

**Risikostratifizierung kardialer Nebenwirkungen in der
Psychopharmakotherapie**

&

**Entwicklung und Validierung der Dried-Blood-Spot-
Analytik für Clozapin und Quetiapin**



Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Matthias Markus Hohner
aus Schweinfurt

Würzburg 2018



Eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am: _____

Gutachter der schriftlichen Arbeit

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von
Herrn Prof. Dr. Jürgen Deckert
sowie unter fachlicher Betreuung von
Herrn Dr. Dr. Leif Hommers
am Zentrum für Psychische Gesundheit,
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie,
Universitätsklinikum der Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
als externe Doktorarbeit
am Lehrstuhl für klinische Pharmazie
des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
unter Betreuung von
Frau Prof. Dr. Petra Högger
angefertigt.

Es kommt nicht darauf an, mit dem Kopf durch die Wand zu rennen, sondern mit den Augen die Tür zu finden.

(Werner von Siemens)

Bislang aus der Dissertation hervorgegangene Publikationen:

Originalpublikation

Hommers L, Scharl M, Hefner G, Hohner M, Fischer M, Pfuhlmann B, Deckert J, Unterecker S

Comedication of Valproic Acid is Associated with Increased Metabolism of Clozapine.

Journal of Clinical Psychopharmacology, 2018, doi 10.1097/JCP.0000000000000877

Hefner G, Hahn M, Hohner M, Roll SC, Klimke A, Hiemke C

QTc Time Correlates with Amitriptyline and Venlafaxine Serum Levels in Elderly Psychiatric Inpatients

Pharmacopsychiatry, 2018, doi: 10.1055/s-044-102009

Posterbeiträge

Scherf-Clavel M, Hohner M, Unterecker S, Högger P

Dried Blood Spot Analysis – the next level of therapeutic drug monitoring?

XI. Symposium Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie, 2014, Würzburg

Abstract in Pharmacopsychiatry 2014, 47-A2, doi: 10.1055s-0034-1386828

Hohner M; Hommers L; Zebner J; Deckert J; Unterecker S

QTc prolongation of amitriptyline and doxepin in relation to serum concentration and method of frequency correction

29th Symposium of the AGNP, 2015, München

Abstract in Pharmacopsychiatry 2015, 25-A21, doi: 10.1055/s-0035-1557959

Falter T, Bruns K, Hohner M, Lackner K

Therapeutisches Drug Monitoring von Psychopharmaka-Detektion erhöhter Serumspiegel aufgrund pharmakokinetischer Interaktionen

14. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin, 2016, Kloster Banz

Danksagung

Ohne Unterstützung wäre eine Arbeit dieses Umfanges nicht möglich, daher möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bei Allen bedanken, die das Entstehen und Gelingen der vorliegenden Arbeit mit Rat und Tat unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Deckert meinen Dank aussprechen, für die freundliche Aufnahme im Zentrum für Psychische Gesundheit, die Unterstützung bei fachlichen Fragen zur genetischen Studie, und die Möglichkeit, mich in der klinischen Praxis des Therapeutischen Drug Monitoring einzubringen.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. rer. nat. Petra Högger, für die Aufnahme in Ihren Arbeitskreis, die immer offene Tür und die hilfreichen Anmerkungen zu jeder Zeit vor allem zur Dried-Blood-Spot-Analytik.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. Leif Hommers für sein großes Engagement bedanken, ohne ihn wäre diese Arbeit kaum möglich gewesen.

Herrn PD Dr. med. Stefan Unterecker und Herrn Prof. Dr. med. Bruno Pfuhlmann möchte ich für Rat und Tat bei der Erstellung der Arbeit danken. Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. med. Gerald Stöber und Dr. Micha Gawlik für die Bereitstellung des Patientenkollektives und, die Unterstützung beim Schreiben des Ethikantrages. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Christoph Hiemke für den Anstoß, im Bereich des Therapeutischen Drug Monitoring zu promovieren, Frau Dr. Scherf-Clavel für das kritische Lesen der Arbeit und Christopher Wohlkittel für viele fachliche Gespräche.

In der praktischen Arbeit gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung bei den genetischen Untersuchungen den Medizinisch-Technischen Assistentinnen Inge Reck und Nicole Döring und für das Therapeutische Drug Monitoring dem Team des TDM-Labors um Rainer und Margit Burger, Kerstin Balcioglu, Marion Weyer, Renate Keil und Corinna Kobold Ein herzliches Dankeschön geht auch an Frau Schmitt für das Abnehmen von Blut aus meinen Armen für die Untersuchungen zur Methodenentwicklung und Roberta Stempel für die Unterstützung bei der Arbeit im Archiv.

Meine Eltern Petra und Rainer und meine Schwester Carina haben einen großen Anteil durch ihre moralische Unterstützung bzw. Korrekturlesen der Arbeit.

Ohne den wichtigsten Menschen an meiner Seite, meine Frau Tanja, wäre die Vollendung dieser Arbeit jedoch nie möglich gewesen. Vielen Dank für Ihre stetige und vielfältige Unterstützung durch Blutabnehmen, Korrekturlesen und vor allem ihre Geduld!

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
1	Endogene Psychosen	3
1.1	Affektive Psychosen.....	3
1.2	Schizophrene Psychosen	4
2	Pharmakotherapie endogener Psychosen	5
2.1	Antipsychotika	6
2.1.2	Antipsychotische Wirksamkeit und Einteilung.....	7
2.2	Antidepressiva	9
2.3	Pharmakogenetik	10
2.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Antipsychotika und Antidepressiva	10
3	Die Elektrophysiologie des Herzschlages und die QT-Zeit	11
4	Korrekturmethode der QT-Zeit	14
5	Die Physiologische Länge des QT-Intervalls	15
6	QT-Verlängerung und Risikofaktoren.....	16
6.1	Genetik der QT-Verlängerung	16
6.2	Physiologie der Medikamenteninduzierten QT-Verlängerung.....	19
6.3	Die Repolarisationszeit beeinflussende Medikamente	20
7	Therapeutisches Drug Monitoring in der psychiatrischen Pharmakotherapie	21
7.1	Der therapeutische Referenzbereich	22
7.2	Indikationen für Therapeutisches Drug Monitoring.....	22
7.3	Empfehlungsgrade.....	23
7.4	Grundvoraussetzungen für Therapeutisches Drug Monitoring	25
8	Die in dieser Arbeit per Dried-Blood-Spot-Analytik untersuchten Arzneistoffe Clozapin und Quetiapin	26
8.1	Clozapin	26
8.2	Quetiapin.....	29
8.3	Stand der Literatur zur Trockenblutanalytik	31

8.4	Voraussetzungen für die Anwendung der Dried-Blood-Spot-Analytik.....	32
9	Methodenvalidierung.....	35
9.1	Begriffe	35
10	Zielsetzung.....	38
10.1	Der Zusammenhang zwischen einer QT-Verlängerung und patientenindividueller Genetik 38	
10.2	Einzelpolymorphismen und Genetische Risikoscores	38
10.3	Der Zusammenhang zwischen der QT-Verlängerung und verabreichter Medikation in Abhängigkeit vom entsprechenden Blutspiegel.....	39
10.4	Der Einfluss patientenindividueller Genetik und der Medikation auf das kardiale Risiko	39
10.5	Entwicklung eines Verfahrens zur Trockenblutanalytik von Clozapin und Quetiapin	40
<i>B</i>	Material und Methoden	43
1	Chemikalien	45
2	Verbrauchsmaterialien	46
3	Geräte.....	47
4	Oligonukleotide und Enzyme	48
5	Genetische Untersuchungen	49
5.1	Patientenkollektiv.....	49
5.2	Untersuchte Polymorphismen	51
5.3	Blutentnahme und DNA-Extraktion.....	53
5.4	Funktionsweise Nanodrop®.....	54
5.5	Die Polymerasekettenreaktion.....	54
5.6	Auswahl der Primer	55
5.7	Die Kompetitive Allelspezifische Polymerasekettenreaktion.....	55
5.8	Multiplex-PCR, das iPlex-Protokoll	56
5.9	MALDI-ToF	60
6	Statistische Methoden	61
7	Bildung genetischer Risiko-Scores.....	62
8	Bestimmung von Medikamenten-Blutspiegeln.....	64

