 2004). Im Hinblick auf N-Desalkylquetiapin liegen bislang keinerlei Ergebnisse vor, weswegen diese Studie konzipiert wurde.

1.12.3 Zelluläre Parameter (Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit, Thrombozyten)

Eine aktuelle Studie wies bei 4 Patienten eine deutliche Veränderung der Anzahl der Leukozyten unter Chlorpromazin bei einer Kombination mit Quetiapin und Aripiprazol nach (Tomita et al., 2017). Darüber hinaus lassen sich in der Literatur nur vereinzelte Fälle finden, in denen sich aufgrund der Quetiapinbehandlung eine Leukopenie (Cowan & Oakley, 2007; Shankar, 2007) oder Thrombozytopenie entwickelte (Fan, Chen, & Huang, 2015; Handoo, Perales, Klaus, & Khan, 2010; Huynh, Chee, & Lau, 2005; Lalli et al., 2015). Es gibt nur vereinzelt Studien, die einen Zusammenhang

zwischen den Leukozyten und Quetiapin untersuchten, sodass hierzu keine exakten Aussagen getroffen werden können. Zu einem Einfluss von Quetiapin auf die Erythrozytenzahlen oder Hämatokritwerte gibt es bislang keine Studien, genauso wie der Zusammenhang zwischen N-Desalkylquetiapin und den Zellen des peripheren Blutes unbeachtet bleibt.

1.12.4 Gerinnungsparameter (Thrombozyten und Quick)

Die Ergebnisse der Literaturrecherche der Thrombozyten sind unter Punkt 1.12.3 dargestellt. Zu den Quick-Werten als Parameter der plasmatischen Gerinnung in Zusammenhang mit Quetiapin und N-Desalkylquetiapin gibt es keine Befunde. Veränderungen des Quick- Wertes können auf eine Störung der Blutgerinnung hinweisen.

1.12.5 Entzündungsparameter (Leukozyten, Hämatokrit, C-reaktives Protein)

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zu Veränderungen der Leukozyten und des Hämatokrits unter Quetiapinbehandlung sind unter Punkt 1.12.3 dargestellt. Unter der Medikation von Quetiapin und Olanzapin konnte die höchste CRP-Konzentration gefunden werden (Meyer et al., 2009), was auch in einer Einzelfallanalyse bestätigt wurde (Liolios & Sentissi, 2012). Auch in einer weiteren Studie (Hefner, Shams, Unterecker, Falter, & Hiemke, 2016) wurden bei einer Behandlung mit Risperidon, Clozapin und Quetiapin erhöhte CRP Werte gefunden, wobei sich für Quetiapin nur der Trend dahin feststellen ließ. Zu den Leukozyten, Hämatokrit und CRP-Werten in Zusammenhang mit N-Desalkylquetiapin gibt es keine Befunde.

1.12.6 *Leberparameter (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyl-Transferase, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Glutamatdehydrogenase)*

Mit Quetiapin behandelte Patienten hatten zu Beginn der Studie keine Auffälligkeiten bezüglich ihrer AST- oder ALT- Konzentration, nach 6 Monaten zeigten die Teilnehmer durchschnittlich höhere ALT-, AST- und GGT- und direkte Bilirubinwerte (Atasoy et al., 2007). Quetiapin führt zu keiner Verschlimmerung der Lebererkrankung bei Alkoholabhängigen (Vatsalya et al., 2016). Im Hinblick auf eine Leberbeeinträchtigung durch N-Desalkylquetiapin gibt es keinerlei Befunde.

1.12.7 *Weitere Parameter (TSH und Kreatinin)*

Drei Monate nach Beginn einer Quetiapinbehandlung konnte in einer Studie ein signifikanter Anstieg von TSH festgestellt werden (Baeza et al., 2017), was hingegen in einer anderen Studie nicht bestätigt werden konnte (Kelly & Conley, 2005). Hier stieg die TSH-Konzentration unter der Quetiapintherapie nicht signifikant an.

Es gibt einen Case Report, der berichtet, dass ein 48-Jähriger Mann nach der Einnahme von 12000 mg Quetiapin Prolong eine akute Rhabdomyolyse entwickelte (Liolios & Sentissi, 2012). Der Einfluss von Quetiapin auf die Kreatininkonzentration wurde noch nicht ausreichend untersucht, zu N-Desalkylquetiapin gibt es noch keinerlei Ergebnisse.

Gemäß der Datenbank Pubmed gibt es keine Befunde bezüglich Quetiapin und N-Desalkylquetiapin und ihren Einfluss auf Natrium, Kalium, Calcium, Ferritin und Eiweiß.

2. Fragestellung

Ausgangspunkte für diese Studie waren einerseits die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Quetiapin und die Non-Compliance, sowie andererseits die zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich der metabolischen UAW. Zudem gibt es keine Forschungsergebnisse zu einem möglichen Zusammenhang von N-Desalkylquetiapin und den UAW, so dass hier großer Forschungsbedarf besteht.

Im Rahmen dieser Untersuchung sollen Kenntnisse über die Beziehung zwischen den Serumspiegeln von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin und weiteren demographischen und laborparametrischen Faktoren gewonnen werden. Bei einer zeitgleichen Erhebung von Quetiapin und N-Desalkylquetiapin sowie dem Blutbild der Patienten können eventuelle Nebenwirkungen relativ zeitnah aufgedeckt werden sowie die Wirkung der Medikation auf einzelne Laborparameter untersucht werden. Bezüglich der persönlichen Patientendaten wurden Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Diagnose nach ICD-10, stationäre Verweildauer, Anzahl der Aufenthalte, Erstmanifestationsalter und die gegebene Dosis erhoben. Bei der Auswertung des Blutbildes stehen vor allem die Parameter der Leber, Niere, Zellen, Entzündungswerte, Metabolismus und Gerinnung im Fokus, da diese von besonderer klinischer Bedeutung sind. Der Einfluss von Quetiapin bzw. besonders von N-Desalkylquetiapin auf verschiedene Blutparameter wird in der Forschung häufig vernachlässigt, so dass Aussagen über die (Langzeit-) Folgen für bestimmte Organe bislang schwierig zu treffen sind.

Im Folgenden erfolgt eine Auflistung der Forschungsfragen:

Forschungsfrage 1:

Gibt es einen signifikanten Unterschied bei Männern und Frauen in Bezug auf die auf die Dosis, sowie der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Forschungsfrage 2:

Replikation des Ergebnisses, dass Rauchen keinen signifikanten Einfluss auf die Dosis, sowie die Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration hat.

Forschungsfrage 3:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gewichtsveränderung der Patienten und der Dosis, sowie der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Forschungsfrage 4:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Dosis, sowie der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Forschungsfrage 5:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patienten mit wenigen und viele stationären Aufenthalten im Hinblick auf die Dosis, Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Forschungsfrage 6:

Gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer positiven im Vergleich zu denen mit einer negativen Familienanamnese im Hinblick auf die Dosis oder die Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Forschungsfrage 7:

Gibt es signifikante Zusammenhänge zwischen der Herzfrequenz, dem systolischen und diastolischen Blutdruck der Patienten und der Dosis, der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Forschungsfrage 8:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Quetiapin und N-Desalkylquetiapinkonzentration und den verschiedenen Laborparameterclustern?

Forschungsfrage 9:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Quetiapin und N-Desalkylquetiapinkonzentration und verschiedenen einzelnen Laborparametern?

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 dem routinemäßigen TDMS des Labors der Klinik der Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München, 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 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- stationäre Patienten (Aufnahme erfolgte dabei unabhängig von der Studie)
- Verabreichung von Quetiapin
- jegliche Art der Diagnose
- jegliche Art der Komedikation
- ab 18. Lebensjahr
- zum Zeitpunkt der Testung lag eine gleichbleibende Quetiapin Dosis seit 5 Tagen vor
- keine bekannte Leber- oder Nierenerkrankung
- vorliegende, verfügbare Daten zu:
 - o demographische Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht)
 - o Psychiatrische Diagnose nach ICD-10
 - o 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
- Herzfrequenz
- Systolischer und diastolischer Blutdruck
- Laborparameter

3.3 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- ambulante Patienten
- minderjährige Patienten
- fehlende/unvollständige Daten im Hinblick auf
 - Patientenummer
 - Dosis
 - Angaben über Komedikation
 - Quetiapinkonzentration
 - N-Desalkylquetiapinkonzentration
 - Leber- und Nierenerkrankungen
 - einzelne Laborparameter

3.4 Patientendokumentation

Die demographischen Variablen wurden aus dem Arztbrief der Patienten entnommen, der bei Entlassung vom jeweils behandelnden Arzt ausgefüllt wurde. Zudem wurden weitere klinische Informationen aus Kurvenblättern der Patienten gewonnen. 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, Herzfrequenz)
- 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

3.5 Studienablauf

Die demographischen und klinischen Daten wurden den Patientenakten entnommen und mit den laborparametrischen Daten zusammengeführt. Ein Patient wurde in diese Studie eingeschlossen, sobald er die Kriterien erfüllte und es gab kein offizielles, vorgegebenes Studienende. Mit der letzten TDM Messung wurde der Aufenthalt bzw. die Erhebung als beendet angesehen, da keine weiteren Daten mehr vorlagen. Das Studienende wurde somit individuell für jeden Patienten festgelegt.

3.6 Laboranalysen

Die Analyse der Laborparameter erfolgte für alle Blutproben im Labor des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Marchioninistraße 15.

Folgende Parameter wurden erhoben und thematisch in Cluster gebündelt:

- Stoffwechsel/ metabolische Parameter
 - Cholesterin
 - HDLC
 - LDLC
 - Glukose
 - Harnsäure
 - Triglyzeride

- Zellen
 - Leukozyten
 - Erythrozyten
 - Thrombozyten
 - Hämatokrit

- Gerinnung
 - Thrombozyten
 - Quick

- Entzündung
 - Leukozyten
 - Hämatokrit
 - C-reaktives Protein

- Leber
 - ALT-GPT
 - AST-GOT
 - GGT
 - AP

- Bilirubin
- GLDH
- Weitere interessante Variablen, die jedoch nicht in Cluster gebündelt wurden:
 - TSH
 - Natrium
 - Kalium
 - LDH
 - Calcium
 - Erythrozyten
 - Hb
 - Eiweiß
 - Kreatinin
 - Ferritin

Folgende Parameter wurden zunächst auch erhoben, konnten aber aufgrund von zu vielen fehlenden Werten nicht ausgewertet werden.

- MCV
- MCH
- MCHC
- Albumin
- Bilirubin dir
- Chlorid
- Cholesterase
- Eisen
- fT31
- ft41
- HbA1c
- Harnstoff
- Kreatininclearance
- Lipase
- Osmolalität
- Magnesium
- Phosphat

3.7 Erhebung der Laborparameter

Die Gewinnung der Laborparameter erfolgte über folgende Methode:

3.7.1 Chemikalien und Reagenzien

Die Analyte Quetiapin (als Fumarat), N-Desalkylquetiapin, Amisulprid, Aripiprazol, Dehydro-Aripiprazol, Clozapin, Desmethyl-Clozapin, Escitalopram (als Oxalat), Haloperidol, reduziertes Haloperidol, Mirtazapin, Desmethyl-Mirtazapin, Olanzapin, 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. Sämtliche isotopenmarkierten 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) erhalten. 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 erhalten (München, Germany).

3.7.2 Eichproben, Qualitätskontrolle, interne Standards

Die Stocklösungen der separat eingewogenen Analyte wurden durch Lösen in Methanol, Ethanol oder in DMSO produziert. Die Stocklösungen wurden anschließend kombiniert, um zehnfach konzentrierte Spike-Lösungen für die einzelnen Kalibratoren zu erhalten. Zur Gewinnung einer physiologischen Matrix wurde ein Volumenanteil dieser 10fachen Spike-Lösung mit neun Volumenanteilen

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

3.7.3 Aufbereitung der Proben

Zunächst wurden 50µl des Kalibrators, der Qualitätskontrolle oder der Patientenprobe mit 25µl 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 50Mm Zinksulfat, wurden hinzugegeben und für weitere fünf Minuten vermengt. Nach 10-minütiger Zentrifugation bei 20.000g bei 4°C wurden 100µl Überstand in ein Probengefäß aus Glas überführt und zur Injektion in einen Autosampler (10°C ± 5°C Probenkühlung) gestellt.

3.7.4 HPLC Konditionen

Die chromatographische Trennung wurde mit einem Waters HPLC System vollzogen, 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 Lynx V4.1 (Waters, Milford, Massachusetts, die USA) durchgeführt.

Die chromatographische Trennung wurde mit einer Gesamtdurchlaufzeit von 7 Minuten mit einer PerfectSil Target ODS-3 HD Säule (100mm x 2.1mm) mit 5µm Partikelgröße (MZ Analysentechnik, Mainz, Deutschland) durchgeführt. 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 vermengt: 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-Luftpolstervor 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].

3.7.5 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 eingestellt.

Hiermit wurden die Produktionen der optimalen Quantifier und Qualifier ausgewählt. Die MS-Bedingungen für jeden Analyten und seinen korrespondierenden internen Standard sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die Evaluation der Daten fand mithilfe der Waters QuanLynx 4.1 Software (Waters, Milford, Massachusetts, die USA) statt.

3.8 Datenauswertung und statistische Analysen

Bei der statistischen Berechnung der demographischen, klinischen und laborparametrischen 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 es auf 0.0019 (0.05/26) verändert, da 26 Variablen in diese Clusteranalysen eingeschlossen wurden. Die Berechnungen erfolgten mithilfe

des Programmes R. Mithilfe der Clusteranalysen konnten bezüglich dieser längsschnittlichen Daten Aussagen über die Veränderung der Zeit getroffen werden. Es wurden die Hypothesen im Hinblick auf die absoluten Werte überprüft, aber im Detail über die Veränderung dieser. Wenn beispielsweise eine hohe Dosis von Quetiapin eingenommen wurde und sich das absolute Gewicht daraufhin veränderte, bedeutet dies eine positive Korrelation über die Zeit und damit eine gemeinsame Änderung. Bei den Clusteranalysen verstärken oder schwächen sich die Effekte gegenseitig, so dass in einem zweiten Schritt auf bivariate Analysen zurückgegriffen wurde, um den jeweils einzelnen Effekt eines Laborparameters zu untersuchen.

4. Ergebnisse

4.1 Studienteilnehmer

Da dies eine retrospektive Studie war, wurden keine Einverständniserklärungen eingeholt. Im Analysezeitraum wurden 1276 Blutproben von insgesamt 665 Probanden auf ihre Quetiapin und N-Desalkylquetiapinkonzentration untersucht. Alle Teilnehmer befanden sich in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München. Davon waren 339 Männer und 326 Frauen im Alter von 18-91 Jahren. Das durchschnittliche Alter lag bei 48,75 (SD= 16,05). Das durchschnittliche Alter der Erstmanifestation war 36,39 Jahre (SD= 15,57 Jahre). Der früheste Patient, dessen Daten nacherhoben wurden, wurde im November 2012 stationär in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der 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 Aufenthaltbeginns und der Erhebung. Jeder Patient wies mindestens eine psychiatrische Erkrankung gemäß dem *International classification of mental and behavioural disorders*, 10th Revision (ICD-10) auf. 335 Patienten hatten keine, 330 eine komorbide, sowie 134 zwei komorbide Erkrankungen. 54 Patienten litten zusätzlich unter somatischen Erkrankungen und 108 hatten einen Suizidversuch bzw. zeigten Selbstschädigung im Vorfeld der aktuellen Untersuchung. Die Patienten hatten im Durchschnitt 3,47 (SD= 2,63) Aufenthalte in psychiatrischen Krankenhäusern. Ein detaillierter Überblick über die Charakteristika der Patienten erfolgt in Tabelle 5.

Tabelle 5: Patienten-Charakteristika

(Gesamtstichprobe, N = 665 Patienten)

Charakteristika	Wert
Alter in Jahre	46,77 ± 16.02
Geschlecht	
Männlich	339 (50.90 %)
Weiblich	326 (48.95 %)
Diagnose	
Schizophrenie	127 (19.07 %)
Affektive Erkrankung	463 (69.52%)
Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	19 (2.85 %)
Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	17 (2.55 %)
Demenz	12 (1.80 %)
Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen	12 (1.80 %)
Andere	16 (2.40 %)
Komorbide Erkrankung	
ja	330 (49.55 %)
Nein	335 (49.55 %)
Anzahl der Medikamente	
Zu Beginn	3.54 ± 2.81
Am Ende	5.18 ± 3.02
Raucherstatus	
Nicht-Raucher	399 (59.91 %)
Raucher	265 (39.79 %)
Anzahl Zigaretten	
Zu Beginn	7.38 ± 12.02
Am Ende	6.48 ± 12.02
Familienanamnese	
keine psychiatrischen Erkrankungen bekannt	272 (40.84 %)
psychiatrische Erkrankungen bekannt	391(58.71 %)
Gewicht	78.79 ± 18.80
Größe	172.20 ± 9.33
Somatische Erkrankungen	
Ja	54 (8.11 %)
Nein	611 (91.74 %)
Suizidversuch/Selbstschädigung	
Ja	108 (16.21%)
Nein	558 (83.78%)
Alkohol	
Unregelmäßiger Konsum	505 (83.33%)
Regelmäßiger Konsum	158 (23.72%)
Drogen	
Unregelmäßiger Konsum	501 (75.23%)
Regelmäßiger Konsum	164 (24.62%)

Mittelwert ± Standardabweichung

4.2 Geschlecht

Forschungsfrage 1:

Gibt es einen signifikanten Unterschied bei Männern und Frauen in Bezug auf die auf die Dosis, sowie der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Um diese Forschungsfragen zu beantworten, wurden lineare, gemischte Modelle gerechnet. Es konnte ein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Dosis ($t=13.456(652.300)$; $p < 0.001$) gefunden werden, kein signifikantes Ergebnis bezüglich des Zusammenhanges mit der Quetiapinkonzentration ($t=0.633(709.800) = 0.527$) und eine signifikante Veränderungen im Hinblick auf die N-Desalkylquetiapinkonzentration ($t=7.772(667.800)$; $p < 0.001$). Die deskriptive Statistik zeigt, dass Männer eine durchschnittliche N-Desalkylquetiapinkonzentration von 70,85 ng/ml und Dosis von 88,22 mg haben, bei Frauen war es eine Konzentration von 99,64 ng/ml und eine Dosis von 69,84 mg (siehe Anhang Abbildung 2).