9	Material und Methoden bei der Entwicklung eines Extraktionsverfahrens zur Trockenblutanalytik von Clozapin und Quetiapin.....	67
9.1	Blutproben.....	67
9.2	DBS-Karten.....	67
9.3	HPLC Methodik.....	68
9.4	Herstellung der Standardlösungen.....	71
9.5	Die Methodik der Dried Blood Spot-Analytik.....	73
9.6	Validation der Methode	79
C	Ergebnisse	81
1	Demographische Daten des Patientenkollektivs der Studie	83
2	Einfluss der Genetik auf das individuelle kardiale Risikoprofil der Patienten.....	83
2.1	Einzelkorrelationen.....	83
2.2	Genetische Risiko-Scores.....	89
3	Die Korrelationen der QTc-Zeit mit Serumspiegeln	91
3.1	Genauere Erläuterung der positiven Befunde	94
4	Gemeinsamer Zusammenhang des genetischen Risikoscores und der Medikamenten-Serumspiegel auf die Repolarisationsdauer	101
4.1	Amitriptylin.....	102
4.2	Clomipramin	104
4.3	Clozapin	105
4.4	Haloperidol.....	106
5	Validierung der Dried-Blood-Spot-Methode.....	107
5.1	Linearität	108
5.2	Nachweis- und Bestimmungsgrenze	109
5.3	Stabilität	109
5.4	Genauigkeit.....	111
5.5	Extraktionsausbeute.....	111
5.6	Robustheit	112

<i>D</i>	Diskussion.....	113
	1 Untersuchung zur Veränderung der QTc-Zeit anhand einer klinischen Studie mit psychiatrischen Patienten.....	115
	1.1 Einflussfaktoren auf die QTc-Zeit und der Ruf nach Berücksichtigung in der Berechnung der Frequenzkorrektur	115
	1.2 Limitationen der QTc-Studie	118
	1.3 Zusammenhänge der Repolarisationsdauer mit der Medikation	123
	2 Entwicklung und Validierung einer Extraktions-Methode zur quantitativen HPLC-Bestimmung von Antipsychotika aus getrockneten Blutproben	129
	2.1 Verbesserungsmöglichkeiten der HPLC-Methode	131
	2.2 Fazit	132
	3 Ausblick.....	133
<i>E</i>	Zusammenfassung.....	135
	1 Verlängerung der kardialen Repolarisationsdauer unter psychiatrischer Medikation bei gleichzeitigem genetischen Basisrisiko	137
	2 Entwicklung und Validierung einer Dried-Blood-Spot-Methode zum therapeutischen Drug Monitoring von Clozapin und Quetiapin.....	139
	3 Summary.....	140
	3.1 Prolongation of cardiac repolarisation time in the course of psychiatric medication at concurrent genetic baseline risk	140
	3.2 Development and Validation of a Dried Blood Spot Method for Therapeutic Drug Monitoring of Clozapine and Quetiapine	142
<i>F</i>	Tabellarischer Anhang.....	143
<i>7</i>	Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik	303
<i>G</i>	Abbildungsverzeichnis.....	321
<i>H</i>	Abkürzungsverzeichnis.....	327
<i>I</i>	Literaturverzeichnis.....	331
<i>J</i>	Erklärungen an Eides statt.....	347

A Einleitung

Pharmakotherapie bedeutet in den meisten Fällen ein Abwägen zwischen der gewünschten Wirkung am Zielort des Pharmakons und dem Risiko des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (1). Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung gelangte, ist die Verlängerung der sogenannten QT-Zeit im Elektrokardiogramm. Der diskutierte Hauptmechanismus für eine Psychopharmaka-induzierte QT-Zeit-Verlängerung beruht auf der Blockade von kardialen Kaliumkanälen. Genetische Veränderungen dieser Kaliumkanäle gelten bereits für sich genommen als Risikofaktoren, ebenso sind Effekte des Natrium- wie des Calcium-Signalweges sowie indirekte Effekte dafür bekannt, die Repolarisationsdauer des Herzens zu verlängern (2). Folglich bedürfen genetische Polymorphismen dieser kardialen Signalwege dieser Kanäle eines genaueren Blickes.

Gerade in der medikamentösen Therapie psychiatrischer Erkrankungen, wo ein direkter Nutzen der Medikation schwer quantifizierbar ist, auftretende unerwünschte Wirkungen jedoch einen direkten Einfluss auf den Patienten ausüben, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung zu treffen (3).

1 Endogene Psychosen

Der Begriff der endogenen Psychose fasst als Sammelbegriff psychische Erkrankungen mit endogener Ursache zusammen, in Abgrenzung von exogenen oder organischen Psychosen (4). Eine weitere Unterteilung ist möglich in affektive Psychosen, zu denen neben der Depression auch bipolare Erkrankungen gezählt werden, sowie schizophrene Psychosen und die Mischformen der schizoaffektiven Psychosen (5, 6).

1.1 Affektive Psychosen

Unter dem Sammelbegriff der affektiven Erkrankungen werden verschiedene Formen depressiver wie auch manischer oder manisch-depressiver Erkrankungen zusammengefasst, wobei letztere auch als bipolare Erkrankungen bezeichnet werden. Charakterisierend sind klinisch bedeutsame Störungen des Affektes, der Stimmung und der damit einhergehenden Kognitionen (6).

Nach Schätzungen der WHO leiden weltweit ca. 4,4 % der Bevölkerung an einer affektiven Erkrankung, für Deutschland wird speziell die Zahl der an Depression erkrankten Patienten mit 5,2 % etwas höher eingeschätzt (7). Damit gehören Depressionen zu den häufigsten Erkrankungen: Das Risiko, bis zum 75. Lebensjahr eine depressive Episode zu erleiden liegt bei ganzen 20 % für Männer und sogar 35 % für Frauen (8). Bei Auftreten von mindestens zwei Episoden affektiver Syndrome von abwechselnd manischer sowie depressiver Art wird von bipolaren Störungen gesprochen. Diese entwickeln sich im Verlauf bei ca. 4-7 % aller depressiven Erkrankungen, mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 1,5 % (9). Das mittlere Ersterkrankungsalter für eine

Einleitung

depressive Episode bei Erwachsenen liegt zwischen dem 25. und dem 30. Lebensjahr, bipolare Störungen treten mit einem Erkrankungshöhepunkt zwischen dem 15. und dem 25. Lebensjahr etwas früher auf (10).

Im klinischen Bild ist das Hauptmerkmal einer Depression das Bestehen der klinischen Kernsymptome wie Niedergeschlagenheit, Traurigkeit und Verlust von Interesse und Freude sowie Antriebsverlust über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen. Für die Diagnostik weiterhin erforderlich sind einige weitere körperliche, affektive, kognitive oder verhaltensbezogene Symptome, beispielsweise Störungen bei Appetit, Schlaf, psychomotorische oder Konzentrationsstörungen, Entscheidungsschwierigkeiten oder suizidales Verhalten. Bei Auftreten manischer oder hypomaner Episoden ist eher von bipolaren Störungen auszugehen (11).

Affektive Erkrankungen zeigen sich oftmals als episodisch auftretende Störungen mit phasenhaftem Verlauf bei längeren symptomfreien Zeiten und hoch variabler Dauer. Unter adäquater Behandlung kann diese Dauer jedoch erheblich verkürzt werden (6).

Eine depressive Erkrankung schränkt die subjektive Gesundheit, und damit die individuelle Leistungsfähigkeit der betroffenen Patienten erheblich ein, mit langem Arbeitsausfall und geringer Arbeitsproduktivität als möglichen Folgen. Auch die Wiedererkrankungsrate ist hoch, innerhalb weniger Jahre nach Ersterkrankung erleben bis zu 80 % der Patienten eine zweite Episode, bei 15-30 % besteht die Gefahr einer Chronifizierung (6).

Auch gehen depressive Erkrankungen mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher, sei es durch Suizid, aber auch durch vorzeitiges Versterben durch Unfälle, körperliche Ursachen oder Folgeerkrankungen durch einen depressionstypisch ungesunden Lebensstil (12). Beispielsweise ist das Herzinfarktrisiko bei depressiven Patienten im Vergleich zu nicht-depressiven deutlich erhöht (13), ebenso wie die Sterblichkeit bei Schlaganfallpatienten (14).

1.2 Schizophrene Psychosen

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 1 % gehören schizophrene Erkrankungen zu den häufigen Erkrankungen, die jedoch durch die Entwicklung der Antipsychotika mit einem positiven Nutzen-Risikoprofil als gut behandelbar gilt. 10 bis 30 % der Patienten laufen nach wie vor Gefahr, einen chronisch progredienten Verlauf zu entwickeln. Dieser Verlauf wird gefördert durch somatische oder psychiatrische Komorbiditäten und mangelnde Behandlungsbereitschaft (9).

Weltweit erkranken, unabhängig vom sozioökonomischen Status, bis zu 20 Personen pro 100.000 Einwohnern an Schizophrenie, was einer Jahresinzidenz von 0,01 - 0,02 % entspricht (15). Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass im Durchschnitt eine von einhundert Personen im

Laufe ihres Lebens an Schizophrenie erkrankt oder eine schizophrene Episode durchlebt. Einzelsymptome einer Schizophrenie „ohne klinische Bedeutung“ können sogar zwischen 4 und 15 % variieren (5). Daraus lässt sich ableiten, dass solche einzelnen Symptome Einfluss bis weit in die gesunde Bevölkerung ausüben.

Das Ersterkrankungsalter liegt bei Männern etwa zwischen dem 20. und dem 25. Lebensjahr, bei Frauen im Schnitt um fünf Jahre später. Auch erkranken Männer um den Faktor 1,4 häufiger als Frauen (16) und Frauen weisen einen in der Regel milderen Verlauf als Männer auf (5).

Das Mortalitätsrisiko eines schizophrenen Patienten ist um das 2,5-fache erhöht, entsprechend einer um 15-20 Jahre verringerten Lebenserwartung (9). Dies ist einerseits bedingt durch die Erkrankung selbst, durch die erhöhte Zahl an Komorbiditäten psychiatrischer und somatischer Natur, andererseits aber auch durch eine mit 6 % um das 6- bis 12-fache erhöhte Suizidrate (9).

Klinisch ist die Schizophrenie eine hochrelevante Erkrankung, mit 21 % der jährlichen Behandlungstage in deutschen Psychiatrien und einer durchschnittlichen Verweildauer von 34,9 Tagen (17).

Das klinische Bild ist sehr heterogen und es gibt keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen den Laborparametern und der klinischen Symptomatik (9). Klinisch relevant ist auch die Verquickung der Schizophrenie mit weiteren Begleiterkrankungen, besonders mit Suchterkrankungen (9, 16). Immerhin weisen zwischen 40 und 60 % der an Schizophrenie erkrankten Patienten parallel eine Suchterkrankung auf. Darüber hinaus sind ca. 80 % der Schizophrenie-Patienten Raucher, zwei Drittel davon sogar starke Raucher (17). Die dadurch entstehenden pharmakokinetischen Besonderheiten, als auch die durch Substanzabusus entstehenden organischen Folgeerkrankungen, z.B. der Gefäße oder der Leber, stellen in der Pharmakotherapie eine Herausforderung dar (18).

2 Pharmakotherapie endogener Psychosen

Die Pharmakotherapie dient in der Behandlung psychotischer oder depressiver Episoden primär dazu, die Dauer der unbehandelten Psychose zu verkürzen. In der Akuttherapie liegt hierbei der Fokus auf der Symptomkontrolle und der Reduktion möglicher Eigen- wie Fremdgefährdung (19). Die nachfolgende Erhaltungstherapie dient der Stabilisierung des Patienten mit weiterbestehender Positivsymptomatik unter Zielsetzung einer vollständigen Remission. Die Langzeittherapie im Anschluss dient der Rezidivprophylaxe und damit dem Wiedergewinn möglichst großer Lebensqualität durch Erhalt größtmöglicher Normalität. Die Therapie ist im Allgemeinen auf zwei Thesen aufgebaut (20):

Einleitung

1. Die Pharmakotherapie schafft die Voraussetzung für die Psychotherapie, im Sinne des Herstellens einer Behandlungsfähigkeit.
2. Die Psychotherapie bildet die Basis für die Pharmakotherapie, da nur unter aktivem Mitwirken des Patienten eine gesicherte Therapie möglich ist.

Grundsätzlich ist man in der Entwicklung von pharmakologischen Wirkstoffen bestrebt, möglichst selektiv auf ein Target wirkende Substanzen zu schaffen. Dies dient der besseren Steuerbarkeit von gewünschten und unerwünschten Wirkungen. In der Psychiatrie ergibt sich jedoch häufig das Paradoxon, dass gerade bei schweren Störungen die multimodal angreifenden Substanzen erfolgreicher sind. Dieses Prinzip wurde vom amerikanischen Pharmakologen Bryan Roth als „Magic Shotguns“ bezeichnet (21).

2.1 Antipsychotika

Mit Einführung der Psychopharmakotherapie wurde Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts ein Meilenstein in der Therapie psychiatrischer Störungen erreicht. Der synonym zu verwendende Begriff „Neuroleptika“ wird auch international immer mehr durch den Begriff der Antipsychotika (AP) ersetzt. Dies dient der besseren Zuordnung im Hinblick auf die therapeutische Wirksamkeit bei Psychosen, im Gegensatz zur Begrifflichkeit der „Nervendämpfungsmittel“, die doch eher die psychomotorisch dämpfenden und sedierenden Eigenschaften in den Vordergrund stellt (22).

Die Gruppe der Antipsychotika ist aufgrund ihrer chemisch heterogenen Strukturen mit unterschiedlichen Wirkschwerpunkten und unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil nicht eindeutig zu untergliedern. Vielmehr sind die Einteilungen meist historisch bedingt, möglich ist eine Klassifizierung nach chemischer Struktur, antipsychotischer Wirksamkeit oder durch Unterscheidung zwischen „typischen“ und „atypischen“ Antipsychotika (23).

2.1.1 Chemische Struktur

Die naheliegendste Art der Einteilung ist die nach der chemischen Struktur der einzelnen Wirkstoffe, zumal sich aus strukturellen Eigenheiten die Haupt- und Nebenwirkungen ablesen lassen.

Trizyklische Antipsychotika der ersten Generation weisen eine Phenothiazin-Struktur auf, die weitere Einteilung erfolgt nach der jeweiligen Seitenkette. Ebenfalls zu den Trizyklischen AP gehören die Thioxanthene, sowie die Antipsychotika der zweiten Generation Olanzapin, Quetiapin und Asenapin, die alle vom Clozapin abgeleitet sind (23).

2.1.2 Antipsychotische Wirksamkeit und Einteilung

Die antipsychotische Wirksamkeit, auch als „neuroleptische Potenz“ bezeichnet, ist ein historisch gewachsener Begriff und bezieht sich in ihrer Dimensionalität auf das in Deutschland nicht im Handel befindliche Chlorpromazin (CPZ). Chlorpromazin-Äquivalente werden aufgrund klinischer wie präklinischer Daten (D2-Blockade, antipsychotische Wirksamkeit in Relation zur eingesetzten Dosis) ermittelt. Die Einteilung erfolgt in die Klassen hoch-, mittel- und niederpotent, beziehungsweise Chlorpromazin-Äquivalente (23).

Die sogenannten „Erstgenerations-Antipsychotika“, historisch auch als „typische Antipsychotika“ bezeichnet, sind auf die Rückbildung der produktiven Symptomatik ausgerichtete Medikamente, bei limitierter Wirkung auf die Negativsymptomatik. Charakteristisch für diese Gruppe sind die bereits in therapeutischen Dosierungen auftretenden extrapyramidal-motorischen Störungen (EPMS), deren Auftreten in der Vergangenheit mit der antipsychotischen Wirksamkeit assoziiert wurde (22). Vertreter dieser Fraktion sind unter anderem die Gruppen der Phenothiazine, der Butyrophenone und AP aus den Gruppen der Thioxanthe und Bezamide (23).

Die sogenannten „Zweitgenerations-Antipsychotika, historisch auch „Atypische Antipsychotika“ genannt, binden nicht nur stark an D2-artige Rezeptoren, sondern mit mehr oder weniger hoher Affinität auch an verschiedene Serotonin-, muskarinische Acetylcholin- und α 1-adrenerge Rezeptoren, sowie an Serotonin- und Noradrenalintransporter. Sie sind damit praktisch das Paradebeispiel für oben genannte „Magic Shotguns“ (21). Hier stehen nicht alleine die Positivsymptome im Fokus, sondern entsprechend auch die Negativsymptome. Die für die Bezeichnung „Atypikum“ verantwortliche Abwesenheit von EPMS unter therapeutischen Dosen ist dagegen nur noch eines von mehreren Kriterien, zumal diese in Abhängigkeit von der Dosis- bzw. des Blutspiegels, durchaus auftreten können (22). In der strengen Definition sind Atypika antipsychotisch wirksam, ohne jegliche relevante motorische Nebenwirkung. Da dies sehr begrenzt ist und im Prinzip lediglich (dosisabhängig) für Clozapin und Sertindol gelten mag, wurde die Definition erweitert auf das Prinzip weniger starker motorischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), sowie lediglich geringer Prolaktinerhöhung und vor allem die bessere Wirksamkeit bezüglich der Negativsymptomatik (18, 24). Klassische Vertreter dieser Gruppe sind Clozapin und dessen Abwandlungen Olanzapin, Quetiapin und Asenapin, Aripiprazol, Risperidon, Sertindol oder Ziprasidon (23).