4.3 Rauchen

Forschungsfrage 2:

Replikation des Ergebnisses, dass Rauchen keinen signifikanten Einfluss auf die Dosis, sowie die Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration hat.

Um diese Forschungsfrage zu beantworten, wurde ein lineares, gemischtes Modell gerechnet. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchen und der Dosis ($t=0.625(658.000) = 0.532$), der Konzentration von Quetiapin ($t=1.204(712.300) = 0.229$) oder N-Desalkylquetiapin ($t=1.337(665.600) = 0.182$) festgestellt werden (siehe Anhang Abbildung 1).

4.4 Gewicht

Forschungsfrage 3:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gewichtsveränderung der Patienten und der Dosis, sowie der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Die linearen, gemischten Modelle stellen folgende Ergebnisse dar: es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gewichtsveränderung und der Dosis ($t=5.488e+16$ ($1.822e-17$); $p = 1$), einen signifikanten Zusammenhang mit der Quetiapinkonzentration ($t=5.808$ (730.900) = $p < 0.001$), aber nicht der N-Desalkylquetiapinkonzentration ($t=-0.790$ (782.100); $p = 0.430$; siehe Anhang Abbildung 3). Dies bedeutet, dass je höher die Quetiapinkonzentration, desto höher ist das Gewicht und umgekehrt. Dieser Zusammenhang gilt nicht für die Dosis und die Metabolitenkonzentration.

4.5 Alter

Forschungsfrage 4:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Dosis, sowie der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Die linearen, gemischten Modelle offenbaren kein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen dem Alter während des Aufenthaltes und der Dosis ($t=-0.978$ (652.2900 ; $p = 0.28$), der Quetiapinkonzentration ($t=-1.273$ (710.7009 ; $p = 0.203$), oder der N-Desalkylquetiapinkonzentration ($t=-1.058$ (676.400); $p = 0.290$; siehe Anhang Abbildung 4).

4.6 Anzahl stationärer Aufenthalte

Forschungsfrage 5:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patienten mit wenigen und viele stationären Aufenthalten im Hinblick auf die Dosis, Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Die linearen, gemischten Modelle offenbaren für die Dosis eine leichte Tendenz für einen Zusammenhang mit dem Anzahl der Aufenthalte ($t_{1.874} (654.900)$; $p = 0.06$). Je höher die gegebene Quetiapindosis war, desto mehr Aufenthalte hatten die Patienten. Für den Zusammenhang zwischen der Anzahl der stationären Aufenthalte und der Quetiapinkonzentration zeigt sich ein signifikantes Ergebnis ($t_{3.348} (746.800)$; $p < 0.001$). Während man bei Patienten mit nur einem Aufenthalt durchschnittlich 87,1 ng/ml Quetiapin im Blut detektieren kann, sind es bei 3 Aufenthalten 101,2 ng/ml, bei 4 Aufenthalten 147,2 ng/ml, bei 5 Aufenthalten 114,1ng/ml, bei 6 Aufenthalten 131,3ng/ml, bei 7 Aufenthalten 145,1ng/ml, bei 8 Aufenthalten 164,6ng/ml, bei 9 Aufenthalten 158,3 ng/ml und bei 10 Aufenthalten 222,5 ng/ml. Je höher die Quetiapinkonzentration ist, desto mehr Aufenthalte hat ein Patient bereits absolviert. Der Metabolit bestätigt diesen signifikanten Zusammenhang ($t_{3.809} (676.900)$; $p < 0.001$). Bei Patienten mit nur einem Aufenthalt findet man durchschnittlich 60,8 ng/ml Quetiapin im Blut, bei 3 Aufenthalten 90,0 ng/ml, bei 4 Aufenthalten 99,92 ng/ml, bei 5 Aufenthalten 82,37ng/ml, bei 6 Aufenthalten 144,4 ng/ml, bei 7 Aufenthalten 87,14 ng/ml, bei 8 Aufenthalten 139,2 ng/ml, bei 9 Aufenthalten 67,93 ng/ml und bei 10 Aufenthalten 80,55 ng/ml (siehe Abbildung 5).

4.7 Familienanamnese

Forschungsfrage 6:

Gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer positiven im Vergleich zu denen mit einer negativen Familienanamnese im Hinblick auf die Dosis oder die Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

In Bezug auf eine positive bzw. negative Familienanamnese und der Dosis konnte kein signifikantes Ergebnis gefunden werden ($t=0.173(657.200)$; $p = 0.863$), genauso wenig wie für die Quetiapinkonzentration ($t=-1.860 (713.700)$; $p = 0.063$) und die N-Desalkylquetiapinkonzentration ($t=-0.162 (666.200)$; $p = 0.872$; siehe Anhang Abbildung 6).

4.8 Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck

Forschungsfrage 7:

Gibt es signifikante Zusammenhänge zwischen der Herzfrequenz, dem systolischen und diastolischen Blutdruck der Patienten und der Dosis, der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration?

Die linearen, gemischten Modelle offenbaren kein signifikantes Ergebnis im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der Dosis ($t=-0.476 (558.100)$; $p = 0.635$), ein signifikantes Ergebnis für die Quetiapinkonzentration ($t=4.400 (11727.300)$; $p < 0.001$), sowie der N-Desalkylquetiapinkonzentration ($t=5.388 (1008.400)$; $p < 0.001$; siehe Anhang Abbildung 7). Dies verdeutlicht, dass je höher die Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration ist, desto höher ist die Herzfrequenz und umgekehrt.

Weiterhin konnte eine leichte Tendenz für einen Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und der Dosis ($t=2.269 (541.300)$ $p < 0.05$), aber kein Zusammenhang bezüglich der Quetiapinkonzentration ($t=-0.983 (1176.200)$; $p = 0.326$), sowie der N-Desalkylquetiapinkonzentration ($t=-1.646 (927.700)$; $p = 0.100$,

siehe Anhang Abbildung 8) gefunden werden. Je höher demnach die Dosis von Quetiapin ist, desto höher ist der systolische Blutdruck.

In Bezug auf den diastolischen Blutdruck und der Dosis ($t=1.747$ (546.800); $p = 0.081$), der Quetiapinkonzentration ($t=1.527$ (1179.600); $p = 1.127$) und der N-Desalkylquetiapinkonzentration ($t=1.630$ (944.900); $p = 0.103$) konnte kein signifikantes Ergebnis abgebildet werden (siehe Anhang Abbildung 9).

4.9 Clusteranalysen der Laborparameter

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

Forschungsfrage 8:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Quetiapin und N-Desalkylquetiapinkonzentration und den verschiedenen Laborparameterclustern?

4.9.1 Metabolische Parameter

Im Folgenden sollen die Zusammenhänge zwischen der Veränderung der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration und den Stoffwechselfparametern Cholesterin, HDLC, Triglyzeride, LDLC, Glukose und Harnsäure dargestellt werden.

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen der Quetiapinkonzentration und Cholesterin ($t=0.307$ (183.840); $p = 0.759$), Triglyzeride ($t=0.268$ (183.750); $p = 0.789$), HDLC ($t=0.274$ (183.800); $p = 0.784$), LDLC ($t=0.308$ (183.800); $p = 0.759$), Glukose ($t=0.315$ (175.490); $p = 0.753$) und der Harnsäure ($t=0.831$ (167.440); $p = 0.407$) finden sich keine signifikanten Ergebnisse.

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen N-Desalkylquetiapin und Cholesterin ($t=0.202$ (110.030); $p = 0.840$), HDLC ($t=0.193$ (110.030); $p = 0.847$), Triglyzeride ($t=0.340$ (110.030); $p = 0.735$), LDLC ($t=0.191$ (110.8030); $p = 0.849$), Glukose ($t=0.643$ (110.8030); $p = 0.522$) und der Harnsäure ($t=0.209$ (110.8030); $p = 0.835$) finden sich keine signifikanten Ergebnisse (siehe Anhang Abbildung 10).

4.9.1 Zelluläre Parameter

Im Folgenden sollen die Zusammenhänge zwischen der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration und den Zellparametern Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und Hämatokrit untersucht werden.

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen Quetiapin und Leukozyten ($t=0.851$ (664.100); $p = 0.395$), den Erythrozyten ($t=1.253$ (554.100); $p = 0.211$), sowie dem Hämatokrit ($t=-1.904$ (599.900); $p = 0.057$) finden sich keine signifikanten Ergebnisse. Dennoch zeigt sich bei den Thrombozyten ein signifikantes Ergebnis ($t=-2.133$ (626.300); $p = 0.003$). Je höher die Quetiapinkonzentration im Blut ist, desto weniger Thrombozyten finden sich.

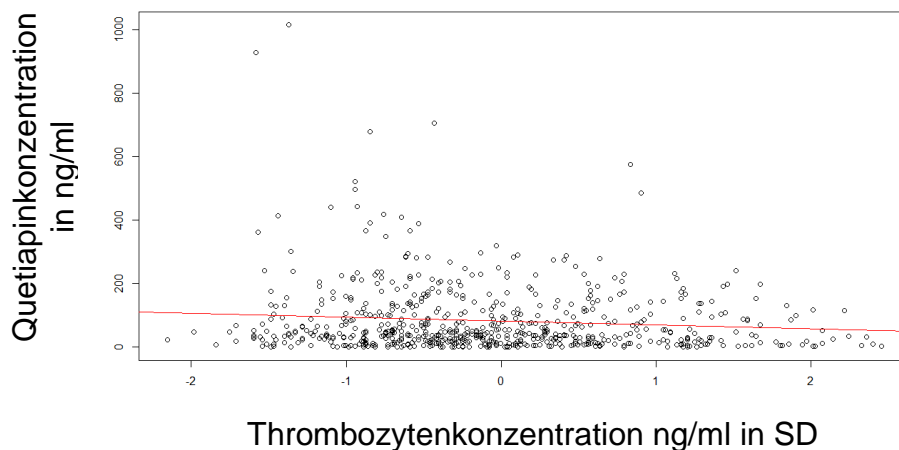


Abbildung 5: Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der Quetiapin- und der Thrombozytenkonzentration

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen N-Desalkylquetiapin und Leukozyten ($t=1.496$ (1210.500); $p = 0.135$), Erythrozyten ($t=0.547$ (905.400); $p = 0.584$), Thrombozyten ($t=-0.161$ (1014.700); $p = 0.873$) sowie dem Hämatokrit ($t=-2.038$ (1010.700); $p = 0.042$; siehe Anhang Abbildung 11) finden sich keine signifikanten Ergebnisse.

4.9.2 Gerinnungsparameter

Im Folgenden sollen die Zusammenhänge zwischen der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration und den Gerinnungsparametern Thrombozyten und Quick, untersucht werden.

Zwischen der Quetiapinkonzentration und den Thrombozyten ($t=0.061$ (132.230); $p = 0.952$) und Quick ($t=-2.354$ (144.430); $p = 0.020$) sowie zwischen der N-Desalkylquetiapinkonzentration und den Thrombozyten ($t=0.950$ (179.350); $p = 0.343$) und Quick ($t=0.649$ (241.410); $p = 0.517$; siehe Abbildung 12) offenbaren sich keine signifikanten Zusammenhänge.

4.9.3 Entzündungsparameter

Im Folgenden sollen die Zusammenhänge zwischen der Quetiapin- und der N-Desalkylquetiapinkonzentration und den Entzündungsparametern Leukozyten, Hämatokrit und dem CRP untersucht werden.

Zwischen der Quetiapinkonzentration und den Leukozyten ($t=-0.565$ (547.500); $p = 0.572$), sowie dem Hämatokrit ($t=0.607$ (514.100); $p = 0.544$) fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge, doch bei CRP ließ sich ein signifikantes Ergebnis detektieren ($t=2.996$ (531.500); $p = 0.0029$). Je mehr Quetiapin im Blut gemessen wird, desto mehr CRP wurde produziert.

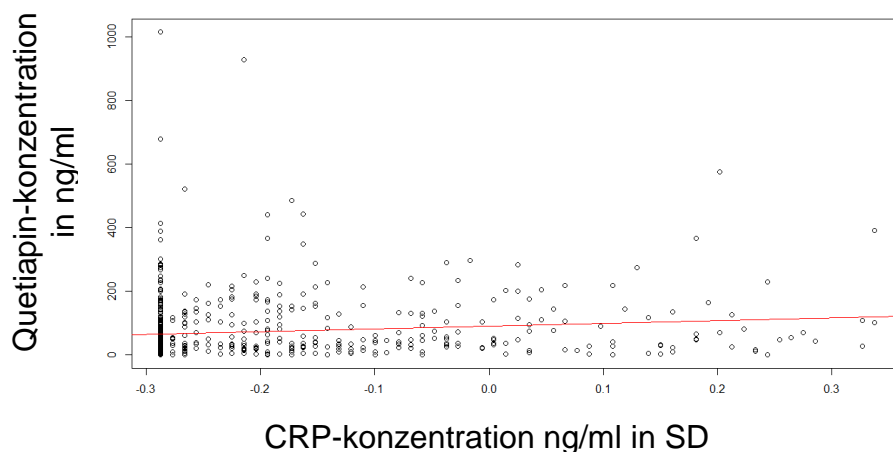


Abbildung 6: Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der Quetiapin- und der CRP-Konzentration

Zwischen der N-Desalkylquetiapinkonzentration und den Leukozyten ($t=3.851(1031.600)$; $p < 0.0017$) und beim Hämatokrit ($t=2.588(984.300)$; $p < 0.0017$) und dem CRP ($t=3.518(998.400)$; $p < 0.0017$) zeigen sich signifikante Zusammenhänge (siehe Abbildung 13). Dies bedeutet, dass je höher die N-Desalkylquetiapinkonzentration ist, desto niedriger sind die Werte der Leukozyten, dem Hämatokrit und desto höher ist die CRP-Konzentration.

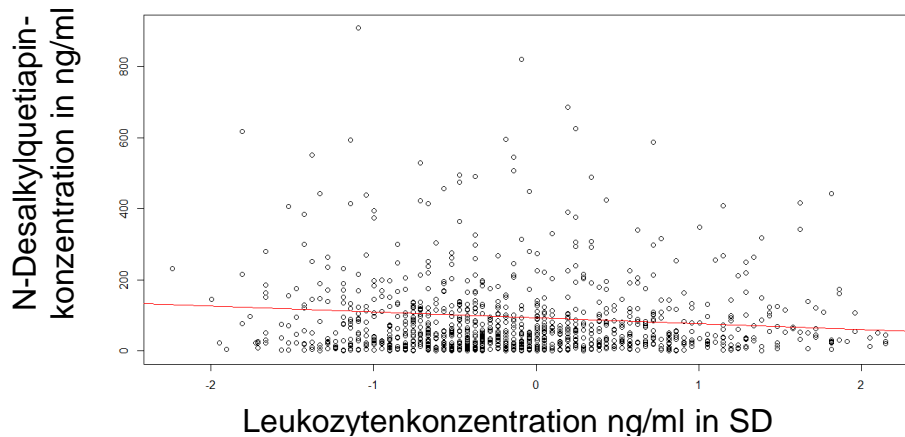


Abbildung 7: Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der N-Desalkylquetiapin- und der Leukozytenkonzentration

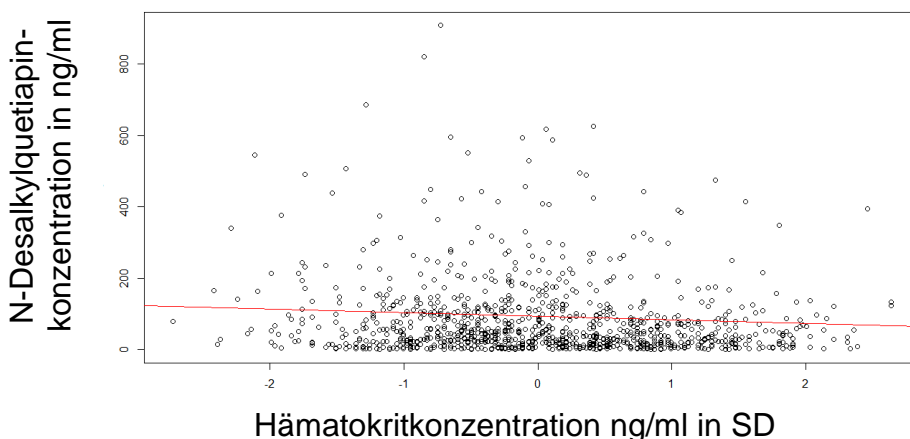


Abbildung 8: Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der N-Desalkylquetiapin- und der Hämatokritkonzentration

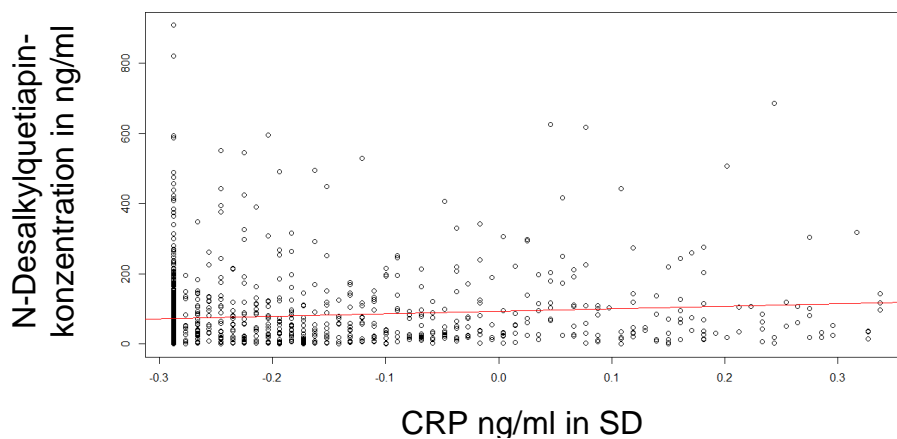


Abbildung 9: Darstellung des negativen Zusammenhanges zwischen der N-Desalkylquetiapin- und der CRP-Konzentration

4.9.4 Leberparameter

Im Folgenden sollen die Zusammenhänge zwischen der Quetiapin- und der N-Desalkylquetiapinkonzentration und den Leberparametern ALT, AST, GLDH, GGT, aP und Bilirubin erforscht werden.