Einleitung

2.1.3 Pharmakodynamik der Antipsychotika

Der eigentliche Wirkmechanismus der Antipsychotika ist bis heute nicht zweifelsfrei geklärt.

Die wesentlichen Effekte, die durch Rezeptorblockadestudien *in vitro* wie *in vivo*, und durch PET-Studien bestätigt wurden sind dopaminerger, serotonerger und cholinерger Art. Der hauptsächlich bestätigte Effekt der Antipsychotika beruht auf der Dämpfung dopaminerger Überaktivität an d2-artigen Rezeptoren. Diese Rezeptoren sorgen bei Erregung für Erniedrigung intrazellulärer cAMP-Konzentration (23, 24).

Es existieren drei wichtige dopaminerge Nervensysteme, die für die unterschiedlichen Wirkungen der Antipsychotika von Bedeutung sind:

Als erstes zu nennen ist das nigrostriatale System, verantwortlich für die Kontrolle der Motorik. Weiter das mesolimbische bzw. mesokortikale System, welches vermutlich der Hauptangriffspunkt für die antipsychotische Wirkung der Medikation ist. Schlussendlich das tuberoinfundibuläre System, das in der Pharmakotherapie vor allem Dingen neuroendokrinologische Nebenwirkungen wie Prolaktinanstieg vermittelt. Diese Systeme weisen eine unterschiedliche Verteilung an Dopaminrezeptor-Subtypen auf (23).

2.1.4 Pharmakokinetik der Antipsychotika

Mit Ausnahme der substituierten Benzamide Sulpirid und Amisulprid, sowie dem oral schlecht bioverfügbaren Asenapin, werden sämtliche AP gut resorbiert (22, 25). Allerdings wird die Resorptionskinetik von verschiedenen Faktoren stark beeinflusst. Zudem sind fast alle AP stark lipophil, unterliegen daher einer hohen (> 90 %) Plasmaeiweißbindung und werden hauptsächlich hepatisch eliminiert (25, 26). Nur der freie Anteil des Medikamentes vermag es jedoch, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und somit therapeutisch wirksam zu sein, dadurch ist allerdings wiederum eine ZNS-Anreicherung möglich. Die meisten AP erreichen ihr Serumkonzentrationsmaximum (C_{max}) nach ein bis vier Stunden (t_{max}). Abweichungen ergeben sich hauptsächlich durch retardierte oder teilretardierte Arzneiformen. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) liegt meist zwischen 20 und 40 Stunden, wodurch in der Regel die einmalige Tagesgabe ausreichend ist (20).

Außer den Benzamiden Amisulprid und Sulpirid, die auch beim Metabolismus eine Ausnahme bilden und hauptsächlich direkt renal eliminiert werden, unterliegen alle anderen Antipsychotika der langsameren hepatischen Elimination. Vorwiegend geschieht dieser Abbau durch das hepatische Cytochrom P450-System, sowie UDP-Glucuronyltransferasen. Besonders von Bedeutung sind hier die Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 und CYP3A4 (18, 27-29).

Der hepatische Abbau der Medikamente geschieht in der Hauptsache durch Phase-I-Mechanismen, indem hydrolytisch, oxidativ oder reduktiv eine polare Gruppe eingeführt wird (u.a. durch Oxidation, Oxidative Demethylierung, Hydroxylierung, Carbonyl-Reduktion). Dies führt in einer Phase-II-Reaktion zur Konjugation mit stark polaren Molekülen und damit einer verbesserten Wasserlöslichkeit (20).

Die meisten Metabolite sind pharmakologisch inaktiv, bei einer Reihe von Medikamenten tragen sie jedoch bedeutend zur Wirkung des Pharmakons bei. Zum Beispiel im Falle von Risperidon und dessen Hauptmetaboliten 9-OH-Risperidon sogar zu äquipotenten Teilen, mit lediglich unterschiedlicher Halbwertszeit (18).

2.2 Antidepressiva

Antidepressiva sind Wirkstoffe, deren Anforderungsprofil darauf abzielt, depressionslösend und stimmungsaufhellend sowie psychomotorisch entweder aktivierend oder dämpfend zu wirken. Sie dienen in der Pharmakotherapie neben der Behandlung unipolarer Depressionen auch dazu, depressiven Begleitsymptomen, sowie auftretender Negativsymptomatik zu begegnen (20).

Der exakte Wirkmechanismus der Antidepressiva ist, analog zu den Antipsychotika, bis heute nicht abschließend geklärt. Ein Angriffspunkt der Wirkstoffe ist das postulierte Ungleichgewicht der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin, deren Konzentration im synaptischen Spalt durch unterschiedlich starke Wiederaufnahmehemmung in die Vesikel zu therapeutischen Zwecken geändert werden sollen. Weiter ist eine Blockade von Neurotransmitter-Rezeptoren zu nennen, insbesondere von α -adrenergen, histaminergen und dopaminergen Rezeptoren (24).

2.2.1 Einteilung und Kinetik

Die älteren Antidepressiva werden, ohne Berücksichtigung ihrer unterschiedlichen Wirk- und Nebenwirkungsprofile nach ihrer chemischen Struktur untergliedert. Dabei wird zwischen Trizyklischen Antidepressiva (TZA) und Tetrazyklika unterschieden. Diese haben eine nichtselektive Wirkung auf die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, sowie zusätzlich Rezeptor-blockierende Eigenschaften (1).

Die neueren Wirkstoffe unterliegen dagegen ausschließlich einer Einteilung aufgrund ihrer direkten Wirkungen auf die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme in die Nervenzellen (29-31). Es wird hier unterschieden in selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) sowie Noradrenerg spezifisch serotonerge Antidepressiva

Einleitung

(NaSSA). Weiter zu nennen sind dual-serotonerge Antidepressiva und Monoamino-Oxidase-Hemmer (MAO-Inhibitoren) (1).

Von großer Relevanz ist, ebenso wie bei den Antipsychotika, der Abbau über das CYP450-Enzymsystem (26, 32).

2.3 Pharmakogenetik

Die patientenindividuelle Genetik übt starken Einfluss auf den Metabolismus der Arzneistoffe aus. Von einem genetischen Polymorphismus spricht man, wenn ein genetisches Merkmal in mindestens zwei unterschiedlichen Geno- bzw. Phänotypen mit einer Häufung bei mehr als 1 % der Bevölkerung vorkommt (28). Dies trifft für fast alle der oben beschriebenen CYP-Enzyme zu, was dafür sorgt, dass sehr unterschiedliche phänotypische Ausprägungen des Arzneistoffmetabolismus auf Basis der CYP-Isoenzyme bestehen. Die unterschiedlichen genetischen Varianten lassen sich in vier Phänotyp-Gruppen unterteilen (29):

Beim klinischen Typ des Poor Metabolizer (PM) liegen zwei nicht funktionsfähige Allele vor, resultierend in einem extrem verlangsamten Metabolismus, Intermediate Metabolizer (IM) besitzen zwei Allele mit herabgesetzter Funktion oder ein defektes Allel, resultierend in eingeschränktem Metabolismus. Als klinischer Normalfall präsentieren sich Extensive Metabolizer (EM) mit zwei funktionsfähigen Allelen, wohingegen Ultrarapid Metabolizer (UM) durch Genduplikation mehr als zwei aktive Gene, und dadurch erhöhte Abbauraten der Wirkstoffe aufweisen (26, 29).

2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Antipsychotika und Antidepressiva

Jede Pharmakotherapie stellt immer ein Abwägen zwischen Nutzen und potentiellen Nebenwirkungen dar. Aufgrund dieser Nebenwirkungen wird die Lebensqualität unter Antipsychotikabehandlung von bis zu zwei Drittel der Patienten als mäßig bis gering eingestuft (5, 33, 34). Eine große Rolle bei der Einnahme konventioneller AP spielen extrapyramidal-motorische Störungen (EPS). Aber auch metabolische und endokrinologische Störungen wie Gewichtszunahme oder prolaktinabhängige Gynäkomastie, sexuelle Dysfunktion oder Schlafstörungen sorgen für eine große individuelle Beeinträchtigung. Diese, vom Patienten selbst als belastend wahrgenommenen unerwünschten Wirkungen haben, nicht zuletzt, einen großen negativen Effekt auf die Adhärenz des Patienten (11).

Bei den Antidepressiva sind ebenfalls mannigfaltige, je nach Wirkmechanismus unterschiedliche, unerwünschte Wirkungen bekannt. Die häufigsten Nebenwirkungen der Tri- und Tetrazyklika sind durch anticholinerge Wirkung ausgelöste Mundtrockenheit, Obstipation und Harnverhalt, sowie durch die adrenerge Blockade ausgelöste kardiovaskuläre Störungen. Bei den SSRIs und SSNRIs

liegen die serotonerg und noradrenerg verursachten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schlafstörungen, Störungen der Sexualfunktion und neurologische Nebenwirkungen wie Migräne im Vordergrund (31, 35).

Besonders in den Fokus der letzten Jahre gerückt sind die kardialen Nebenwirkungen, vor allem die potentiell lebensbedrohlichen „Torsade-de-Pointes-Tachyarrythmien“ (TdP) und deren Prädiktor, die Verlängerung der QT-Zeit im Elektrokardiogramm (EKG) (2). Diese UAW kann bei einer großen Vielzahl an unterschiedlichsten Medikamenten auftreten. Da sie bei sehr vielen Psychopharmaka auftreten kann und damit das Potential besitzt, zu einem ungünstigen Nebenwirkungsprofil zu führen, ist diese erhöhte Aufmerksamkeit durchaus sehr verdient (36).

3 Die Elektrophysiologie des Herzschlages und die QT-Zeit

Der Herzschlag ist mechanisch zusammengesetzt aus der Diastole und der Systole. Gesteuert wird der mechanische Herzschlag durch die elektrische Herzaktion, eingeteilt in die De- und Repolarisation (36, 37). Die Bestimmung des QT-Intervalls erfolgt in der Regel aus der II. Extremitäten-Ableitung eines 12-Kanal-EKGs, idealerweise als Mittelwert von drei bis fünf Herzschlägen (38, 39). Die „QT-Zeit“ ist definiert als die Strecke zwischen der Q-Zacke und dem Ende der T-Welle im EKG. Damit entspricht sie annähernd der Systolendauer, also der mechanischen Erschlaffungsphase eines Herzschlages (40).

Zum besseren Verständnis, wie es zu einer QT-Verlängerung kommen kann, und worin die Problematik liegt, ist die Elektrophysiologie des Herzschlages genauer zu betrachten (nach (2, 41)):

Die EKG-Kurve, hierfür meist verwendet in der II. Extremitäten-Ableitung nach Einthoven, entsteht durch die Aufzeichnung von Potentialdifferenzen, üblicherweise in Millivolt gegen die Zeit aufgetragen. Diese Kurve gibt Aufschluss über die elektrische Herzaktivität, also die De- und Repolarisation.

In der aufgezeichneten Kurve in Abbildung 1 sind einzelne „Zacken“ und „Wellen“, sowie dazwischenliegende „Strecken“ und „Intervalle“ zu erkennen, die jeweils eine bestimmte elektrische Aktivität wiedergeben. Diese Zacken und Wellen sind von P bis T praktisch alphabetisch durchnummeriert. Die sogenannte P-Welle beschreibt die Depolarisation der Vorhöfe, wobei die nun folgende Vorhofrepolarisation durch Überlagerung mit den nun folgenden Zacken nicht sichtbar ist. Somit beschreibt das PQ-Intervall die Erregung der Vorhöfe. Beginnend mit dem Q-Zacken ist der Anfang der Kammererregung zu sehen, wobei sich diese im sogenannten QRS-Komplex zusammenfassen lässt. Die T-Welle gibt im Anschluss die Repolarisation der Kammer wieder, mit dem Ende der T-Welle endet auch die Erregung, und damit elektrophysiologisch der

Einleitung

Herzschlag. Zwischen dem Ende der T- und dem Beginn einer neuen P-Welle liegt ein erregungsloses Zeitintervall, innerhalb dessen sich die Kammern passiv wieder füllen (41).

Die QT-Zeit definiert sich dabei als die Zeitdauer (in Millisekunden), die zwischen dem Q-Zacken und dem Ende der T-Welle liegt, und beschreibt damit die gesamte De- und Repolarisation der Kammerventrikel, also die Dauer der Kammererregung. Sie ist direkt abhängig von der Herzfrequenz, beziehungsweise dem RR-Intervall, das die Zeitdauer zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen beschreibt. Aus diesem Intervall lässt sich im Umkehrschluss auch direkt die aktuelle Pulsfrequenz berechnen. Zu diagnostischen Zwecken werden weiterhin die PQ-Strecke, die die vollständige Erregung der Vorhöfe beschreibt, sowie die ST-Strecke, die die vollständige Kammererregung wiedergibt, verwendet (41).

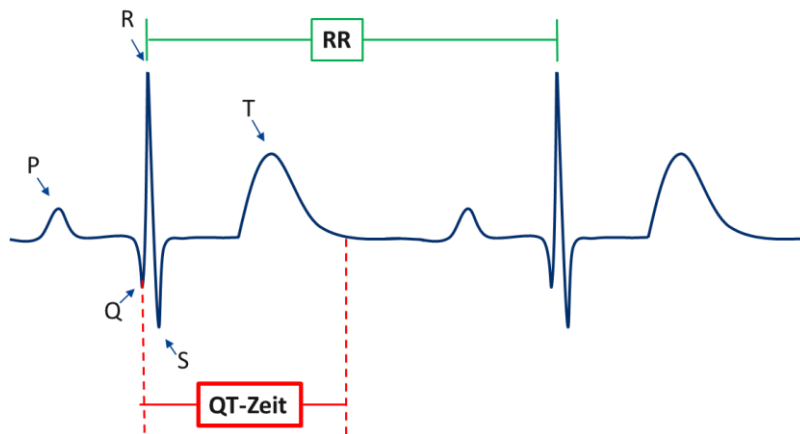


Abbildung 1: Herzschlag in der II. Extremitäten-Ableitung. Gut sichtbar sind die P-Welle als Beginn der Vorhoferregung, sowie der Q-Zacken, der die Kammererregungsphase einleitet. Diese verläuft über R und S, und wird durch das Ende der T-Welle terminiert (Eigene Darstellung, adaptiert nach (42), Erlaubnis zur Verwendung unter Lizenznummer 4353760360602)

Das elektrische Aktionspotential des Herzens wiederum wird durch ein komplexes Zusammenspiel von Ionenströmen geregelt. Zum besseren Verständnis wird das Potential in der Literatur in Phasen von 0 bis 4 unterteilt (42). Diese Phasen sind, mit schematischer Darstellung der Ionenströme, in Abbildung 2 dargestellt.

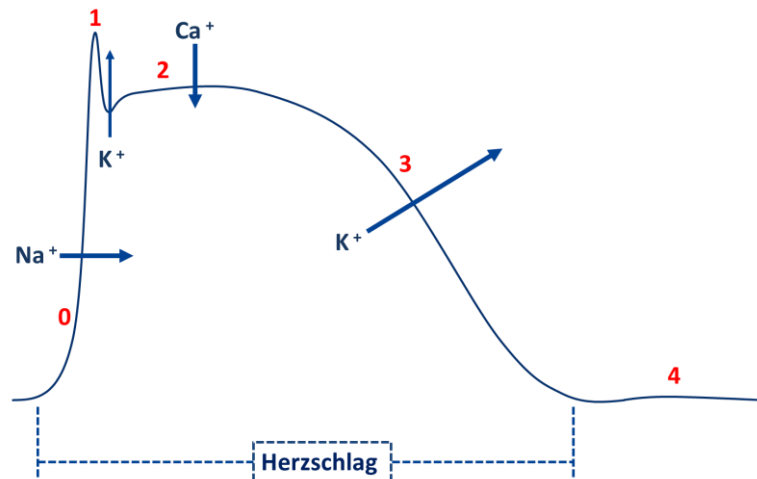


Abbildung 2: Die elektrochemischen Phasen des Herzschlages sind eingeteilt in Phasen (rote Ziffern) und Ionenströme (blaue Richtungspfeile) (Eigene Darstellung, adaptiert nach (41), Erlaubnis zur Verwendung unter Bestellnummer Pd521da)