Zwischen der Quetiapinkonzentration und der ALT ($t=0.180$ (23.930); $p = 0.859$), AST ($t=1.038$ (9.240); $p = 0.326$), GLDH ($t=1.428$ (7.680); $p = 0.193$), GGT ($t = -0.061$ (37.520); $p = 0.952$), aP ($t = 0.722$ (33.550); $p = 0.476$) und dem Bilirubin ($t = -2.809$ (8.490); $p = 0.021$) finden sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse, genauso wenig wie bei der N-Desalkylquetiapinkonzentration und der ALT ($t=0.533$ (51.310); $p = 0.596$), AST ($t=-1.597$ (55.130); $p = 0.272$), GGT ($t=1.597$ (55.990); $p = 0.116$), aP ($t = -0.094$ (52.800); $p = 0.925$), dem Bilirubin ($t=-2.724$ (47.420); $p = 0.009$) und der GLDH ($t=-0.410$ (41.610); $p = 0.684$; siehe Abbildung 14).

4.10 Bivariate Analysen der einzelnen Laborparameter

Forschungsfrage 9:

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Quetiapin und N-Desalkylquetiapinkonzentration und verschiedenen einzelnen Laborparametern?

4.10.1 Quetiapinkonzentration und einzelne Laborparameter

	T- Wert	Fehler	P- Wert
Quick	-2.373	157.960	0.0188*
Leukozyten	0.247	689.500	0.805
Erythrozyten	-0.529	635.200	0.597
Hb	-1.29	617.500	0.197
Hk	-1.248	664.800	0.212
Thrombozyten	-1.492	661.500	0.136
ALT_GPT	2.393	671.900	0.017*
Albumin	-0.04	31.050	0.968
aP	1.385	270.330	0.167
AST_GOT	2.261	658.400	0.0241 *
Bilirubin	-0.113	298.060	0.91
Glucose	0.303	213.110	0.762
Calcium	0.272	257.860	0.786
Cholesterin	0.264	199.450	0.792
CRP	2.591	571.400	0.00982 **
Eisen	-1.023	98.920	0.309
Eiweiß	0.038	102.800	0.97
Ferritin	0.557	51.240	0.58
GLDH	0.142	179.940	0.887
HDL-Cholesterin	-2.678	163.470	0.00816 *
Harnsäure	2.163	302.020	0.0313 *
Kalium	0.601	681.500	0.548
Kreatinin	0.504	644.300	0.615
LDH	0.112	78.790	0.911
LDL-Cholesterin	1.092	168.990	0.276
Natrium	-1.832	637.800	0.0673
TSH	0.409	157.690	0.683
Triglyzeride	3.198	154.540	0.00168 **

Tabelle 6: T-Wert, Fehler und P-Wert der Analyse von Quetiapinkonzentration und einzelnen Laborparametern

In der Tabelle 6 sind die Ergebnisse der bivariaten Analysen der einzelnen Laborparameter dargestellt. Die ausführlichen Ergebnisse finden sich im Anhang bei Abbildung 15. Die signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden noch graphisch dargestellt.

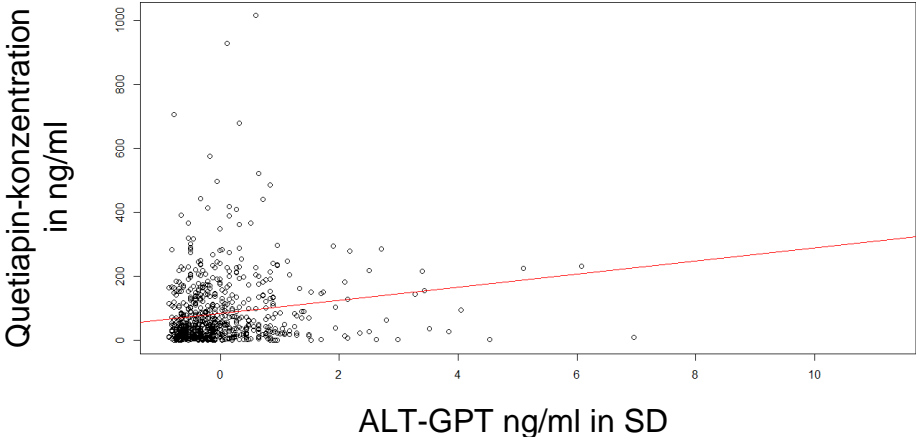


Abbildung 10: Ergebnisse der Analyse von Quetiapinkonzentration und ALT_GPT

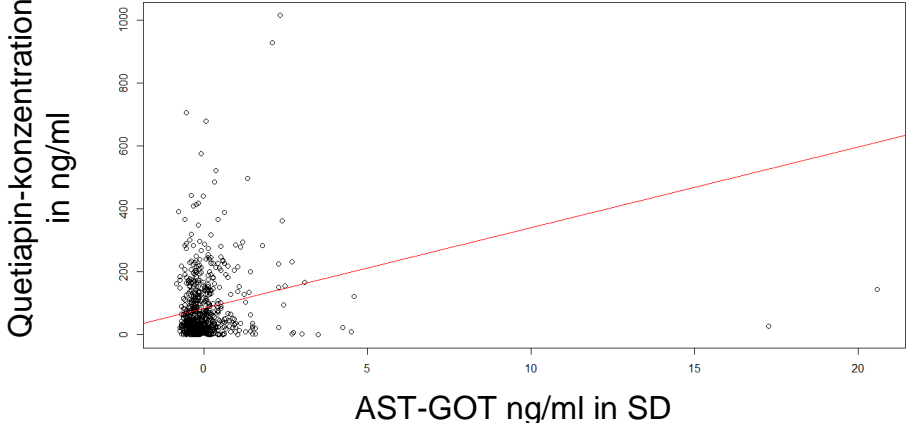


Abbildung 11: Ergebnisse der Analyse von Quetiapin und AST_GOT

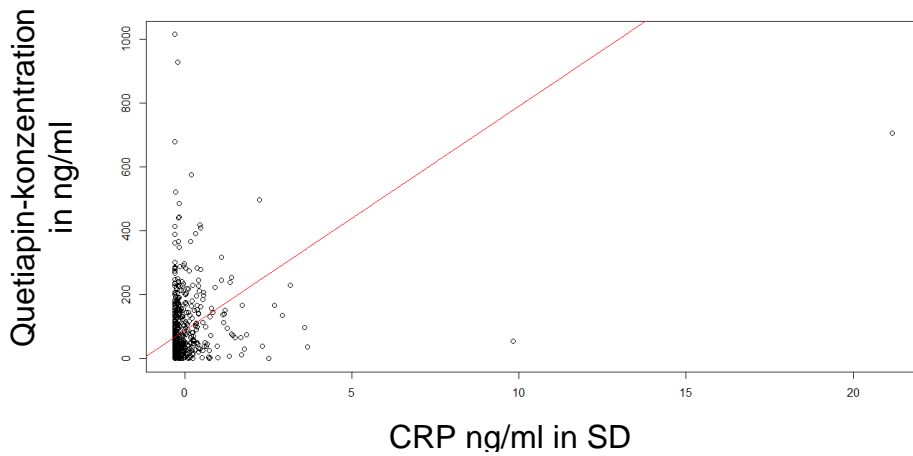


Abbildung 12: Ergebnisse der Analyse von Quetiapin und CRP

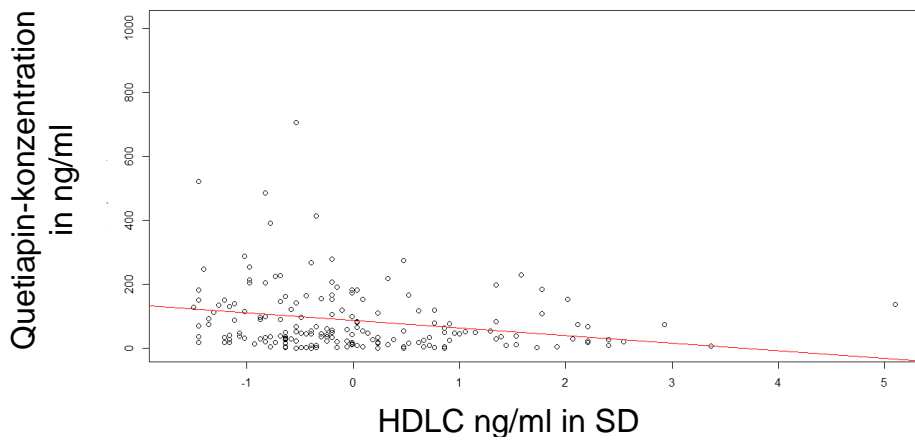


Abbildung 13: Ergebnisse der Analyse von Quetiapin und HDLC

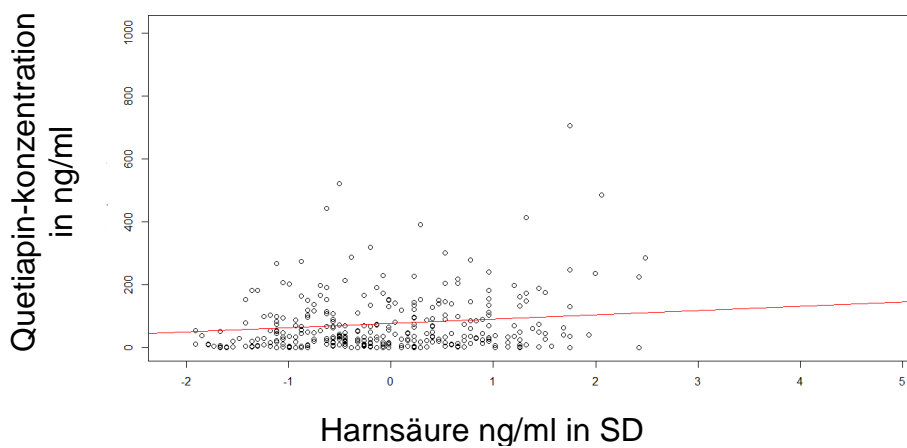


Abbildung 14: Ergebnisse der Analyse von Quetiapin und Harnsäure

4.10.2 N-Desalkylquetiapinkonzentration und einzelne Laborparameter

	T- Wert	Fehler	P- Wert
Quick	0.906	248.24	0.366
Leukozyten	-2.273	1232.300	0.0232 *
Erythrozyten	-2.301	1059.500	0.0216 *
Hb	-1.804	1030.600	0.0715 .
Hk	-3.277	1132.100	0.00108 **
Thrombozyten	-0.009	1029.700	0.993
ALT_GPT	0.861	1169.800	0.389
Albumin	0.329	47.130	0.744
aP	2.406	597.000	0.0164 *
AST_GOT	0.976	1216.70	0.329
GGT	-0.063	999.700	0.95
Bilirubin	-2.994	480.900	0.0029 **
Glucose	2.059	331.40	0.0403 *
Calcium	3.248	441.000	0.00125 **
Cholesterin	0.584	291.990	0.56
CRP	2.763	1049.100	0.00583 *
Eisen	-0.896	156.06	0.371
Eiweiß	0.038	102.750	0.97
Ferritin	-0.826	157.64	0.41
GLDH	0.799	417.500	0.424
HDL-Cholesterin	2.472	257.81	0.0141*
Harnsäure	-0.982	489.000	0.326
Kalium	1.055	1217.900	0.291
Kreatinin	3.92	1135.400	9.39e-05 ***
LDH	-0.188	114.200	0.851
LDL-Cholesterin	0.764	168.250	0.446
Natrium	0.237	1198.3000	0.812
TSH	-0.05	280.5700	-0.05
Triglyzeride	-0.527	289.040	0.599

Tabelle 7: T-Wert, Fehler und P-Wert der Analyse von N-Desalkylquetiapinkonzentration und einzelnen Laborparametern

In der Tabelle 7 sind die Ergebnisse der bivariaten Analysen der einzelnen Laborparameter dargestellt. Die ausführlichen Ergebnisse finden sich im Anhang bei

Abbildung 16. Die signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden noch graphisch dargestellt.

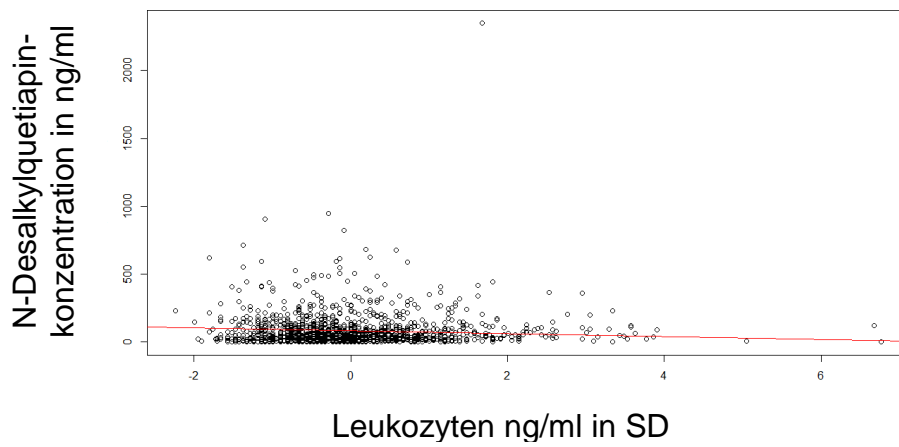


Abbildung 15: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapinkonzentration und Leukozyten