Die schnell verlaufende Depolarisation der Herzmuskelzelle erfolgt durch den Einstrom von Natrium- und Calcium-Ionen. Dies wird als die Phase 0 bezeichnet und ist am steilen Aufstrich Abbildung 2 zu erkennen. Die anschließende Repolarisation beginnt mit einer kurzen Phase des Kaliumausstromes, bezeichnet durch Phase 1. Gefolgt wird diese von einer Plateau-Phase, charakterisiert durch einen parallelen, langanhaltenden Calcium-Ionen-Einstrom durch L-Typ-Calciumkanäle. Dieser triggert die Freisetzung weiterer Calcium-Ionen aus intrazellulären Speichern des sarkoplasmatischen Retikulums. Nach etwa 100 Millisekunden schließen sich die Calcium-Kanäle, das Calcium wird wieder zurück in die Speicher oder transmembranös durch Transporter aus der Zelle heraus befördert, die Herzmuskelzelle erschlafft (Phase 2). Durch die Öffnung weiterer Kalium-Kanäle in Phase 3 kehrt das Membranpotenzial wieder in den Ausgangszustand zurück und verbleibt bis zur nächsten Erregung im Ruhezustand, bezeichnet als Phase 4 (41). Die Plateauphase des Aktionspotentials wird moderiert durch Alterationen im Calcium-Ionen-Einstrom sowie über diverse Kaliumkanäle. Diese öffnen entweder nur langsam (I_{Ks} = Slow Delayed Rectifier K^+ Current) oder unterliegen starker Rektifikation (I_{K1} und I_{Kr}) (42). Eine Erhöhung der intrazellulären Calcium-Ionen-Konzentration, vor allem aber eine Beeinträchtigung des Kalium-Ionen-Ausstromes hat damit einen direkten Einfluss auf die Repolarisationsdauer des Herzens, sichtbar an einer veränderten Q-Welle und der Verlängerung der QT-Zeit (43). Änderungen in diesen kardialen Ionenströmen haben also direkte Auswirkung auf die Herzaktivität.

Einleitung

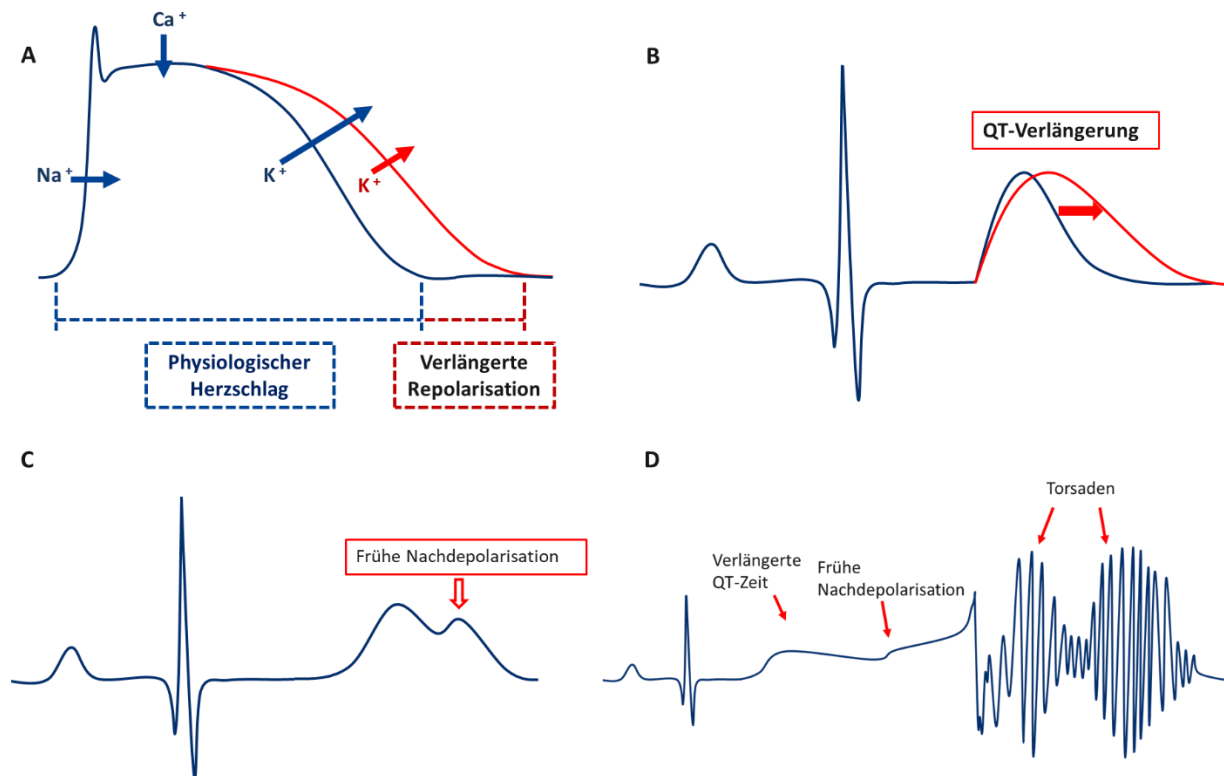


Abbildung 3: Die verlängerte QT-Zeit schematisch dargestellt als Elektrokardiogramm. A: die Ionenströme, B: Die QT-Verlängerung in Ableitung II des EKG, C: Frühe Nachdepolarisation innerhalb der T-Welle, D: Phasenumkehr und Torsade des Pointes. Eigene Darstellung, adaptiert nach (41) und (42) (Erlaubnis zur Verwendung unter Lizenznummer 4353760360602 und Bestellnummer Pd521da)

Bei einer abnorm verlängerten QT-Zeit verkürzt sich analog die Refraktärzeit, also die Zeit, in der die „alte“ Erregung abgeschlossen, aber noch keine neue Erregung gebildet wurde. Dies erhöht damit die Gefahr von Torsaden: Schwellenüberschreitende Reize während der Repolarisationsphase, sogenannte „frühe Nachdepolarisationen“ (Abbildung 3C), können ventrikuläre Extrasystolen auslösen. Da die elektrischen Impulse in Bahnen verlaufen, kann dieser Umstand zu den genannten Torsaden mit charakteristischer Spitzenumkehr im EKG führen (Abbildung 3D). Diese Störung kann im ungünstigsten Fall in Kammerflimmern übergehen, also hochfrequenten aber unkoordinierten Myokardkontraktionen ohne nennenswerte Förderleistung, mit den erwartbaren lebensbedrohlichen Folgen (2).

4 Korrekturmethode der QT-Zeit

Die Repolarisationsdauer verhält sich analog zur Dauer des kompletten Herzschlages und ist somit abhängig von der Pulsfrequenz. Zur richtigen Angabe der QT-Zeit ist damit eine rechnerische Anpassung vorzunehmen. In der Literatur gibt es eine ganze Reihe von unterschiedlichen Korrekturmethode, die jeweils Vor- und Nachteile besitzen. Die aktuell gebräuchlichste Methode ist die Korrektur nach Bazett (44), die jedoch den Nachteil aufweist, nur im begrenzten Frequenzbereich von 60-80 Schlägen pro Minute valide Ergebnisse zu liefern (45, 46). Weitere

Umrechnungsmethoden sind unter anderem die Formeln nach Fridericia (40), Hegglin (Hegglin-Holzmann) (47), Framingham (48), Hodges (49) oder auch per festgelegtem (tabellarischem) Nomogramm (50).

Die gängigsten Korrekturformeln der QT-Zeit:

$$\text{Bazett (44): } QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR/100}}$$

$$\text{Fridericia (51): } QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR/1000}}$$

$$\text{Framingham (48): } QTc = QT + 0,154 * (1 - RR)$$

$$\text{Hodges (49): } QTc = QT + 1,75 * \frac{60}{RR-60}$$

$$\text{Hegglin (47): } QT = 0,39 * \sqrt{RR} \pm 0,04$$

Für die Korrektur nach Hegglin ergibt sich die Besonderheit, dass hier die Soll-QT-Zeit berechnet wird, also die bei der entsprechenden Herzfrequenz theoretisch zu messende QT-Zeit. Daher muss zur Abschätzung des Risikos grundsätzlich noch die Differenz aus der Soll-QT-Zeit und der tatsächlich gemessenen QT-Zeit gebildet werden.

Des Weiteren sind diverse Nomogrammsysteme gebräuchlich. Auch die, oft bereits softwareseitig in den neueren Elektrokardiographen implizierten, automatischen QT-Korrekturen verwenden solche Nomogramme als Formen der Frequenzkorrektur (45).