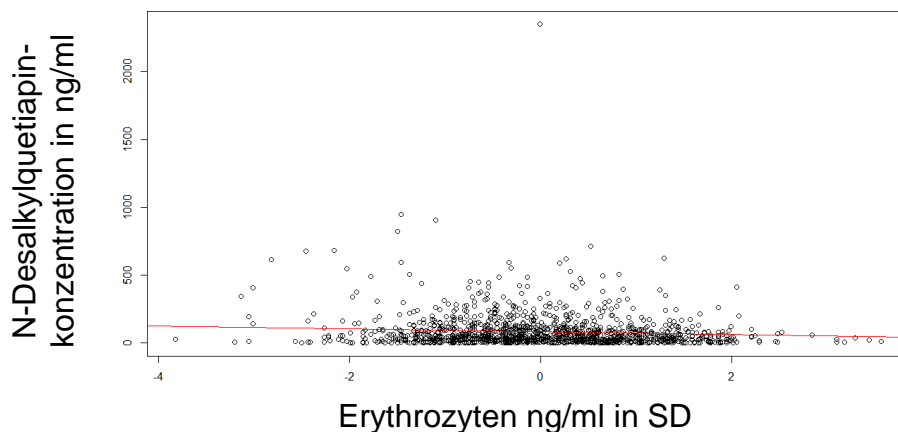


Abbildung 16: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Erythrozyten

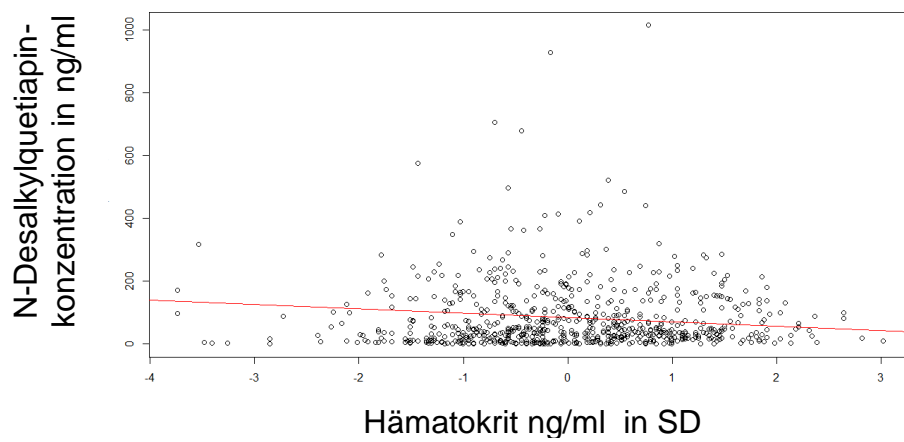


Abbildung 17: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Hämatokrit

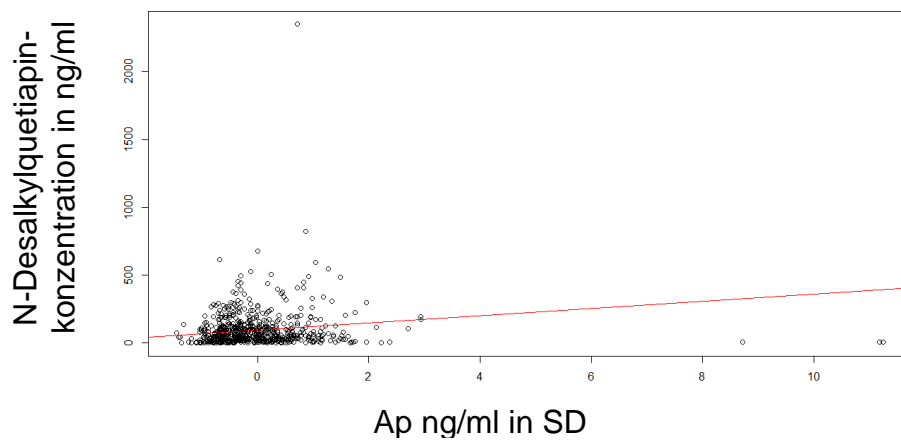


Abbildung 18: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und aP

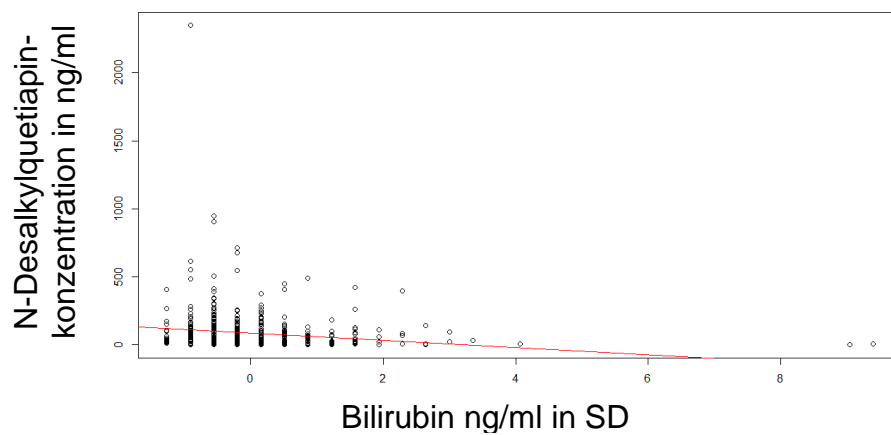


Abbildung 19: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Bilirubin

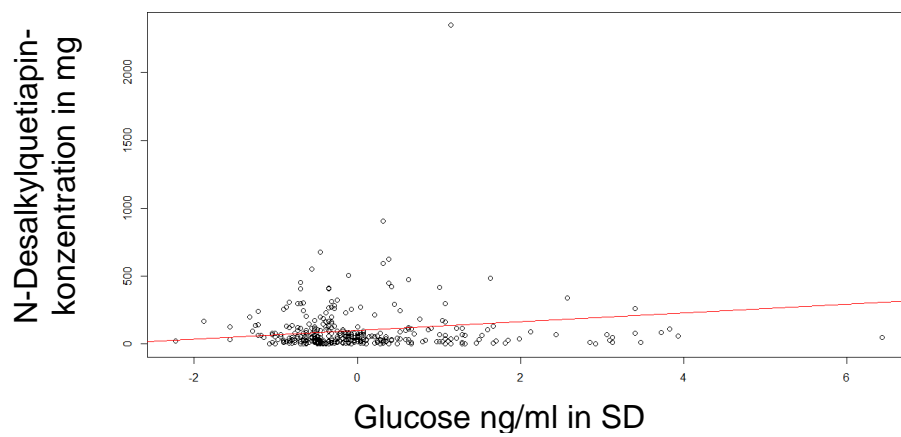


Abbildung 20: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Glucose

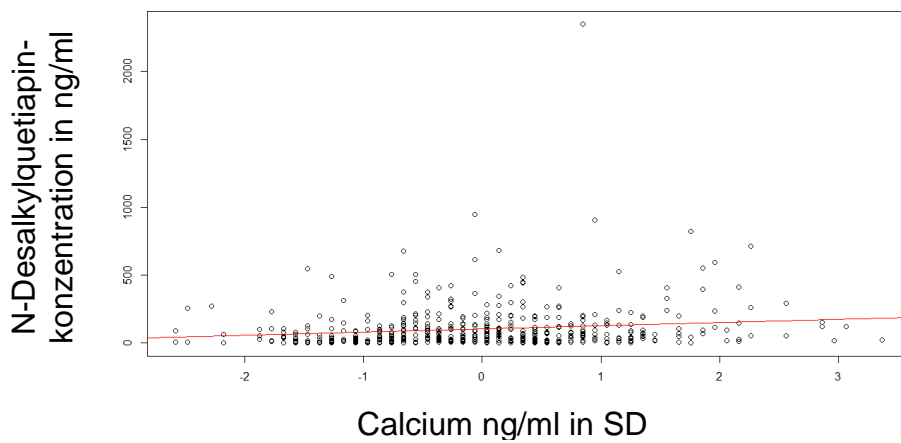


Abbildung 21: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und Calcium

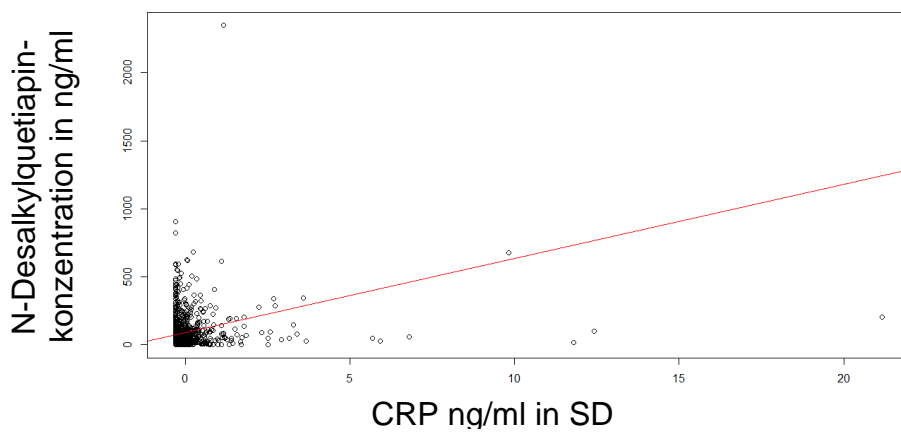


Abbildung 22: Ergebnisse der Analyse von N-Desalkylquetiapin und CRP

4.11 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

In der vorliegenden naturalistischen, retrospektiven Studie wurden 1276 Blutproben von insgesamt 665 Probanden auf ihre Quetiapindosis bzw. -konzentration und N-Desalkylquetiapinkonzentration untersucht, wobei Zusammenhänge zwischen demographischen und laborparametrischen Variablen im Fokus standen. Aufgrund der Vielzahl der Ergebnisse werden hier noch einmal ausschließlich die signifikanten Ergebnisse zusammengefasst.

4.11.1 Demographische Variablen

Bei der Forschungsfrage, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich ihrer Quetiapindosis und N-Desalkylquetiapinkonzentration gab, zeigte sich bei den Männern eine erhöhte Quetiapindosis (88,22 mg vs. 69,84 mg), aber eine niedrigere N-Desalkylquetiapinkonzentration als bei Frauen (70,85 ng/ml vs. 99,64 ng/ml). Zudem zeigte sich der Effekt, dass eine erhöhte Quetiapinkonzentration mit einem höheren Gewicht einhergeht. Bei Patienten, die viele Aufenthalte in psychiatrischen Kliniken hatten, wurde eine erhöhte Quetiapinkonzentration gefunden (1 Aufenthalt 87,1 ng/ml; 3 Aufenthalte 101,2 ng/ml; 5 Aufenthalte 114,1 ng/ml und 10 Aufenthalte 222,5 ng/ml), genauso wie die N-Desalkylquetiapinkonzentration erhöht war (1 Aufenthalt 60,8 ng/ml; 3 Aufenthalte 90,0 ng/ml; 5 Aufenthalte 82,4 ng/ml und 10 Aufenthalte 80,6 ng/ml). Es gibt zudem die Tendenz von steigenden Quetiapindosen bei mehreren Aufenthalten.

4.11.2 Klinische Variablen

In Bezug auf die Herzfrequenz offenbarte sich, dass je höher die Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration im Blut ist, desto höher die Herzfrequenz.

4.11.3 Clusteranalysen der Laborparameter

Die Analysen zeigen ein signifikantes Ergebnis für Leukozyten, Hämatokrit und CRP und N-Desalkylquetiapinkonzentration ergeben. Je höher die N-Desalkylquetiapinkonzentration, desto niedriger waren die Werte von Leukozyten, Hämatokrit und desto höher das CRP. Zudem verringert sich die Thrombozytenanzahl, je höher die Quetiapinkonzentration im Blut ist. Bei dem Cluster „Entzündungsparameter“ zeigt sich, dass das CRP ansteigt wenn die Quetiapinkonzentration sich erhöht.

4.11.4 Bivariate Analysen der einzelnen Laborparameter

Die bivariaten Analysen der einzelnen Parameter zeigten, dass je höher die Quetiapinkonzentration, desto höher sind die Werte von ALT-GPT, AST-GOT, CRP, Triglyzeride und Harnsäure und desto niedriger sind die Werte von Quick und HDL-Cholesterin. Weiterhin stellen sich die Ergebnisse für die N-Desalkylquetiapinkonzentration und die einzelnen Parameter folgendermaßen dar: Je höher die N-Desalkylquetiapinkonzentration, desto höher sind die Werte von aP, Glucose, Calcium, CRP, HDL-Cholesterin, Kreatinin und desto niedriger die Leukozyten- und Erythrozytenkonzentration, der Hämatokrit und die Bilirubinkonzentration.

5. Diskussion

5.1 Demographische Variablen

5.1.1 Geschlecht

In unserer Untersuchung konnten wir nachweisen, dass zwar keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Hinblick auf die Quetiapinkonzentration bestehen, wohl aber die Quetiapindosis und N-Desalkylquetiapinkonzentration signifikant verschieden bei Männern und Frauen waren. Dabei wiesen Männer eine niedrigere N-Desalkylquetiapinkonzentration auf als Frauen (70,85 ng/ml vs. 99,64 ng/ml), obwohl sie eine höhere Dosis (88,22 mg vs. 69,84 mg) erhielten. In unserer Studie wurden Männer und Frauen etwa gleich häufig eingeschlossen, so dass mögliche Verzerrungen ausgeschlossen werden konnten.

Einige *in-vitro* Studien beschreiben eine verstärkte Enzymaktivität von CYP3A4 bei Frauen (Fletcher, Acosta, & Strykowski, 1994; Harris, Benet, & Schwartz, 1995; Hulst et al., 1994; Hunt et al., 1992). Dies würde bedeuten, dass bei einer niedrigeren Dosis die Frauen auch eine niedrigere Quetiapinkonzentration als Folge der verstärkten Enzymaktivität hätten. Diese Studie zeigte, dass Männer eine erhöhte Dosis von Quetiapin erhielten und nachdem es keine Unterschiede in der Quetiapinkonzentration gab, man eher von einer erhöhten CYP3A4 Aktivität bei den Männern ausgehen müsste.

Bisher wurde bei Pubmed keine Studie veröffentlicht, die sich mit dem Metaboliten und Geschlechtsunterschieden beschäftigte. Dennoch gibt es Befunde, dass das CYP2D6, über das N-Desalkylquetiapin vorrangig verstoffwechselt wird, bei Frauen erhöht ist (Hagg, Spigset, & Dahlqvist, 2001; Tamminga et al., 1999). Dieses Ergebnis stimmt mit unseren Resultaten überein.

Als eine mögliche Erklärung der Unterschiede bei der Quetiapin und N-Desalkylquetiapinkonzentration wird die erhöhte *area under the curve*, die maximale Serumkonzentration, absolute Bioverfügbarkeit und die Verteilung im Gehirn bei N-Desalkylquetiapin im Vergleich zu Quetiapin diskutiert (Kim, Weon, Hong, Chung, & Lee, 2016). Vielleicht waren es diese Unterschiede, die ein signifikantes Ergebnis von N-Desalkylquetiapin im Vergleich zu der Quetiapinkonzentration hervorgerufen haben. Eine weitere Erklärung für die Unterschiede bei der Quetiapin- und N-

Desalkylquetiapinkonzentration könnten die unterschiedliche Aktivität der Enzyme sein, da CYP2D6 bei Frauen aktiver ist, während es bei CYP3A4 noch keinen eindeutigen Trend gibt.

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch der Befund von Aichhorn und Kollegen (2005), die keinen Geschlechterunterschied im Hinblick auf die durchschnittliche Risperidon-Plasmakonzentration nachwiesen. Risperidon ist insofern mit Quetiapin vergleichbar, als dass es auch über CYP3A4 und CYP2D6 verstoffwechselt wird. Darüber hinaus untersuchte jene Studie auch den Einfluss auf den Metaboliten von Risperidon, namens 9-Hydroxyrisperidon. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede bei Männern und Frauen gefunden werden.

Es wurde postuliert, dass man aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität Geschlechtsunterschiede der CYP-Enzyme nur in Studien mit mehr als 1000 Teilnehmern sicher identifizieren kann (Tamminga et al., 1999). Diese Variabilität könnte auch die Ursache dafür sein, dass zwischen den *in-vitro* und *in-vivo* Daten so große Unterschiede bestehen. Aus diesem Grund muss zum Einen überprüft werden, ob Ergebnisse von *in-vitro* auf *in-vivo* Studien übertragen werden können, zum Anderen muss die Rolle der interindividuellen Variabilität noch genauer untersucht werden. Darüber hinaus müssen größere Studienpopulationen untersucht werden, um den Einfluss von interindividueller Variabilität abschätzen zu können.

5.1.2 Rauchen

Die im Zigarettenrauch vorkommenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe induzieren weder CYP3A4 und noch CYP2D6 (Aichhorn et al., 2005), worüber Quetiapin in erster Linie abgebaut wird. Somit hat Rauchen keine Bedeutung für die Quetiapinkonzentration, ebenso wenig wird die Quetiapindosis von Tabakkonsum beeinflusst (Handley, Bowskill, Patel, & Flanagan, 2013). Bei einer Untersuchung von Kindern und Jugendlichen konnte kein signifikanter Einfluss des Rauchens nachgewiesen werden (Albantakis et al., 2017), wodurch die bisherigen Resultate verifiziert werden. Eine *in-vitro* Studie bewies, dass es keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und der CYP3A4 Aktivität gab (Hunt, Westerkam, & Stave, 1992). Stattdessen geht Rauchen mit einer erhöhten CYP1A2 Aktivität einher. Unsere

Befunde bestätigen ebenfalls, dass Rauchen keinen Einfluss auf die CYP3A4 Aktivität.

5.1.3 Gewicht

Interessanterweise gibt es bei unserer Untersuchung keine Korrelation zwischen verabreichter Dosis und einer Gewichtsveränderung über die Zeit. In einer Studie wurde ein Trend für den Zusammenhang zwischen Quetiapindosis und BMI gefunden (Rasmussen et al., 2014). Dies wurde auch in einer Studie für Kinder und Jugendliche bestätigt (Baeza et al., 2016). Gemäß unseren Ergebnissen ist anscheinend die Dosis von Quetiapin nicht entscheidend für eine Gewichtsveränderung, sondern es müssen andere Einflussfaktoren sein, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen Quetiapin und dem Gewicht vermitteln.

Die Ergebnisse verdeutlichen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gewichtsveränderung und der Quetiapinkonzentration. Unabhängig von der Dosis erhöht sich das Gewicht, je höher die Quetiapinkonzentration ist und umgekehrt.

Das Studiendesign lässt keine Kausalitätsüberprüfung zu. Die Fragen, ob zuerst das erhöhte Gewicht oder die erhöhte Quetiapinkonzentration aufgetreten ist bzw. sich beide Variablen gegenseitig beeinflussen, kann demnach nicht geklärt werden. Es könnte auch einen negativen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Metabolisierungsrate geben. Je höher das Gewicht demnach wäre, desto niedriger wäre die CYP3A4 Aktivität. Humanstudien, die einen möglichen Einfluss des Körpergewichtes auf die Metabolisierungsrate untersuchen, stehen noch aus. Eine Tierstudie mit unterernährten, schwangeren Ratten im Vergleich zu Normalgewichtigen konnte zeigen, dass deren Nachwuchs nach der Geburt an einigen Tagen eine erhöhte CYP3A1 und CYP3A2 Aktivität hatte, sowie die durchschnittliche CYP3A Aktivität der unterernährten Ratten an einem Tag der Studie signifikant höher war als die der Normalernährten (Zhu et al., 2013).

Andererseits zeigen viele Studien eine vermehrte Gewichtszunahme unter der Medikation mit Quetiapin (Borison, Arvanitis, & Miller, 1996; Small, Hirsch, Arvanitis, Miller, & Link, 1997), so dass das erhöhte Körpergewicht tendenziell eher von der Quetiapineinnahme verursacht wird.

Für die Detektion derartiger kausaler Zusammenhänge bedarf es Langzeitstudien. Arvanitis und Kollegen (1997) begründen die Gewichtszunahme mit einer verbesserten Gesundheit bzw. betrachten sie als Resultat einer verbesserten Gesundheit. Es könnten aufgrund dieser Datenlage keine Aussagen über eine mögliche verbesserte Gesundheit gemacht werden. Weitere Studien müssen sich diesem Thema widmen, so dass allgemeingültige Aussagen getroffen werden können.

5.1.4 Alter

Es ist eine große Herausforderung, die passende Medikation für ältere Patienten zu finden. Aufgrund der Tatsache, dass in einem erhöhten Alter eine Vielzahl von Komorbiditäten bestehen, müssen zahlreiche Medikamente verabreicht werden, die in Wechselwirkung zueinander treten können. Von den 665 eingeschlossenen Patienten waren 165 älter als 60 Jahre. Davon hatten 76 keine komorbiden Erkrankungen und 89 hatten mindestens eine komorbide Erkrankung. Hinzu kommen noch physiologische Veränderungen (Blutfluss in der Leber, Lebergröße und gastrointestinale Absorption), die den Metabolismus beeinflussen können (Hunt, Westerkam, & Stave, 1992). Das Lebervolumen verringert sich um 17- 46 %, bei Patienten unter 51 Jahren beträgt es 110 Units, während es bei über 81- Jährigen bei noch 75 Units liegt. Ab einem Lebensalter von 65 Jahren nimmt das Lebervolumen signifikant ab. Auch die Durchblutung nimmt ab, der Stoffwechsel wird langsamer und dadurch wird die Plasmakonzentration von Pharmaka erhöht (Marchesini et al., 1988; Schmucker, 2005; Wynne et al., 1989). Während die Mehrheit der Tierstudien von einem altersabhängigen Rückgang der CYP-Aktivität berichten, gibt es auch Studien, die keinen Zusammenhang feststellen (Hunt et al., 1992; Parkinson, Mudra, Johnson, Dwyer, & Carroll, 2004). In einer anderen Studie hingegen wurde eine negative Korrelation zwischen der Enzymaktivität des CYP2C19 und dem Alter, eine positive zwischen dem CYP2E1 und Alter und kein Zusammenhang zwischen CYP2D6 und Alter (Bebia et al., 2004).

In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter während des Aufenthaltes und der Quetiapinkonzentration, der N-Desalkylquetiapinkonzentration oder der Quetiapindosis. Bei dieser Studie waren 165 Patienten älter als 60 Jahre. Es wurden bisher noch keine Subgruppenanalysen durchgeführt, könnten aber in einer weiteren Untersuchung umgesetzt werden. Auch in der TDM Studie von Handley und Kollegen (2013) konnte bei 487 Patienten kein Altersunterschied in Bezug auf die Quetiapinkonzentration detektiert werden. Damit steht dieses Resultat im Gegensatz zu einigen anderen Studien, die eine verringerte hepatische Clearance bei älteren Menschen feststellen (Chandler, Scott, & Blouin, 1988; Dawling & Crome, 1989; Miglioli et al., 1990; Robertson, Waller, Renwick, & George, 1988). Auch die Studie von Castberg und Kollegen (2007) belegte erhöhte Quetiapinkonzentrationen ab 70 Jahren, was auf die Reduktion der hepatischen Clearance zurückgeführt wurde (Cotreau, von Moltke, & Greenblatt, 2005). Auch Aichhorn und Kollegen (2006) verdeutlichten, dass ein fortgeschrittenes Alter ein Prädiktor für ein erhöhtes Plasmaniveau von Quetiapin ist. Dies bestätigte die theoretische Grundlagenforschung. Als Erklärung wurde hier die Hypothese von Le Couteur und Mc Lean (1998) angeführt. Diese 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, August 2015). Bei Wirkstoffen mit einem geringen therapeutischen Bereich ist ein genaues Beobachten nötig, um Nebenwirkungen früh zu detektieren und 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 nach, was 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 wurde das Ergebnis einer Reduktion des Metabolismus im Alter bestätigt (Sotaniemi, Arranto, Pelkonen, & Pasanen, 1997). Dort wurde 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 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 Quetiapin als Medikation umgegangen werden sollte, da diese Altersgruppe besonders anfällig für unerwünschte Arzneimittelwirkungen ist (Castberg, Skogvoll, & Spigset, 2007). Einschränkend ist jedoch festzuhalten, dass derzeit weder im Hinblick auf Tierstudien noch auf die CYP3A4 Aktivität verlässliche Befunde vorliegen.

5.1.5 Anzahl der Aufenthalte

Da aktuell keine kausal heilende Therapieoptionen besteht und die Schizophrenie eine chronische Erkrankung ist, die aus episodisch auftretenden akuten Psychose und aus chronischer Negativsymptomatik besteht (Riedel & Möller, 2008), ist die Verminderung der Rückfallquote eines der wichtigsten therapeutischen Ziele. Die Rückfallquoten von schizophrenen Patienten liegen 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 von 20 % der schizophrenen Patienten innerhalb der ersten 6 Monate. Besonders interessant war, dass Patienten mit einem früheren Rückfall gekennzeichnet waren durch ein jüngeres Alter, einen früheren Krankheitsbeginn, geringere Compliance bezüglich der Medikation, schwerere Symptome, eine höhere Prävalenz von Substanzmissbrauch und einen schlechteren funktionellen Status (Ascher-Svanum et al., 2010). Diese Rückfälle werden meistens in psychiatrischen Krankenhäusern behandelt, weswegen die Patienten unserer Studie durchschnittlich 3,5 Aufenthalte haben. Es zeigt sich in der vorliegenden Studie der Trend, dass je mehr Aufenthalte die Patienten haben, desto höher ist die verabreichte Dosis von Quetiapin, sowie die Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration im Blut. Ein Grund dafür könnte das schlechte Ansprechen der Patienten auf die Medikation, die fehlende Compliance oder der frühe Krankheitsbeginn sein, so dass eine erhöhte Dosis von Quetiapin verabreicht werden muss, um die Symptome zu lindern. Eine weitere Studie bestätigt, dass sich die Zeit bis zur Remission einer Episode im Krankheitsverlauf verlängert. Sind es bei der ersten Episode noch 47 Tagen bis zur Remission, steigt dieser Wert bei einer dritten Episode auf 130 Tage an (Lieberman

et al., 1996). Die Remission könnte aufgrund einer erhöhten Dosis erreicht worden sein, wodurch sich auch die Quetiapin- und N-Desalkylkonzentration im Blut erhöhen könnte. Eine weitere Hypothese ist, dass sich das Neurotransmittersystem verändert, so dass nur eine erhöhte Dosis den gewünschten Effekt erzielt.

5.1.6 Familienanamnese

In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese einerseits und der Dosis, der Quetiapin- und der N-Desalkylquetiapinkonzentration andererseits. Man hätte annehmen können, dass Patienten mit positiver Familienanamnese unter schwererer, langanhaltenderer Symptomatik leiden, die mit einer erhöhten Medikamentendosierung verbunden einhergehen. Unsere Studie unterstützt diese Annahme nicht. Es scheint demnach für die Dosierung und Wirkstoffkonzentration nicht wichtig zu sein, ob eine familiäre Disposition für psychische Erkrankungen vorlag. Der genetische Einfluss spielt in dieser retrospektiven Untersuchung eine untergeordnete Rolle in Bezug auf die Dosierung, oder die Quetiapin-/N-Desalkylquetiapinkonzentration. Da zu der Fragestellung, ob es einen Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und der Quetiapin-, N-Desalkylquetiapinkonzentration oder der Quetiapin-Dosierung gibt, bislang noch keine Studien publiziert sind, können derzeit keine weiteren Schlussfolgerungen gezogen werden.

5.2 Klinische Variablen

Unsere Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration. Es ist anzunehmen, dass eine erhöhte Quetiapin- und N-Desalkylquetiapinkonzentration mit einer erhöhten Herzfrequenz einhergeht. In der Fachinformation von Astra Zeneca gibt es hierzu keine Hinweise. Interessanterweise führt auch eine erhöhte Quetiapinkonzentration nicht zu einer Verringerung der Herzfrequenz. Eine Studie verdeutlicht, dass Quetiapin mit einer reduzierten Herzfrequenz einhergeht. Je höher dabei die Dosis von Quetiapin ist, desto niedriger werden die Werte (Huang et al., 2016). Die Erklärung wird in einer früheren Studie geliefert: Quetiapin, das neben Olanzapin,

Clozapin und Chlorpromazin als Antipsychotikum mit einer hohen muskarinen Affinität eingestuft wird, soll eine Hemmung des Parasympathikus hervorrufen. Darüberhinaus könnten auch anticholinerge und antiadrenerge Einflüsse wichtig sein, die den Sympathikus inhibieren (Huang et al., 2013).

Ein weiterer interessanter Befund aus der Literatur ist die erhöhte Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten, die mit Antipsychotika behandelt wurden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Es machte dabei keinen Unterschied, ob Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin verabreicht wurde (Findikli et al., 2016). Hierzu müssen weitere Untersuchungen gemacht werden, um diesen Befund zu bestätigen.

Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck und Quetiapin konnte folgende Studie von Koola und Kollegen (2012) erste Erkenntnisse liefern. Die 16 mit Quetiapin behandelten Patienten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie einen erhöhten mittleren arteriellen Blutdruck. Dennoch ist es unklar, ob arterielle Veränderungen nicht als Folge des Lebensstiles, Ernährung, Rauchen und metabolischen Syndroms auftraten. In einer weiteren Studie wurden 114 Personen im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen systolischen und diastolischen Blutdrucks untersucht, welcher aber nicht gefunden werden konnte (Nielsen et al., 2015). Auch in dieser Studie zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen systolischen/ diastolischen Blutdruckes sowie der (N-Desalkyl)-Quetiapinkonzentration. Ob und warum es zu Veränderungen der Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdruckes kommt, ist weiterhin unklar und muss noch erforscht werden. Dennoch liegt der Fokus der Studien in diesem Bereich auf einer möglichen Verlängerung der QT-Intervalle durch Quetiapin und nicht der Herzfrequenz, systolischen oder diastolischen Blutdruckes, so dass es kaum Studien mit dieser Thematik gibt. Im Hinblick auf N-Desalkylquetiapin sind derzeit keine Publikationen vorhanden. In der Fachinformation von Astra Zeneca wird von einem erhöhten Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen berichtet, was zu den sehr häufigen Nebenwirkungen zählt. Bei Erwachsenen wird nur eine gelegentliche QT Verlängerung als Nebenwirkung genannt.

5.3 Clusteranalysen der Laborparameter

Wie bereits in der Einleitung beschrieben sind die Resultate in diesem Bereich sehr vielfältig. In einigen Studien wurden Veränderungen der stoffwechselbezogenen Laborparameter beschrieben (Atmaca, Kuloglu, Tezcan, & Ustundag, 2003; Citrome, Jaffe, Levine, Allingham, & Robinson, 2004; De Hert et al., 2006; de Leon et al., 2007; Koller, Weber, Doraiswamy, & Schneider, 2004; Perez-Iglesias et al., 2014; Rummel-Kluge et al., 2010; Suppes et al., 2010). Diese detektierten Unterschiede bzw. der Methodenaufbau der einzelnen Studien waren zu vielfältig, als dass sie generalisiert werden könnten. In einer Studie finden sich keine Unterschiede in der Glukose-, und HDL- Blutkonzentration bei Patienten, die mit Quetiapin behandelt worden sind im Vergleich zu einer Placebogruppe, aber Veränderungen des HbA1c, Insulins und der Triglyzeride unter Quetiapin (Suppes et al., 2010). Während zwei Studien unter der Behandlung mit Quetiapin ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 propagieren (Citrome, Jaffe, Levine, Allingham, & Robinson, 2004; De Hert et al., 2006), findet sich in einer anderen Untersuchung keine erhöhte Glukosekonzentration (de Leon et al., 2007).

Dem gegenüber stehen nun die Befunde dieser Erhebung, die keinen Zusammenhang zwischen der Quetiapinkonzentration und diversen Stoffwechselparametern nachweisen. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Stoffwechselveränderungen sich nach einer bestimmten Zeit einstellen, was mit diesem Studiendesign nicht untersucht werden konnte.

Ein weiterer Grund war die Heterogenität der Stichprobe, die keine Untersuchungen und Rückschlüsse auf einzelne Untergruppen zuließ. Bisher wird dem Metaboliten N-Desalkylquetiapin wenig Beachtung geschenkt. In der hier vorgestellten Studie konnte nun erstmals ein Zusammenhang mit Leukozyten, Hämatokrit und CRP dargestellt werden. Interessanterweise waren die Werte für Leukozyten, Hämatokrit umso niedriger und die CRP Werte umso höher, je höher die N-Desalkylquetiapinkonzentration war.

Für eine Feststellung einer Agranulozytose müsste im nächsten Schritt eine Untersuchung des Differenzialblutbildes erfolgen. N-Desalkylquetiapin könnte ein genauerer Prädiktor für einen veränderten Stoffwechsel sein als seine

Muttersubstanz, so dass zukünftig in diese Richtung weitergeforscht werden sollte. Leider gibt es derzeit keine Publikation, die N-Desalkylquetiapin im Hinblick auf seine Nebenwirkungen untersucht.

Für alle weiteren Parameter (Erythrozyten, Thrombozyten, Quick, Entzündung, ALT-GPT, AST-GOT, GGT, AP, Bilirubin, GLDH) bestand kein Zusammenhang mit Quetiapin oder N-Desalkylquetiapin. Quetiapin und sein Metabolit scheinen zu keiner Veränderung der jeweils einzelnen Cluster zu führen.

5.4 Bivariate Analysen der einzelnen Laborparameter

Während die Clusteranalysen kaum signifikante Ergebnisse hervorbrachten, ergaben weitere Analysen der einzelnen Parameter ein differenzierteres Bild. Mehrere Studien bestätigen eine erhöhte Triglyzeridkonzentration (Atmaca et al., 2003; Duncan, Woolson, Hamer, & Dunlop, 2009; Koller et al., 2004; Perez-Iglesias et al., 2014; Rummel-Kluge et al., 2010; Suppes et al., 2010), was auch diese Studie verdeutlichte. Suppes und Kollegen (2010) erklärten die erhöhte Triglyzeridkonzentration mit der Gewichtszunahme und einer erhöhten Glukose-, Insulin und HbA_{1c} - Konzentration. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass eine erhöhte Quetiapinkonzentration eine verstärkte Gewichtszunahme, sowie eine erhöhte HDL-Cholesterin und Triglyzeridkonzentration hervorrief. Dies passt hervorragend zu den Hypothesen der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme. N-Desalkylquetiapin könnte eher ein Prädiktor für eine gesteigerte Glukosekonzentration sein. Diese Annahme muss aber von weiteren Studien belegt werden.

Auch die erhöhte CRP-Konzentration zeigte sich in zwei anderen Studien (Hefner, Shams, Unterecker, Falter, & Hiemke, 2016; Liolios & Sentissi, 2012). Es scheint also eine Verbindung zwischen dem Entzündungsparameter CRP und Quetiapin zu geben. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass die Biotransformation von Quetiapin vom Entzündungsstatus beeinträchtigt wird (Hefner et al., 2016). Durch Entzündungen verändern sich der Metabolismus, wie bereits in einigen Studien nachgewiesen werden konnte (Aitken, Richardson, & Morgan, 2006; Petrovic, Teng, & Piquette-Miller, 2007; Renton, 2005; Slaviero, Clarke, & Rivory, 2003). Dabei kann

eine Infektion oder Entzündung die Clearance der CYP450 Isoenzyme um 20-70 % reduzieren (Aitken et al., 2006). In einigen Studien wird die entzündungshemmende Wirkung von Quetiapin propagiert (Jaehne, Corrigan, Toben, Jawahar, & Baune, 2015; Kim et al., 2012). Die immunologische Wirkung von Quetiapin könnte sich demnach auch in einer gesteigerten CRP- Konzentration zeigen.

Der positive Zusammenhang zwischen der gesteigerten ALT-GPT und AST-GOT-Konzentration und der Quetiapinkonzentration bestätigt die Angaben der Fachinformation von Astra Zeneca (2015), die eine Erhöhung der ALT-GPT und GGT-Konzentration als häufige Nebenwirkung nennen. Der Mechanismus dieser Hepatotoxizität ist weiterhin unklar (Atasoy et al., 2007)

In dieser Untersuchung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der N-Desalkylquetiapinkonzentration, aber nicht der Quetiapinkonzentration und aP, Glucose, Calcium, Kreatinin, Leukozyten, Erythrozyten und Bilirubin. Zunächst einmal muss der Befund in weiteren Studien repliziert werden, um dessen Richtigkeit zu klären. Der entstandene Unterschied zwischen der Quetiapin- und der N-Desalkylquetiapinkonzentration könnte von den verschiedenen Stoffwechselwegen des CYP P450 Systems stammen.

5.5 Limitierungen der Studie

Da diese eine naturalistische, retrospektive Studie ohne Randomisierung und Kontrollgruppe war, war die Studienpopulation sehr heterogen. Aus diesem Grund konnten statistisch nur Aussagen über Korrelationen gemacht werden, so dass generalisierbare Aussagen nur eingeschränkt bzw. Aussagen über kausale Zusammenhänge nicht möglich waren. Außerdem gab es viele fehlende Parameter, die die Aussagekraft erheblich verminderten. Beispielsweise fehlte die Dokumentation des Gewichts oder des systolischen oder diastolischen Blutdruckes an bestimmten Messzeitpunkten, so dass hier Informationen verloren gingen. Das Forschungsdesign einer retrospektiven Studie lässt zudem auch keine Kontrolle der Störvariablen zu, wie es bei prospektiven kontrollierten, randomisierten Studien möglich ist. Der Einfluss einiger Variablen (wie beispielsweise Dauer der Einnahme von Quetiapin) konnte nicht untersucht werden, da dies die gewonnenen Daten nicht

zuließen. Aufgrund der Rahmenbedingungen war auch keine Beobachtung des Langzeitverlaufes möglich.

Diese retrospektive Studie konnte dennoch einige Korrelationen detektieren, die es nun zu replizieren gilt, um gesicherte Aussagen treffen zu können.

Andererseits stellen diese Ergebnisse die klinische Realität dar und geben einen Einblick in die Herausforderungen, denen sich die Praktiker jeden Tag wieder stellen müssen.

5.6 Ausblick

Als nächsten Schritt könnte man eine kontrollierte, randomisierte Langzeitstudie, bei der sämtliche Laborparameter über einen längeren Zeitraum erhoben und analysiert werden, durchführen. Dabei sollten dieselben Ausschlusskriterien wie in dieser Studie gelten, zudem sollte keine weitere Komedikation verabreicht werden, um Störvariablen zu eliminieren.

Für eine optimale Pharmakotherapie bei Schizophrenie müssen vielfältige Faktoren berücksichtigt werden. Das sind unter anderem die Art und Schwere der Erkrankung, die Compliance seitens der Patienten, Begleiterkrankungen, Alter, Rauchstatus und Gewicht. Hinzu kommt noch die Genetik, die die Ausprägung der CYP Enzyme mitbestimmt. All diese Faktoren müssen bedacht werden, um dem Patienten die bestmögliche Therapie zu bieten.

In diesem Zusammenhang gab die vorliegende Untersuchung mithilfe des TDMS erstmals einen Überblick über wechselseitige Einflüsse von Quetiapin und der Metabolit N-Desalkylquetiapin wurde in den Fokus der Forschung gerückt, der bisher vernachlässigt wurde.