5 Die Physiologische Länge des QT-Intervalls

Die individuelle Länge des QT-Intervalls ist hoch variabel und schwankt auch im Tagesverlauf stark (52). In populationsbasierten Studien wurde ein genereller „gesunder“ Mittelwert von 400 ms für Frauen und 390 ms für Männer festgelegt (46). Ausgehend davon wurde der Normalbereich von 360 bis 450 ms für Männer, respektive 370 bis 460 ms für Frauen, definiert (46). Außerhalb dieser Werte gilt die QT-Zeit als pathologisch verändert. Diese Richtwerte stellen jedoch keine starren Grenzen dar, sie sind populationsspezifisch erhoben, lassen sich für den Einzelfall nur bedingt anwenden. Problematisch ist auch, dass bei der Datenerhebung unterschiedliche Korrekturmethode angewendet wurden, die entsprechend zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können (53). So berechnet beispielsweise die Korrektur nach Bazett korrekte Ergebnisse für einen durchschnittlichen Puls von 60 Herzschlägen pro Minute. Oberhalb von 80 Herzschlägen pro Minute führt dies jedoch zu einer deutlichen Überkorrektur, und damit zu einer Überschätzung der tatsächlich realen Repolarisationsdauer (46, 53). Daher ist bei großen Studien

immer der komplette Datensatz des Elektrokardiogrammes zu erfassen, um in andere Korrekturen umrechnen zu können und so eine Vergleichbarkeit herzustellen.

6 QT-Verlängerung und Risikofaktoren

Rund 5 % der Bevölkerung weisen eine genetisch bedingte QT-Verlängerung auf, die allerdings symptomfrei oder zumindest im subklinischen Bereich verbleibt (2, 3).

Es lassen sich grundsätzliche Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung eingrenzen, die nicht auf die einfache Gabe eines Medikamentes zurückzuführen sind: (36)

- Erhöhtes Lebensalter, in der Regel über 65 Jahre (54)
- Weibliches Geschlecht: Frauen haben eine im Mittel längere QT-Zeit als Männer und ebenfalls ein erhöhtes Risiko einer medikamenteninduzierten TdP. Als Grund wird ein protektiver Effekt des Testosterons angenommen, unter anderem da sich die Unterschiede in höherem Alter nivellieren (2, 55).
- Myokardiale Hypertrophie (56)
- Bradykardien (57)
- Elektrolytstörungen (57), insbesondere Hypokaliämien, Hypocalcämien und Hypomagnesiämien. Anorexia Nervosa und Gabe von Diuretika können ebenfalls durch Auslösen von Elektrolytstörungen indirekt die QT-Zeit verändern, ebenso wie eine herabgesetzte Nierenfunktion (3)
- Hohe Blutspiegel verabreichter Medikamente (58)
- Herabgesetzte hepatische Clearance (3)
- Eine Kombination dieser Faktoren (56)
- Auch schizophrene Erkrankungen sind mit verlängerter QT-Zeit und einem erhöhten und TdP-Risiko assoziiert (59).
- Kongenitales QT-Syndrom (43, 60, 61)

6.1 Genetik der QT-Verlängerung

Die genetische Ursache möglicher Herzrhythmusstörungen gilt als belegt. Vor allem bekannt sind die Gene der Kaliumkanäle, namentlich KCNH2 („hERG“), KCNQ1, KCNE1 und KCNE2 (42). Ebenso sind die Gene der Natriumkanäle, wie das für das Brugada-Syndrom verantwortliche SCN5A zu nennen (62) und nicht zu vergessen ist der Calcium-Signalweg, besonders in Bezug auf NOS1 und NOS1AP (63). Diese genetischen Zusammenhänge sind unter anderem als Kongenitales Long-QT-Syndrom (LQT) bekannt, wobei die unterschiedlichen Ursachen in LQT1 bis LQT7 nummeriert sind (54).

6.1.1 Kaliumkanäle

Kaliumströme steuern im Wesentlichen, wie unter 3 bereits erläutert, die Repolarisationsphase des Herzschlages. Vor allem die Plateauphase der elektrischen Herzaktivität wird durch Kaliumionen-Einstrom moduliert. Eine längere Phase des Aktionspotentials sorgt für ausreichend Zeit, damit genügend Calcium-Ionen in die Muskelzelle eintreten können, um eine optimale Kontraktilität zu gewährleisten. Diese, bezeichnet als Phase 2 in Abbildung 2, wird durch die langsam aktivierende Komponente des sogenannten verzögerten Kaliumgleichrichterstromes (I_{Ks}), also des spannungsgesteuerten Kaliumkanals, gesteuert. In Phase 3 wird nun durch Öffnen der schnell aktivierenden Komponente des Kaliumgleichrichterstromes (I_{Kr}) das Aktionspotential beendet (41).

Funktionelle Mutationen in genetischen Sequenzen, die für I_{Ks} codieren, sind für die häufigste Form des kongenitalen Long-QT-Syndromes, LQT1, verantwortlich (43, 54). Es handelt sich hierbei um eine Loss-of-Function-Mutation der für die porenformende Untereinheit des I_{Ks} codierende Sequenz KCNQ1.

In den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt ist I_{Kr} , codiert durch das Human Ether-a-GOGO-related Gene (hERG), als maßgeblicher Modulator der Repolarisationsphase (42). HERG, auch als KCNH2 bezeichnet, codiert für α -Untereinheiten des I_{Kr} -Kaliumkanals. Loss-of-Function-Mutationen in diesem Abschnitt resultieren in beeinträchtigter Aktivierung oder insgesamt reduzierter Anzahl dieser Kaliumkanäle, und somit in verlängerter Repolarisationsdauer (60, 64). Diese Mutation wird auch als LQT2 bezeichnet (43). Die β -Untereinheit des Kanals wird durch MiRP1 (auch KCNE2) codiert, fehlerhafte Sequenzen hier können ebenfalls in reduzierter Anzahl von I_{Kr} in der Zellmembran resultieren (42). Dieser Defekt ist auch bekannt als LQT6 (65).

Weitere kongenitale LQT-Syndrome mit Kaliumkanalbeteiligung sind das ebenfalls für eine β -Untereinheit, diesmal von I_{Ks} , für das minK-Protein codierende KCNE1 (LQT5) (65), sowie die KCNJ2, das für I_{K1} als regulatorische Untereinheit codiert (LQT7) (66).

6.1.2 Calcium-Signalweg

Auch der Calcium-Signalweg verfügt über großes Potential, einen verlängernden Einfluss auf die Repolarisationsdauer auszuüben.

NOS1AP wird neben dem Gehirn auch im Herzen exprimiert und interagiert dort ebenfalls mit NOS-1, die physiologische Funktion ist allerdings noch nicht erforscht. Einige große Studien haben den Zusammenhang zwischen Polymorphismen um NOS1AP-Gen replizierbar belegt (63, 67-71). Der vermutete Mechanismus verläuft über eine Veränderung des basalen NOS1-

Einleitung

Expressionslevels, was Downstream zu einer Inhibition von L-Typ-Calciumkanälen führt (72). Ebenso steuert der sarkoplasmatische Ryanodine Rezeptor RyR2 die Intrazelluläre Calcium-Ionen-Konzentration (das SR ist für 80 % des intrazellulären Calciums zuständig), und moduliert so das Risiko für Späte Nachdepolarisationen, also ebenfalls das Arrhythmierisiko (64).

Schlussendlich ist natürlich auch ein direkter Einfluss der L-Typ-Calciumkanäle zu nennen. Das Gen CACNA1C codiert für die α -Untereinheit des spannungsabhängigen L-Typ-Calciumkanals $Ca_v1.2$. Beispielsweise ist eine Mutation dieses Gens verantwortlich für das seltene Timothy-Syndrom, das neben extrem verlängerter QT-Zeit mit Arrhythmien, Syndaktylie, Immunschwäche und Autismus einhergeht und wird auch als LQT8 bezeichnet (73).

6.1.3 Natriumkanäle

Der schnelle Natrium-Einstrom ist für die Initiierung des Aktionspotentials verantwortlich (41). Damit ist eine Änderung des Natrium-Durchflusses durchaus mitverantwortlich für eine verlängerte Erregungsphase (42, 54).