6. Literatur

- Aderhold, V. (2007). *Mortalität durch Neuroleptika*. *Soziale Psychiatrie* (Vol. 9, 5-10).
- Agelink, M. W., Kornischka, J., Cordes, J. et al., (2006). Allgemeinmedizinische Aspekte der Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation. *Deutsches Ärzteblatt* 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. *J Psychopharmacol*, 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. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 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*. doi:10.1055/s-0043-109695Al
- Jurdi, R. K., Dixit, L. A., & Sajatovic, M. (2010). Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 6, 29-35.
- American-Diabetes-Association. (2004). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27(2), 596-601.
- Andersson, M. L., Bjorkhem-Bergman, L., & Lindh, J. D. (2011). Possible drug-drug interaction between quetiapine and lamotrigine--evidence from a Swedish TDM database. *Br J Clin Pharmacol*, 72(1), 153-156. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03941.x
- 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. *Biol 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol 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. *J Clin Psychiatry*, 64(5), 598-604
- Baeza, I., Vigo, L., de la Serna, E., Calvo-Escalona, R., Merchan-Naranjo, J., Rodriguez-Latorre, P., . . . Castro-Fornieles, J. (2017). The effects of antipsychotics on weight gain, weight-related hormones and homocysteine in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 26(1), 35-46. doi:10.1007/s00787-016-0866
- Baik, I. (2009). Optimal cutoff points of waist circumference for the criteria of abdominal obesity: comparison with the criteria of the International Diabetes Federation. *Circ J*, 73(11), 2068-2075.
- Bakken, G. V., Rudberg, I., Molden, E., Refsum, H., & Hermann, M. (2011). Pharmacokinetic variability of quetiapine and the active metabolite N-

- desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit*, 33(2), 222-226. doi:10.1097/FTD.0b013e31821160c4
- Bakken, G. V., Molden, E., Knutsen, K., Lunder, N., & Hermann, M. (2012). Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-desalkylquetiapine in vitro. *Drug Metab Dispos*, 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
- Baune, B. T. (2008). New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder: role of quetiapine. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4(6), 1181-1191.
- 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 (Berl)*, 124(1-2), 159-167.
- Bebia, Z., Buch, S. C., Wilson, J. W., Frye, R. F., Romkes, M., Cecchetti, A., . . . Branch, R. A. (2004). Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes. *Clin Pharmacol Ther*, 76(6), 618-627. doi:10.1016/j.clpt.2004.08.021
- Blackwell, B. (1976). Treatment adherence. *Br J Psychiatry*, 129, 513-531.
- Bogart, G. T., & Chavez, B. (2009). Safety and efficacy of quetiapine in bipolar depression. *Ann Pharmacother*, 43(11), 1848-1856. doi:10.1345/aph.1M193
- Bondy, B. (2002). Das Krankheitsbild Schizophrenie. *Pharmazie unserer Zeit*, 31 (6), 530-536.
- Borison, R. L., Arvanitis, L. A., & Miller, B. G. (1996). ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. *J Clin Psychopharmacol*, 16(2), 158-169.
- Bortnick, B., El-Khalili, N., Banov, M., Adson, D., Datto, C., Raines, S., . . . Eriksson, H. (2011). Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord*, 128(1-2), 83-94. doi:10.1016/j.jad.2010.06.031
- Brecher, M., Rak, I. W., Melvin, K., & Jones, A. M. (2000). The long-term effect of quetiapine (Seroquel TM) monotherapy on weight in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 4(4), 287-291. doi:10.1080/13651500050517849
- 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. *Am J Psychiatry*, 151(1), 20-26.
- Brown, S., Inskip, H., & Barraclough, B. (2000). Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 177, 212-217.
- Calabrese, J. R., Keck, P. E., Jr., Macfadden, W., Minkwitz, M., Ketter, T. A., Weisler, R. H., . . . Mullen, J. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 162(7), 1351-1360. doi:10.1176/appi.ajp.162.7.1351

- 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. *J Clin Psychopharmacol*, *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. *J Clin Psychiatry*, *65 Suppl 7*, 4-18; quiz 19-20.
- Castberg, I., Skogvoll, E., & Spigset, O. (2007). Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry*, *68*(10), 1540-1545.
- Chandler, M. H., Scott, S. R., & Blouin, R. A. (1988). Age-associated stereoselective alterations in hexobarbital metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, *43*(4), 436-441.
- Chang, Y. T., & Lee, L. L. (2015). The effectiveness of compliance therapy on drug attitude among schizophrenic patients: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*, *13*(7), 213-240. doi: 10.11124/jbisrir-2015-978
- Chengappa, K. N., Parepally, H., Brar, J. S., Mullen, J., Shilling, A., & Goldstein, J. M. (2003). A random-assignment, double-blind, clinical trial of once- vs twice-daily administration of quetiapine fumarate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study. *Can J Psychiatry*, *48*(3), 187-194. doi:10.1177/070674370304800307
- Chiesa, A., Chierzi, F., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2012). Quetiapine for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, *27*(2), 76-90. doi:10.1097/YIC.0b013e32834e4c56
- Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J., Allingham, B., & Robinson, J. (2004). Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv*, *55*(9), 1006-1013. doi:10.1176/appi.ps.55.9.1006
- Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J., & Lindenmayer, J. P. (2005). Dosing of quetiapine in schizophrenia: how clinical practice differs from registration studies. *J Clin Psychiatry*, *66*(12), 1512-1516.
- Cohrs, S., Rodenbeck, A., Guan, Z., Pohlmann, K., Jordan, W., Meier, A., & Ruther, E. (2004). Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, *174*(3), 421-429. doi:10.1007/s00213-003-1759-5
- Copolov, D. L., Link, C. G., & Kowalczyk, B. (2000). A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med*, *30*(1), 95-105.
- 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
- Cowan, C., & Oakley, C. (2007). Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *31*(1), 292-294. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.07.003
- Daly, E. J., & Trivedi, M. H. (2007). A review of quetiapine in combination with antidepressant therapy in patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *3*(6), 855-867.

- Dawling, S., & Crome, P. (1989). Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. *Clin Pharmacokinet*, 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. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2, 14. doi:10.1186/1745-0179-2-14
- 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. *Schizophr Res*, 92(1-3), 95-102. doi:10.1016/j.schres.2007.01.015
- DeVane, C. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet*, 40(7), 509-522. doi:10.2165/00003088-200140070-00003
- DeHert, M., Schreurs, V., Vancampfort, D., & Van-Winkel, R. (2009). Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*, 8(1), 15-22.
- Duncan, E. J., Woolson, S. L., Hamer, R. M., & Dunlop, B. W. (2009). Risk of lipid abnormality with haloperidol, olanzapine, quetiapine, and risperidone in a Veterans Affairs population. *Int Clin Psychopharmacol*, 24(4), 204-213. doi:10.1097/YIC.0b013e32832d6c18
- Emsley, R., Turner, H. J., Schronen, J., Botha, K., Smit, R., & Oosthuizen, P. P. (2005). Effects of quetiapine and haloperidol on body mass index and glycaemic control: a long-term, randomized, controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8(2), 175-182. doi:10.1017/s1461145705005067
- Essock, S. M., Hargreaves, W. A., Dohm, F. A., Goethe, J., Carver, L., & Hipshman, L. (1996). Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull*, 22(1), 15-25.
- Fachinformation Seroquel Filmtabletten, Stand Mai 2016 und Fachinformation Seroquel Prolong Retardtabletten, Stand Januar 2018
- Fan, K. Y., Chen, W. Y., & Huang, M. C. (2015). Quetiapine-associated leucopenia and thrombocytopenia: a case report. *BMC Psychiatry*, 15, 110. doi:10.1186/s12888-015-0495-9
- Figueroa, C., Brecher, M., Hamer-Maansson, J. E., & Winter, H. (2009). Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(2), 199-204. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.09.026
- 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. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 14(4), 365-370. doi:10.9758/cpn.2016.14.4.365
- 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. *Ther Drug Monit*, 34(4), 415-421. doi:10.1097/FTD.0b013e3182603f62
- Fleischhacker, W. W., & Hummer, W. (2006). [Pharmacotherapy for schizophrenia]. *Nervenarzt*, 77 Suppl 2, S77-97; s98. doi:10.1007/s00115-006-2194-8

- Fletcher, C. V., Acosta, E. P., & Strykowski, J. M. (1994). Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Adolesc Health, 15*(8), 619-629.
- 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
- Gedge, L., Lazowski, L., Murray, D., Jokic, R., & Milev, R. (2010). Effects of quetiapine on sleep architecture in patients with unipolar or bipolar depression. *Neuropsychiatr Dis Treat, 6*, 501-508.
- George, J., Byth, K., & Farrell, G. C. (1995). Age but not gender selectively affects expression of individual cytochrome P450 proteins in human liver. *Biochem Pharmacol, 50*(5), 727-730.
- Glassman, A. H., & Bigger, J. T., Jr. (2001). Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry, 158*(11), 1774-1782. doi:10.1176/appi.ajp.158.11.1774
- Goldstein, J. M., Litwin, L. C., Sutton, E. B., & Malick, J. B. (1993). Seroquel: electrophysiological profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl), 112*(2-3), 293-298.
- 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. *Br J Clin Pharmacol, 61*(1), 58-69. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02507.
- Guo, Z., L'Italien G, J., Jing, Y., Baker, R. A., Forbes, R. A., Hebden, T., & Kim, E. (2011). A real-world data analysis of dose effect of second-generation antipsychotic therapy on hemoglobin A1C level. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 35*(5), 1326-1332. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.03.020
- Hafner, H., & an der Heiden, W. (1997). Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry, 42*(2), 139-151.
- Hagg, S., Spigset, O., & Dahlqvist, R. (2001). Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol, 51*(2), 169-173.
- 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
- Handoo, I., Perales, M., Klaus, N., & Khan, A. Y. (2010). Thrombocytopenia secondary to the use of quetiapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol, 20*(5), 453-455. doi:10.1089/cap.2009.0109
- 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 Monit, 26*(5), 486-491.
- Hefner, G., Shams, M. E., Unterecker, S., Falter, T., & Hiemke, C. (2016). Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl), 233*(9), 1695-1705. doi:10.1007/s00213-015-3976-0

- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., . . . Zernig, G. (2011). AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*, *44*(6), 195-235.
- Hiemke, C., Baumann, P., & Stingl, J. (2012). *Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring*. Handbuch der Psychopharmakotherapie: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., . . . Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, *51*(1-02), e1. doi: 10.1055/s-0037-1600991
- 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.x
- Huang, W. L., Chang, L. R., Kuo, T. B., Lin, Y. H., Chen, Y. Z., & Yang, C. C. (2013). Impact of antipsychotics and anticholinergics on autonomic modulation in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, *33*(2), 170-177. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182839052
- Huang, W. L., Liao, S. C., Kuo, T. B., Chang, L. R., Chen, T. T., Chen, I. M., & Yang, C. C. (2016). The Effects of Antidepressants and Quetiapine on Heart Rate Variability. *Pharmacopsychiatry*, *49*(5), 191-198. doi: 10.1055/s-0042-102964
- 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. *Clin Pharmacol Ther*, *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. *Biochem Pharmacol*, *44*(2), 275-283.
- Huynh, M., Chee, K., & Lau, D. H. (2005). Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with quetiapine. *Ann Pharmacother*, *39*(7-8), 1346-1348. doi:10.1345/aph.1G067
- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, h. w. (2006).
- Ilyas, S., & Moncrieff, J. (2012). Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry*, *200*(5), 393-398. doi:10.1192/bjp.bp.111.104257
- Jaehne, E. J., Corrigan, F., Toben, C., Jawahar, M. C., & Baune, B. T. (2015). The effect of the antipsychotic drug quetiapine and its metabolite norquetiapine on acute inflammation, memory and anhedonia. *Pharmacol Biochem Behav*, *135*, 136-144. doi: 10.1016/j.pbb.2015.05.021
- Jensen, N. H., Rodriguiz, R. M., Caron, M. G., Wetsel, W. C., Rothman, R. B., & Roth, B. L. (2008). N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology*, *33*(10), 2303-2312. doi:10.1038/sj.npp.1301646
- Jibson, M. D., & Tandon, R. (1998). New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatr Res*, *32*(3-4), 215-228.
- Johnsen, E., Jorgensen, H. A., Kroken, R. A., & Loberg, E. M. (2013). Neurocognitive effectiveness of quetiapine, olanzapine, risperidone, and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *Eur Psychiatry*, *28*(3), 174-184. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.10.003
- Juri, C., Chana, P., Tapia, J., Kunstmann, C., & Parrao, T. (2005). Quetiapine for insomnia in Parkinson disease: results from an open-label trial. *Clin Neuropharmacol*, *28*(4), 185-187.

- Kahn, R. S., Schulz, S. C., Palazov, V. D., Reyes, E. B., Brecher, M., Svensson, O., . . . Meulien, D. (2007). Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, *68*(6), 832-842.
- Kasper, S., Brecher, M., Fitton, L., & Jones, A. M. (2004). Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the open-label treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, *19*(5), 281-289.
- Keck, P. E., Jr., Strakowski, S. M., & McElroy, S. L. (2000). The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *61 Suppl 3*, 4-9.
- Keefe, R. S., Sweeney, J. A., Gu, H., Hamer, R. M., Perkins, D. O., McEvoy, J. P., & Lieberman, J. A. (2007). Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*, *164*(7), 1061-1071. doi:10.1176/appi.ajp.164.7.1061
- Kelly, D. L., & Conley, R. R. (2005). Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry*, *66*(1), 80-84.
- Kelly, D. L., Conley, R. R., & Tamminga, C. A. (1999). Differential olanzapine plasma concentrations by sex in a fixed-dose study. *Schizophr Res*, *40*(2), 101-104.
- Khazaal, Y., Tapparel, S., Chatton, A., Rothen, S., Preisig, M., & Zullino, D. (2007). Quetiapine dosage in bipolar disorder episodes and mixed states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *31*(3), 727-730. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.01.006
- Kim, H., Bang, J., Chang, H. W., Kim, J. Y., Park, K. U., Kim, S. H., . . . Jung, S. W. (2012). Anti-inflammatory effect of quetiapine on collagen-induced arthritis of mouse. *Eur J Pharmacol*, *678*(1-3), 55-60. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.12.017
- Kim, A., Lim, K. S., Lee, H., Chung, H., Yoon, S. H., Yu, K. S., . . . Chung, J. Y. (2016). A thorough QT study to evaluate the QTc prolongation potential of two neuropsychiatric drugs, quetiapine and escitalopram, in healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol*, *31*(4), 210-217. doi: 10.1097/yic.0000000000000124
- Kim, D. W., Weon, K. Y., Hong, E. P., Chung, E. K., & Lee, K. T. (2016). Comparative Physicochemical and Pharmacokinetic Properties of Quetiapine and Its Active Metabolite Norquetiapine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, *64*(11), 1546-1554. doi:10.1248/cpb.c16-00223
- Kinirons, M. T., & O'Mahony, M. S. (2004). Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*, *57*(5), 540-544. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02096.x
- Koller, E. A., Weber, J., Doraiswamy, P. M., & Schneider, B. S. (2004). A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*, *65*(6), 857-863.
- Koola, M. M., Brown, W. V., Qualls, C., Cuthbert, B., Hollis, J. P., Kelly, D. L., . . . Duncan, E. J. (2012). Reduced arterial compliance in patients with psychiatric diagnoses. *Schizophr Res*, *137*(1-3), 251-253. doi:10.1016/j.schres.2012.02.007
- Lalli, A., Michel, B., Georget, S., Bouillot, C., Mangin, A., & Javelot, H. (2015). Thrombocytopenia with quetiapine: two case reports, one with positive rechallenge. *Rev Bras Psiquiatr*, *37*(4), 351. doi:10.1590/1516-4446-2015-1766
- Lacro, J. P., Dunn, L. B., Dolder, C. R., Leckband, S. G., & Jeste, D. V. (2002). Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with

- schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*, 63(10), 892-909.
- 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 Res*, 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(5), 1273-1278. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.03.022
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373(9657), 31-41. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61764-x
- Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., & Kissling, W. (1999). Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res*, 35(1), 51-68.
- Lewine, R. J. (1988). *Gender and schizophrenia*. In: Tsuang MT, Simpson JC, edc. *Handbook of schizophrenia*. (Vol. 3). Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier.
- Lieberman, J. A., Koreen, A. R., Chakos, M., Sheitman, B., Woerner, M., Alvir, J. M., & Bilder, R. (1996). Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 57 Suppl 9, 5-9.
- Lima, J., Nazarian, L., Charney, E., & Lahti, C. (1976). Compliance with short-term antimicrobial therapy: some techniques that help. *Pediatrics*, 57(3), 383-386.
- Liolios, A., & Sentissi, O. (2012). Rhabdomyolysis following Acute Extended-Release Quetiapine Poisoning: A
- 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.
- Mauri, M. C., Volonteri, L. S., Colasanti, A., Fiorentini, A., De Gaspari, I. F., & Bareggi, S. R. (2007). Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet*, 46(5), 359-388. doi:10.2165/00003088-200746050-00001.
- 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. *Eur J Clin Pharmacol*, 39(2), 161-164.
- Marder, S. R., & Meibach, R. C. (1994). Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J 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. *J Clin Pharmacol*, 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. *Schizophr Res*, *80*(1), 19-32. doi:10.1016/j.schres.2005.07.014
- McIntyre, A., Gendron, A., & McIntyre, A. (2007). Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety*, *24*(7), 487-494. doi:10.1002/da.20275
- McIntyre, R. S., Muzina, D. J., Adams, A., Lourenco, M. T., Law, C. W., Soczynska, J. K., . . . Kennedy, S. H. (2009). Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother*, *10*(18), 3061-3075. doi:10.1517/14656560903448837
- Meats, P. (1997). Quetiapine ('Seroquel'); an effective and well-tolerated atypical antipsychotic. *Int J Psychiatry Clin Pract*, *1*(4), 231-239. doi:10.3109/13651509709024734
- Melkersson, K., & Dahl, M. L. (2004). Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*, *64*(7), 701-723.
- Meltzer, H. Y. (1999). The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*, *21*(2 Suppl), 106s-115s. doi: 10.1016/s0893-133x(99)00046-9
- Meyer, J. M., McEvoy, J. P., Davis, V. G., Goff, D. C., Nasrallah, H. A., Davis, S. M., . . . Lieberman, J. A. (2009). Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Biol Psychiatry*, *66*(11), 1013-1022. doi:10.1016/j.biopsych.2009.06.005
- Moller, H. J. (2005). Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *255*(3), 190-201. doi:10.1007/s00406-005-0587-5
- Moller, H. J., Johnson, S., Mateva, T., Brecher, M., Svensson, O., Miller, F., & Meulien, D. (2008). Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, *23*(2), 95-105. doi:10.1097/YIC.0b013e3282f2d42c
- Mullen, J., Jibson, M. D., & Sweitzer, D. (2001). A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther*, *23*(11), 1839-1854.
- Nanasawa, H., Sako, A., Mitsutsuka, T., Nonogaki, K., Kondo, T., Mishima, S., . . . Yanai, H. (2017). Development of diabetes mellitus associated with quetiapine: A case series. *Medicine (Baltimore)*, *96*(3), e5900. doi:10.1097/md.00000000000005900
- Nemeroff, C. B., Kinkead, B., & Goldstein, J. (2002). Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry*, *63* Suppl 13, 5-11.
- Nielsen, J., Matz, J., Mittoux, A., Polcwiartek, C., Struijk, J. J., Toft, E., . . . Graff, C. (2015). Cardiac effects of sertindole and quetiapine: analysis of ECGs from a

- randomized double-blind study in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(3), 303-311. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.12.005
- Normann, C., Hessler, B., Bauer, J., Berger, M., Walden, J. (1998). *Die Bedeutung des hepatischen Cytochrom-P450-Systems für die Psychopharmakologie. Nevenarzt* (Vol. 69:944-955).
- 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. *Psychiatr Serv*, 51(2), 216-222. doi:10.1176/appi.ps.51.2.216
- Ostad Haji, E., Wagner, S., Fric, M., Laux, G., Pittermann, P., Roschke, J., & Hiemke, C. (2013). Quetiapine and norquetiapine serum concentrations and clinical effects in depressed patients under augmentation therapy with quetiapine. *Ther Drug Monit*, 35(4), 539-545. doi:10.1097/FTD.0b013e31828d221f
- Parkinson, A., Mudra, D. R., Johnson, C., Dwyer, A., & Carroll, K. M. (2004). The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 199(3), 193-209. doi:10.1016/j.taap.2004.01.010
- Parsa, M. A., & Bastani, B. (1998). Quetiapine (Seroquel) in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10(2), 216-219. doi:10.1176/jnp.10.2.216
- 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. *Schizophr Res*, 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. *Mol Interv*, 7(2), 99-111. doi:10.1124/mi.7.2.10
- Peuskens, J., & Link, C. G. (1997). A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 96(4), 265-273.
- Pijl, H., & Meinders, A. E. (1996). Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf*, 14(5), 329-342.
- Potkin, S. G., Thyrum, P. T., Alva, G., Bera, R., Yeh, C., & Arvanitis, L. A. (2002). The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine. *J Clin Psychopharmacol*, 22(2), 121-130.
- PubChemistry, CID: 5002, http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5002&loc=ec_rcs (Aufgerufen am 01.08. 2017)
- PubChemistry, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281025#section=Top> (Aufgerufen am 01.08.2017)
- Purdon, S. E., Malla, A., Labelle, A., & Lit, W. (2001). Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci*, 26(2), 137-149.
- Rasmussen, H., Ebdrup, B. H., Oranje, B., Pinborg, L. H., Knudsen, G. M., & Glenthøj, B. (2014). Neocortical serotonin2A receptor binding predicts quetiapine associated weight gain in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17(11), 1729-1736. doi:10.1017/s1461145714000777

- Renton, K. W. (2005). Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 1(4), 629-640. doi:10.1517/17425255.1.4.629
- Richelson, E., & Souder, T. (2000). Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci*, 68(1), 29-39.
- Riedel, M., & Möller, H.-J. (2008). *Schizophrenie und schizophrenieforme Störung. Medizinische Therapie*
- Riedel, M., Müller, N., Strassnig, M., Spellmann, I., Severus, E., & Moller, H. J. (2007). Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 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. *Br J Clin Pharmacol*, 25(3), 297-305.
- Roose, S. P. (1999). Tolerability and patient compliance. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 17, 14-17; discussion 46-18.
- 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. *N Engl J Med*, 337(12), 809-815. doi:10.1056/nejm199709183371202
- 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. *Schizophr Res*, 123(2-3), 225-233. doi:10.1016/j.schres.2010.07.012
- Saller, C. F., & Salama, A. I. (1993). Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)*, 112, 285-292.
- Sajatovic, M., Mullen, J. A., & Sweitzer, D. E. (2002). Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis. *J Clin Psychiatry*, 63(12), 1156-1163.
- Schneider, L. S., Tariot, P. N., Dagerman, K. S., Davis, S. M., Hsiao, J. K., Ismail, M. S., . . . Lieberman, J. A. (2006). Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 355(15), 1525-1538. doi:10.1056/NEJMoa061240
- Schmucker, D. L. (2005). Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? *Exp Gerontol*, 40(8-9), 650-659. doi: 10.1016/j.exger.2005.06.009
- Schütze, G., & Schwarz, M. J. (2016). Therapeutic Drug Monitoring for individualised risk reduction in psychopharmacotherapy. *Trends in Analytical Chemistry*, 84, 14-22.
- Schwarz, M.J., 2017, Labormedizinische Diagnostik in der Psychiatrie; in: Möller, Laux, Kapfhammer: Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie; Band 1: Allgemeine Psychiatrie I. Springer-Verlag Berlin
- Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*, 47(1), 27-38.
- Shankar, B. R. (2007). Quetiapine-induced leucopenia and thrombocytopenia. *Psychosomatics*, 48(6), 530-531. doi:10.1176/appi.psy.48.6.530
- 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. *J Neural Transm*, 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.
- Small, J. G., Hirsch, S. R., Arvanitis, L. A., Miller, B. G., & Link, C. G. (1997). Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, *54*(6), 549-557.
- 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. *Clin Pharmacol Ther*, *61*(3), 331-339. doi:10.1016/s0009-9236(97)90166-1
- 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. *J Affect Disord*, *121*(1-2), 106-115. doi:10.1016/j.jad.2009.10.007
- Suttajit, S., Srisurapanont, M., Maneeton, N., & Maneeton, B. (2014). Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*, *8*, 827-838. doi:10.2147/dddt.s63779
- Suzuki, Y., Sugai, T., Fukui, N., Watanabe, J., Ono, S., Tsuneyama, N., . . . Someya, T. (2013). Changes in QT interval after switching to quetiapine in Japanese patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, *28*(1), 94-96. doi: 10.1002/hup.2277
- 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. *Eur J Clin Pharmacol*, *55*(3), 177-184.
- Tariot, P. N., & Ismail, M. S. (2002). Use of quetiapine in elderly patients. *J Clin Psychiatry*, *63 Suppl 13*, 21-26.
- Thase, M. E., Macfadden, W., Weisler, R. H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., & Calabrese, J. R. (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*, *26*(6), 600-609. doi:10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7
- Todder, D., Caliskan, S., & Baune, B. T. (2006). Night locomotor activity and quality of sleep in quetiapine-treated patients with depression. *J Clin Psychopharmacol*, *26*(6), 638-642. doi:10.1097/01.jcp.0000239798.59943.77
- Tomita, T., Goto, H., Chiba, T., Tairabune, T., Yoshida, T., Tanaka, K., . . . Kohda, Y. (2017). Leukocytopenia in patients treated with multiple antipsychotics, including aripiprazole and quetiapine. *Psychiatry Clin Neurosci*, *71*(1), 71-72. doi:10.1111/pcn.12466
- 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
- Trivedi, M. H., Bandelow, B., Demyttenaere, K., Papakostas, G. I., Szamosi, J., Earley, W., & Eriksson, H. (2013). Evaluation of the effects of extended release quetiapine fumarate monotherapy on sleep disturbance in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of four randomized acute studies. *Int J Neuropsychopharmacol*, *16*(8), 1733-1744. doi:10.1017/s146114571300028x

- Tuomisto, L. (1994). Regulation of feeding behavior, with special reference to histamine. *J Physiol Pharmacol*, 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. *Psychol Med*, 44(10), 2017-2028. doi:10.1017/s0033291713002778
- Vatsalya, V., Pandey, A., Schwandt, M. L., Cave, M. C., Barve, S. S., Ramchandani, V. A., & McClain, C. J. (2016). Safety Assessment of Liver Injury with Quetiapine Fumarate XR Management in Very Heavy Drinking Alcohol-Dependent Patients. *Clin Drug Investig*, 36(11), 935-944. doi:10.1007/s40261-016-0439-2
- Vieta, E. (2005). Mood stabilization in the treatment of bipolar disorder: focus on quetiapine. *Hum Psychopharmacol*, 20(4), 225-236. doi:10.1002/hup.689
- Vieta, E., Locklear, J., Gunther, O., Ekman, M., Miltenburger, C., Chatterton, M. L., . . . Paulsson, B. (2010). Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*, 30(5), 579-590. doi:10.1097/JCP.0b013e3181f15849
- 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. *Am J Psychiatry*, 159(2), 255-262.
- Wadelius, M., Darj, E., Frenne, G., & Rane, A. (1997). Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*, 62(4), 400-407. doi:10.1016/s0009-9236(97)90118-1
- Weiden, P. J., & Olfson, M. (1995). Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 21(3), 419-429.
- Weiden, P. J. (2006). Switching antipsychotics: an updated review with a focus on quetiapine. *J Psychopharmacol*, 20(1), 104-118. doi:10.1177/0269881105056668
- Wetterling, T. (2000). [Weight gain from atypical neuroleptics--an underreported adverse effect?]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 68(12), 546-556. doi:10.1055/s-2000-10037
- WHO. (2001). The World Health Report 2001: mental health- a new understanding, new hope.
- 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(2), 285-290. doi:10.1016/j.pnpbp.2003.10.006
- Young, A. H., McElroy, S. L., Bauer, M., Philips, N., Chang, W., Olausson, B., . . . Brecher, M. (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*, 71(2), 150-162. doi:10.4088/JCP.08m04995gre
- Young, A. H., McElroy, S. L., Olausson, B., & Paulsson, B. (2014). A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry*, 15(2), 96-112. doi:10.3109/15622975.2012.665177
- Zeneca, A. (August 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. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9, 575-580. doi:10.2147/NDT.S42473
- Zhu, Z. W., Ni, S. Q., Wang, X. M., Wang, J., Zeng, S., & Zhao, Z. Y. (2013). Hepatic CYP3A expression and activity in low birth weight developing female rats. *World J Pediatr*, 9(3), 266-272. doi: 10.1007/s12519-013-0429-x
- Zipursky, R. B., Menezes, N. M., & Streiner, D. L. (2014). Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*, 152(2-3), 408-414. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.001

7. Anhang

Abbildung 1: Zusammenhang Rauchen und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und

Dosis

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	99.685	6.174	814.400	16.145	< 2e-16 ***
Messung	8.472	2.269	1094.000	3.734	0.000198 ***
smoking	11.400	9.469	712.300	1.204	0.229023

N-Desalkylquetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	76.072	5.353	693.500	14.210	< 2e-16 ***
Messung	4.422	1.310	727.000	3.376	0.000774 ***
smoking	11.210	8.384	665.600	1.337	0.181659

Dosis:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	78.68920	0.90269	660.80000	87.172	<2e-16 ***
Messung	0.22064	0.09268	512.90000	2.381	0.0177 *
smoking	0.88827	1.42199	658.00000	0.625	0.5324

Abbildung 2: Zusammenhang Geschlecht und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	112.894	14.733	730.500	7.663	5.8e-14 ***
Messung	8.487	2.275	1087.000	3.730	0.000201 ***
GENDER	-5.905	9.330	709.800	-0.633	0.527018

N-Desalkylquetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	35.927	12.164	683.800	2.954	0.003248 **
Messung	4.536	1.299	756.400	3.492	0.000507 ***
GENDER	29.175	7.734	677.800	3.772	0.000176 ***

Deskriptive Statistik:

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
Männer:	1.00	17.25	40.50	70.85	95.00	587.00	2750
Frauen:	0.00	22.00	55.00	99.64	124.00	1063.00	2644

Dosis:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	103.71068	1.94087	652.60000	53.435	<2e-16 ***
Messung	0.22066	0.09291	512.10000	2.375	0.0179 *
GENDER	-16.71626	1.24227	652.30000	-13.456	<2e-16 ***

Deskriptive Statistik:

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
Männer:	47.00	76.50	84.55	88.22	98.78	159.00	2804
Frauen:	0.00	59.00	67.00	69.84	78.30	133.70	2723

Abbildung 3: Zusammenhang Gewicht und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	-12.7414	20.7560	736.200	-0.614	0.539492
Messung	9.4748	2.5051	1014.3000	3.782	0.000165 ***
weight_TDM	1.4826	0.2553	730.9000	5.808	9.45e-09 ***

N-Desalkylquetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	95.1121	18.2411	777.1000	5.214	2.37e-07 ***
Messung	5.1379	1.4830	616.5000	3.465	0.000568 ***
weight_TDM	-0.1772	0.2244	782.1000	-0.790	0.429971

Dosis:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	-2.669e-14	1.490e-15	3.405e-16	-1.791e+01	
Messung	-3.959e-16	2.135e-16	3.405e-16	-1.854e+00	
weight_TDM	1.000e+00	1.822e-17	3.405e-16	5.488e+16	

Abbildung 4: Zusammenhang Alter und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	121.1365	14.4897	730.2000	8.360	4.44e-16 ***
Messung	8.5755	2.2749	1088.4000	3.770	0.000172 ***
AGE_AUFENTHALT	-0.3708	0.2913	710.7000	-1.273	0.203408

N-Desalkylquetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	91.3816	12.1089	682.8000	7.547	1.43e-13 ***
Messung	4.5122	1.3014	751.7000	3.467	0.000556 ***
AGE_AUFENTHALT	-0.2587	0.2444	676.4000	-1.058	0.290286

Dosis:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	80.99162	2.18324	652.80000	37.097	<2e-16 ***
Messung	0.22365	0.09301	509.70000	2.405	0.0165 *
AGE_AUFENTHALT	-0.04323	0.04419	652.20000	-0.978	0.3283

Abbildung 5: Zusammenhang Anzahl der Aufenthalte und Quetiapin, N-

Desalkylquetiapin und Dosis

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	83.576	7.903	799.800	10.575	< 2e-16 ***
Messung	8.299	2.266	1096.100	3.662	0.000262 ***
numb_stay	5.986	1.788	746.800	3.348	0.000853 ***

Deskriptive Statistik:

Aufenthalt: `1`

Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
1.00 21.75 54.00 87.11 130.20 549.00 1296

Aufenthalt: `2`

Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
1.0 34.0 66.0 105.6 132.0 679.0 1001

Aufenthalt: `3`

Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
0.0 21.0 59.0 101.2 145.5 728.0 811

Aufenthalt: `4`

Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's

0.0 30.0 91.0 147.2 208.0 1171.0 1091
Aufenthalt:`5`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
1.0 32.0 76.0 114.1 170.0 498.0 471
Aufenthalt:`\$6`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
3.0 35.0 76.0 131.3 183.5 700.0 185
Aufenthalt:`7`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
4.00 30.25 51.00 145.10 177.00 1597.00 200
Aufenthalt:`8`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
4.0 40.5 139.0 164.6 246.5 661.0 123
Aufenthalt:`9`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
8.0 43.0 100.0 158.3 228.5 611.0 55
Aufenthalt:`10`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
3.0 93.5 175.0 222.5 325.0 566.0 49

N-Desalkylquetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	59.950	6.850	689.000	8.752	< 2e-16 ***
Messung	4.352	1.310	726.900	3.323	0.000935 ***
numb_stay	5.960	1.565	676.900	3.809	0.000152 ***

Deskriptive Statistik:

Aufenthalt:`1`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
1.00 10.00 36.00 60.75 76.25 626.00 1296
Aufenthalt:`2`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
0.00 16.50 47.00 66.59 96.50 414.00 1001
Aufenthalt:`3`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
1 18 40 90 114 618 811
Aufenthalt:`4`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
0.00 29.00 68.00 99.92 121.00 616.00 1091
Aufenthalt:`5`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
1.00 17.00 42.00 82.37 106.00 1072.00 471
Aufenthalt:`6`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
2.0 35.0 130.0 144.4 203.0 546.0 185
Aufenthalt:`7`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
4.00 24.00 44.00 87.14 132.20 508.00 200
Aufenthalt:`8`
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's

6.0 14.0 56.0 139.2 198.0 821.0 123
 Aufenthalt: `9`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 4.00 26.00 58.00 67.93 91.50 205.00 55
 Aufenthalt: `10`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 29.00 71.00 82.00 80.55 86.50 131.00 49

Dosis:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	77.28922	1.19054	657.00000	64.920	<2e-16 ***
Messung	0.21891	0.09269	512.80000	2.362	0.0186 *
numb_stay	0.52473	0.27995	654.90000	1.874	0.0613

DeskriptiveStatistik:

Aufenthalt `1`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 39.30 64.27 75.05 76.38 85.11 122.20 1324
 Aufenthalt `2`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 47.00 69.72 79.00 81.79 90.60 150.00 1024
 Aufenthalt `3`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 47.30 66.00 78.60 79.07 88.50 123.00 829
 Aufenthalt `4`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 50.00 65.30 77.30 79.11 89.00 136.50 1127
 Aufenthalt `5`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 46.40 71.47 82.00 85.68 94.00 159.00 480
 Aufenthalt `6`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 63.00 67.12 84.75 84.10 94.78 127.00 194
 Aufenthalt `7`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 0.00 59.70 74.70 73.71 81.10 107.80 205
 Aufenthalt `8`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 56.30 68.00 95.55 91.73 105.20 133.70 124
 Aufenthalt `9`
 Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 62.00 63.60 65.50 69.14 72.65 82.90 55
 Aufenthalt `10`

Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max. NA's
 60.00 79.50 94.95 91.71 108.40 109.20 50

Abbildung 6: Zusammenhang Familienanamnese und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	114.720	7.380	772.600	15.545	< 2e-16 ***
Messung	8.538	2.270	1091.300	3.761	0.000178 ***
fam_anamnese	-17.566	9.442	713.700	-1.860	0.063251

N-Desalkylquetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	81.468	6.470	681.700	12.592	< 2e-16 ***
Messung	4.424	1.311	725.500	3.375	0.000778 ***
fam_anamnese	-1.355	8.379	666.200	-0.162	0.871599

Dosis:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	78.91042	1.09112	658.90000	72.321	<2e-16 ***
Messung	0.22074	0.09279	511.80000	2.379	0.0177 *
fam_anamnese	0.24547	1.42004	657.20000	0.173	0.8628

Abbildung 7: Zusammenhang Herzfrequenz und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	6.417	22.438	1166.400	0.286	0.775
Messung	9.459	2.333	926.100	4.055	5.44e-05 ***
pulse_TDM	1.118	0.254	1172.300	4.400	1.18e-05 ***

N-Desalkylquetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	-1.2989	15.7196	1066.9000	-0.083	0.934159
Messung	4.7871	1.3729	607.2000	3.487	0.000524 ***
pulse_TDM	0.9462	0.1756	1008.4000	5.388	8.85e-08 ***

Dosis:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	79.682333	1.460041	841.600000	54.575	<2e-16 ***
Messung	0.237935	0.099598	480.800000	2.389	0.0173 *
pulse_TDM	-0.007044	0.014810	558.100000	-0.476	0.6345

Abbildung 8: Zusammenhang systolischer Blutdruck und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	131.0153	28.9695	1177.9000	4.523	6.73e-06 ***
Messung	8.9349	2.3462	914.8000	3.808	0.000149 ***
sys_blood_press_TDM	-0.2174	0.2212	1176.2000	-0.983	0.325774

N-Desalkylquetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	112.0420	19.6565	973.0000	5.700	1.59e-08 ***
Messung	4.1912	1.3851	601.2000	3.026	0.00258 **
sys_blood_press_TDM	-0.2449	0.1487	927.7000	-1.646	0.10001

Dosis:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	75.49448	1.72568	734.40000	43.748	< 2e-16 ***
Messung	0.25815	0.09957	476.20000	2.593	0.00982 **
sys_blood_press_TDM	0.02767	0.01219	541.30000	2.269	0.02364 *

Abbildung 9: Zusammenhang diastolischer Blutdruck und Quetiapin, N-Desalkylquetiapin und Dosis

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	60.6783	28.0744	1179.9000	2.161	0.030870 *
Messung	9.1016	2.3479	919.4000	3.876	0.000114 ***
dias_blood_press_TDM	0.5184	0.3395	1179.6000	1.527	0.127017

N-Desalkylquetiapiin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	49.9107	19.1842	992.1000	2.602	0.00942 **
Messung	4.3860	1.3792	603.4000	3.180	0.00155 **
dias_blood_press_TDM	0.3744	0.2297	944.9000	1.630	0.10347

Dosis:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	76.32229	1.72368	741.40000	44.279	<2e-16 ***
Messung	0.25518	0.09962	476.40000	2.562	0.0107 *
dias_blood_press_TDM	0.03370	0.01929	546.80000	1.747	0.0811

Abbildung 10: Clusteranalyse Stoffwechsel

Quetiapiin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	78.001	17.029	186.140	4.581	8.47e-06 ***
Chol.ohne	236.181	769.060	183.840	0.307	0.759
Tg.ohne	-87.879	327.447	183.750	-0.268	0.789
HDLC.ohne	-99.775	364.032	183.800	-0.274	0.784
LDLC.ohne	-211.105	686.075	183.800	-0.308	0.759
glucose.ohne	-4.471	14.186	175.490	-0.315	0.753
Harnsaure.ohne	-8.025	9.654	167.440	-0.831	0.407

N-Desalkylquetiapiin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	83.503	16.187	110.030	5.159	1.11e-06 ***
Chol.ohne	-155.087	766.336	110.030	-0.202	0.840
HDLC.ohne	69.894	362.519	110.030	0.193	0.847
Tg.ohne	110.163	324.346	110.030	0.340	0.735
LDLC.ohne	130.915	684.321	110.030	0.191	0.849
glucose.ohne	-9.203	14.319	110.030	-0.643	0.522
Harnsaure.ohne	1.904	9.093	110.030	0.209	0.835

Abbildung 11: Clusteranalyse Zelle

Quetiapiin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	82.199	5.571	326.600	14.754	<2e-16 ***
Leuko.ohne	4.525	5.319	664.100	0.851	0.3952

Ery.ohne	11.294	9.011	554.100	1.253	0.2106
Thrombo.ohne	-12.023	5.636	626.300	-2.133	0.0333 *
Hk.ohne	-17.671	9.281	599.900	-1.904	0.0574 .

N-Desalkylquetiadin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	85.3245	5.4443	444.9000	15.672	<2e-16 ***
Leuko.ohne	-7.6604	5.1220	1210.5000	-1.496	0.1350
Ery.ohne	4.7354	8.6593	905.4000	0.547	0.5846
Thrombo.ohne	-0.8752	5.4504	1014.7000	-0.161	0.8725
Hk.ohne	-17.7754	8.7232	1010.7000	-2.038	0.0418 *

Abbildung 12: Clusteranalyse Gerinnung

Quetiadin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	84.7085	8.7851	107.2200	9.642	4.44e-16 ***
Thrombo.ohne	-0.6114	10.0655	132.2300	-0.061	0.9517
Quick.ohne	-25.1731	10.6931	144.4300	-2.354	0.0199 *

N-Desalkylquetiadin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	96.76	13.66	179.35	7.084	3.08e-11 ***
Thrombo.ohne	13.73	14.45	233.97	0.950	0.343
Quick.ohne	10.17	15.67	241.41	0.649	0.517

Abbildung 13: Clusteranalyse Entzündung

Quetiadin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	91.821	7.752	476.200	11.845	< 2e-16 ***
Leuko.ohne	-3.177	5.621	547.500	-0.565	0.57214
Hk.ohne	-3.029	4.987	514.100	-0.607	0.54386
CRP.ohne	85.523	28.547	531.500	2.996	0.00286 **

N-Desalkylquetiadin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
--	----------	------------	----	---------	----------

(Intercept)	93.575	6.122	700.400	15.285	< 2e-16 ***
Leuko.ohne	-16.521	4.290	1031.600	-3.851	0.000125 ***
Hk.ohne	-9.966	3.851	984.300	-2.588	0.009805 **
CRP.ohne	73.032	20.762	998.400	3.518	0.000455 ***

Abbildung 14: Clusteranalyse Leber

Quetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	88.257	22.404	36.200	3.939	0.000357 ***
ALT_GPT.ohne	-6.069	33.728	23.930	-0.180	0.858728
AST_GOT.ohne	40.113	38.662	9.240	1.038	0.325858
GLDH.ohne	93.595	65.531	7.680	1.428	0.192605
GGT.ohne	-2.419	39.672	37.520	-0.061	0.951704
ap.ohne	12.857	17.816	33.550	0.722	0.475502

N-Desalkyquetiapin:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	46.0895	9.1214	55.3700	5.053	5.06e-06 ***
ALT_GPT.ohne	8.4663	15.8818	51.3100	0.533	0.596
AST_GOT.ohne	-22.2480	20.0540	55.1300	-1.109	0.272
GGT.ohne	29.6637	18.5689	55.9900	1.597	0.116
ap.ohne	-0.7668	8.1475	52.8000	-0.094	0.925
Bilirubin.ohne	-22.7777	8.3609	47.4200	-2.724	0.009 **
GLDH.ohne	-15.4991	37.7681	41.6100	-0.410	0.684

Abbildung 15: Bivariate Analyse von Quetiapin und Laborparameter

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	79.679	7.662	157.960	10.400	<2e-16 ***
Quick.ohne	-23.076	9.723	157.960	-2.373	0.0188 *

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	82.146	5.472	341.900	15.012	<2e-16 ***
Leuko.ohne	1.231	4.989	689.500	0.247	0.805

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	82.564	5.417	342.400	15.242	<2e-16 ***
Ery.ohne	-2.368	4.480	635.200	-0.529	0.597

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	83.408	5.437	341.600	15.34	<2e-16 ***
hb.ohne	-5.989	4.641	617.500	-1.29	0.197

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	83.540	5.444	340.500	15.34	<2e-16 ***
Hk.ohne	-5.610	4.494	664.800	-1.248	0.212

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	83.459	5.429	343.500	15.374	<2e-16 ***
Thrombo.ohne	-7.614	5.101	661.500	-1.492	0.136

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	84.709	5.531	353.100	15.316	<2e-16 ***
ALT_GPT.ohne	20.574	8.597	671.900	2.393	0.017 *

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	67.0555	11.8679	32.0400	5.65	2.98e-06 ***
Albumin.ohne	-0.5782	14.4551	31.0500	-0.04	0.968

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	89.490	7.485	187.960	11.955	<2e-16 ***
ap.ohne	14.326	10.342	270.330	1.385	0.167

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	83.491	5.162	348.900	16.173	<2e-16 ***
AST_GOT.ohne	25.644	11.341	658.400	2.261	0.0241 *

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	85.8361	8.0002	154.4900	10.729	<2e-16 ***
Bilirubin.ohne	-0.9486	8.3832	298.0600	-0.113	0.91

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	80.386	6.819	156.390	11.789	<2e-16 ***
glucose.ohne	3.026	9.982	213.110	0.303	0.762

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	93.956	8.594	197.630	10.932	<2e-16 ***
Calcium.ohne	1.787	6.574	257.860	0.272	0.786

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	85.681	7.853	145.280	10.910	<2e-16 ***
Chol.ohne	2.061	7.809	199.450	0.264	0.792

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	88.309	7.342	479.900	12.028	< 2e-16 ***
CRP.ohne	70.328	27.146	571.400	2.591	0.00982 **

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	82.30	10.94	98.92	7.523	2.49e-11 ***
Eisen.ohne	-13.74	13.42	98.92	-1.023	0.309

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	92.0627	12.5394	125.0500	7.342	2.36e-11 ***
Eiweiss.ohne	0.3888	10.3381	102.8000	0.038	0.97

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	82.620	11.302	51.830	7.310	1.61e-09 ***
Ferritin.ohne	9.148	16.421	51.240	0.557	0.58

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	75.802	10.680	168.160	7.097	3.4e-11 ***
GLDH.ohne	5.052	35.573	179.940	0.142	0.887

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	88.455	8.597	131.270	10.289	< 2e-16 ***
HDLC.ohne	-23.823	8.896	163.470	-2.678	0.00816 *

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	78.594	6.611	169.010	11.888	<2e-16 ***
Harnsaure.ohne	13.492	6.237	302.020	2.163	0.0313 *

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	82.809	5.274	346.700	15.702	<2e-16 ***
Kalium.ohne	2.048	3.409	681.500	0.601	0.548

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	83.009	5.402	339.400	15.366	<2e-16 ***
Kreatinin.ohne	3.190	6.334	644.300	0.504	0.615

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	90.177	14.786	77.870	6.099	3.86e-08 ***
LDH.ohne	1.377	12.315	78.790	0.112	0.911

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	90.221	8.910	124.880	10.125	<2e-16 ***
LDLC.ohne	10.004	9.158	168.990	1.092	0.276

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	83.841	5.325	342.900	15.744	<2e-16 ***
Natrium.ohne	-7.534	4.111	637.800	-1.832	0.0673 .

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	92.645	11.246	141.360	8.238	1.07e-13 ***
TSH.ohne	6.944	16.996	157.690	0.409	0.683

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	90.785	7.745	103.480	11.722	< 2e-16 ***
Tg.ohne	39.675	12.405	154.540	3.198	0.00168 **

Abbildung 16: Bivariate Analyse von N-Desalkyquetiapin und Laborparameter

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	94.49	13.35	183.07	7.078	3.02e-11 ***
Quick.ohne	13.53	14.94	248.24	0.906	0.366

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	85.134	5.401	454.000	15.764	<2e-16 ***
Leuko.ohne	-10.814	4.758	1232.300	-2.273	0.0232 *

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	84.765	5.220	455.000	16.238	<2e-16 ***
Ery.ohne	-9.913	4.308	1059.500	-2.301	0.0216 *

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	85.233	5.227	457.200	16.305	<2e-16 ***
hb.ohne	-7.845	4.348	1030.600	-1.804	0.0715 .

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	85.168	5.209	454.900	16.351	< 2e-16 ***
Hk.ohne	-13.809	4.214	1132.100	-3.277	0.00108 **

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	86.83708	5.35080	456.70000	16.229	<2e-16 ***
Thrombo.ohne	-0.04365	4.92125	1029.70000	-0.009	0.993

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	87.291	5.625	478.100	15.517	<2e-16 ***
ALT_GPT.ohne	7.283	8.458	1169.800	0.861	0.389

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	86.191	17.506	46.880	4.923	1.09e-05 ***
Albumin.ohne	6.942	21.106	47.130	0.329	0.744

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	97.656	9.108	290.800	10.722	<2e-16 ***
ap.ohne	26.555	11.038	597.000	2.406	0.0164 *

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	89.15	5.83	520.40	15.292	<2e-16 ***
AST_GOT.ohne	11.50	11.79	1216.70	0.976	0.329

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	86.9964	5.9046	479.0000	14.734	<2e-16 ***
GGT.ohne	-0.6698	10.6594	999.7000	-0.063	0.95

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	88.853	9.903	242.100	8.973	<2e-16 ***
Bilirubin.ohne	-26.761	8.940	480.900	-2.994	0.0029 **

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	105.153	10.255	243.500	10.254	< 2e-16 ***
Calcium.ohne	23.372	7.196	441.000	3.248	0.00125 **

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	92.166	10.094	262.420	9.131	<2e-16 ***
Chol.ohne	4.263	9.938	298.490	0.429	0.668

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	90.758	5.957	698.900	15.234	< 2e-16 ***
CRP.ohne	54.447	19.708	1049.100	2.763	0.00583 **

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	103.77	18.97	135.33	5.471	2.1e-07 ***
Eisen.ohne	-20.83	23.24	156.06	-0.896	0.371

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	93.160	9.311	190.360	10.006	<2e-16 ***
Eiweiss.ohne	-6.777	9.214	230.400	-0.736	0.463

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
--	----------	------------	----	---------	----------

(Intercept)	107.39	19.86	125.51	5.406	3.12e-07 ***
Ferritin.ohne	-24.64	29.83	157.64	-0.826	0.41

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	79.323	8.668	260.900	9.151	<2e-16 ***
GLDH.ohne	22.054	27.588	417.500	0.799	0.424

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	96.02	10.55	232.01	9.105	<2e-16 ***
HDLC.ohne	29.96	12.12	257.81	2.472	0.0141 *

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	76.192	6.145	270.000	12.398	<2e-16 ***
Harnsaure.ohne	-5.605	5.706	489.000	-0.982	0.326

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	86.234	5.342	457.500	16.143	<2e-16 ***
Kalium.ohne	3.855	3.652	1217.900	1.055	0.291

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	88.323	5.491	439.800	16.08	< 2e-16 ***
Kreatinin.ohne	24.064	6.139	1135.400	3.92	9.39e-05 ***

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	116.507	20.806	120.420	5.600	1.38e-07 ***
LDH.ohne	-4.698	24.954	114.200	-0.188	0.851

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	97.080	11.218	225.040	8.654	8.88e-16 ***
LDLC.ohne	-4.991	12.020	238.920	-0.415	0.678

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	86.7636	5.3660	456.5000	16.169	<2e-16 ***
Natrium.ohne	0.9104	3.8341	1198.3000	0.237	0.812

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	90.3430	8.8048	238.9100	10.26	<2e-16 ***
TSH.ohne	-0.7322	14.5554	280.5700	-0.05	0.96

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	91.330	11.305	251.860	8.079	2.71e-14 ***
Tg.ohne	-9.552	18.126	289.040	-0.527	0.599

8. Danksagung und Lebenslauf

8.1 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Markus Schwarz, für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die Erstkorrektur sowie für die Ratschläge während der gesamten Phase der Erstellung.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Co-Betreuer Herrn Dr. med. Richard Musil für sein offenes Ohr und seine hilfreichen, ermutigenden Vorschläge bedanken, die das Arbeiten unserer Arbeitsgruppe bereichert haben.

Herrn Dr. Sven Hilbert danke ich für seine Betreuung bei allen Fragen auf dem Gebiet der Statistik.

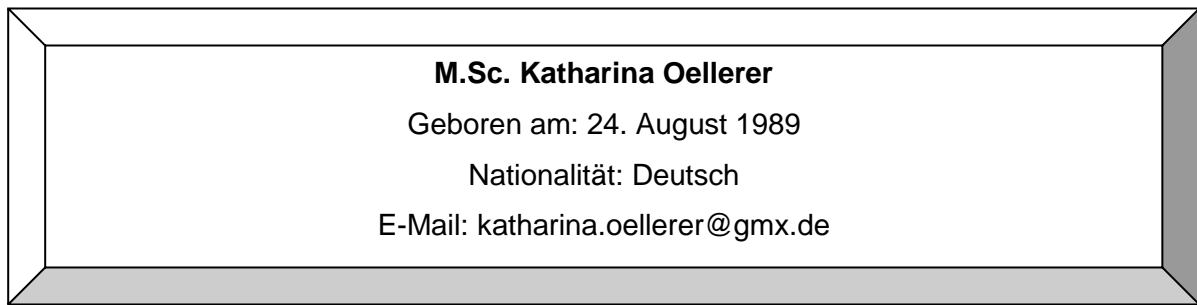
Ebenso möchte ich mich von ganzem Herzen bei Nicole Adler und Laura Hager bedanken, die durch ihre Zuverlässigkeit und ihren unermüdlichen Einsatz die Durchführung dieser Studie vereinfacht haben. Ein angenehmeres Arbeitsklima hätte ich mir nicht wünschen können.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin und Doktoranden-Kollegin Mareike Konrad, die mich immer wieder motiviert hat und mit ihrer humorvollen Art zur Stelle war, wenn ich sie brauchte. Ihr Rückhalt und der Zusammenhalt waren immer wichtig für mich.

Bei meiner Mutter bedanke ich mich für ihre jahrelange Unterstützung und Motivation sowie ihre grenzenlos Liebe. Sie war mir in jeder Lebenslage zur Seite gestanden und hat immer durch ihre Worte aufgemuntert.

Mein größter Dank gilt meinem Verlobten Stefan, der mich auf der Reise dieser Arbeit stets begleitet und mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Seine konstruktiven Beiträge haben mich niemals das Ziel aus den Augen verlieren lassen. Durch seine bedingungslose Liebe konnte ich diese Doktorarbeit überhaupt erst abschließen.

8.2 Lebenslauf



BERUFSERFAHRUNG

09/2014 - heute	Institut für Therapieforchung IFT, München
08/2014 - heute	stationäre Jugendhilfe (unbegleiteter, minderjähriger Flüchtlinge) der AWO München, München
08/2014 - 09/2015	Klinikum für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München, München

AUSBILDUNG

02/2015 - heute	Klinikum für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. med. Markus Schwarz und Dr. Richard Musil
10/2012 - 07/2014	Studium der Psychologie (Master of Science) Universität Regensburg Schwerpunkt: Klinische Psychologie und Neuropsychologie
10/2009 - 09/2012	Studium der Psychologie (Bachelor of Science) Universität Regensburg
09/2000 - 07/2009	Schulabschluss Abitur Johannes Turmair Gymnasium Straubing

VERÖFFENTLICHUNGEN

2014	Sarubin, N., Nothdurfter, C., Schüle, C., Lieb, M., Uhr, M., Born, C., Zimmermann, R., Bühner, M., Konopka, K., Rupprecht, R. & Baghai, T.C. (2014). The influence of Hatha yoga as an add-on treatment in major depression on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a randomized trial. J Psychiatric Res 53, 76-83
------	--

München, den 17.05.2019

9. Eidesstattliche Versicherung

Katharina Andrea Oellerer (geb.Konopka)

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Therapeutisches Drug-Monitoring von Quetiapin –
demographische, klinische und labormedizinische Aspekte 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, 17.05.2019

Katharina Andrea Oellerer

Unterschrift Doktorandin