SCN5A codiert für solche Natriumkanäle, womit Gain-of-Function-Mutationen auf diesem Gen in einer Destabilisierung der Kanal-Inaktivierung und damit konstantem Öffnen der Natriumkanäle resultieren können. Dies sorgt für einen fortgesetzten Natriumeinstrom, über die Phase 0 in Abbildung 2 hinaus, in die Plateauphase des (elektrophysiologischen) Herzschlages. Dadurch wird diese verlängert, was wiederum zu einer verlängerten Repolarisationsphase führt und als LQT3 bekannt ist (54). Auch bei LQT10 sind kardiale Natriumkanäle verändert, wobei sich hier mit SCN4B die β -Untereinheit des Natriumkanals $Na_v\beta4$ verantwortlich zeigt (74).

6.1.4 Andere genetische Ursachen für ein Long-QT-Syndrom

Nicht für einen Ionenkanal codierend, aber dennoch damit zusammenhängend ist LQT4, verursacht durch einen Defekt im AnclB-Gen. Dieses führt als Protein zum Produkt Ankyrin B, ein zytoskelettales Protein zur Verankerung von Ionenkanälen in der kardialen Myozytenmembran (75). Ebenfalls für die membranäre Verankerung verantwortlich ist das A-Kinase Anchor Protein 9. Ein Defekt in dessen Gensequenz AKAP9 führt zu LQT11 (74). Und schlussendlich führt ein Fehler im SNTA1-Gen, verantwortlich für das zytoskelettale α -Syntrophin, welches Natriumkanäle verankert, zu LQT12 (76).

Zusammenfassend existieren eine Vielzahl an Risikofaktoren, die alle an großen Patientenkollektiven verifiziert wurden. Fast alle der bekannten Risikogene hängen mit kardialen Ionenkanälen zusammen (42, 64). Entweder liegt ein Fehler im resultierenden Kanalprotein vor, der intrazelluläre Transport des fertigen Proteins ist negativ beeinflusst, das Öffnungsverhalten

(Gating) des Kanals ist beeinträchtigt oder die Selektivität des Kanals durch Mutation verändert (74).

Das Vorliegen eines einzelnen genetischen Risikofaktors bedeutet jedoch nicht automatisch eine verlängerte Repolarisationsdauer, aber eine Verringerung der Repolarisationsreserve. Die Frage, ob dieses Risiko quantifizierbar ist, wurde in jüngerer Vergangenheit bereits zu eruieren versucht (63, 77-79) und ist auch Bestandteil dieser Arbeit.

6.2 Physiologie der Medikamenteninduzierten QT-Verlängerung

Mit Bekanntwerden der kontraintuitiven Tatsache, dass ausgerechnet die als Antiarrhythmika verwendeten Arzneistoffe Dofetilid und Chinidin selbst via Repolarisationsverlängerung Arrhythmien auslösen können, wurde begonnen, die Blockade des I_{Kr} durch Pharmaka eingehender zu untersuchen (43). Zum heutigen Zeitpunkt stehen über 200 auf zugelassene Medikamente unter dem Verdacht, ein torsadogenes Potential zu besitzen und die Repolarisationsdauer zu verlängern (80). Was besonders auffällt, ist die starke strukturelle Heterogenität dieser Stoffe, binden sie doch bis auf wenige Ausnahmen an das selbe Target (81). Diese Besonderheit erklärt sich im Wesentlichen durch strukturelle Eigenheiten des hERG-Kanals: Aufgebaut sind Kaliumkanäle der ERG-Familie aus vier identischen α -Untereinheiten mit jeweils sechs transmembranären Domänen S1 bis S6. Der hERG-Kanal besitzt, im Vergleich mit anderen Kaliumkanälen, kein sogenanntes Pro-X-Pro-Motiv in der letzten transmembranären Sequenz, der S6-Helix. Diese Sequenz sorgt im „Normalfall“ für einen leichten Knick in der Konfiguration der S6-Helix, resultierend in einer kleinen, wassergefüllten Kavität, zugänglich von der Zellinnenseite aus (82). Bei I_{Kr} ist an dieser Stelle stattdessen eine Sequenz aus Isoleucin, Phenylalanin und Glutamin, was zum Wegfall des Knickes und damit zu einer deutlich vergrößerten Kavität führt. Somit ist auch größeren Molekülen ein Eintritt in diese Höhle möglich (83). Ein weiterer Unterschied, resultierend in erhöhter Affinität bestimmter Substanzen mit I_{Kr} , ist das Vorhandensein eines Tyrosin und eines Phenylalanin am C-terminalen Ende der S6-Domäne (84). Damit sind pro α -Untereinheit je zwei, insgesamt also acht aromatische Reste innerhalb der Kavität der Kanalpore vorhanden, die mit aromatischen Gruppen sowie Quartären Stickstoffgruppen von Pharmaka wechselwirken können (84, 85). Neben dieser Auskleidung der Innenwand mit aromatischen Gruppen liegen oberhalb davon acht polare Residuen, die ebenfalls in Wechselwirkung treten können. Diese Kombination von Zielstrukturen erlaubt die Bindung einer großen Vielfalt von Fremdsubstanzen. Zudem kann der Kanal unter physiologischen Bedingungen trotz gebundener Fremdsubstanz inaktivieren und schließen, eine Gebundene Substanz in diesem Hohlraum ist dadurch praktisch gefangen (82, 86).

6.3 Die Repolarisationszeit beeinflussende Medikamente

Wie oben bereits beschrieben verfügt eine bunte Vielzahl an Medikamenten über ein die Repolarisationsdauer verlängerndes Nebenwirkungspotential.

Vor allem die klassischen Antipsychotika und älteren Antidepressiva sind hier vielfach unter Verdacht geraten, obwohl erst für die neueren Substanzen systematische Untersuchungen, angefordert durch die Zulassungsbehörden, vorliegen (36). Das naturgemäße Publikationsbias zugunsten, oder im Falle unerwünschter Wirkungen eher zu Ungunsten, neuerer Medikamente wird so nach und nach verringert (87). Federführend ist hierbei die Arbeitsgruppe QT-Drugs (80), sowie die FDA mit dem Spontanberichterstattungssystem für Medikamenten-Nebenwirkungen FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) (88). Über diese Plattformen werden sämtliche Daten zu möglichen und tatsächlich beobachteten Torsaden und QT-Zeit-Veränderungen im Zusammenhang mit Pharmakotherapie gesammelt und publiziert.

Bei den untersuchten Antipsychotika ist allen voran Haloperidol zu nennen, bei dem nach einer Black-Box-Warnung der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) die Empfehlung einer intravenösen Gabe seitens des Herstellers zurückgezogen wurde (89). Für Clozapin wurden bereits Fälle von TdP berichtet (90), und eine konzentrationsabhängige I_{Kr} -Hemmung experimentell bestätigt (91). Beim strukturell verwandten Olanzapin wurde bereits QT-Verlängerung nach Überdosierung berichtet (92) und ebenfalls konzentrationsabhängige Repolarisationsverlängerung in vitro nachgewiesen (91). Das ebenfalls dieser Gruppe zugehörige Quetiapin steht immerhin bei einzelnen Fällen im Verdacht, abnorme QT-Zeiten zu verursachen (93, 94), auch hier wurde konzentrationsabhängig eine I_{Kr} -Blockade nachgewiesen (95). Für Risperidon wurde ebenso durch in-vitro-Experimente eine I_{Kr} -Blockade nachgewiesen (91, 96, 97).

Für andere Medikamente ist die Datenlage kontroverser: Trotz Anfangsverdacht wurden für Aripiprazol bislang keine abnormen QT-Zeiten publiziert, sondern eher widersprechende Berichte (98, 99), ebenso für Perazin (36).

In der Gruppe der Antidepressiva sind in jüngerer Zeit vornehmlich die Trizyklika in den Fokus geraten. Allen voran Amitriptylin und dessen aktiver Metabolit Nortriptylin, der auch einzeln als Arzneistoff erhältlich ist. Auch für Clomipramin, sowie das Tretrazyklikum Doxepin sind starke torsadogene sowie QT-Zeit-verlängernde Effekte beschrieben. (100-103). In der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) sind kardiale Nebenwirkungen vor allem für Citalopram und Venlafaxin beschrieben (101, 104-106). Für das Noradrenerg-Spezifisch Serotonerge Antidepressivum Mirtazapin liegen kontroverse Daten vor, wobei die Tendenz einen

leichten Effekt auf die Repolarisationsdauer vermuten lässt (36, 100, 101, 105). In einer jüngeren, schwedischen Studie war die Gabe von Antidepressiva mit vermutetem TdP-Risiko mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (107), wobei hier das Risiko für Mirtazapin und Citalopram im Vergleich mit Amitriptylin oder Venlafaxin höher lag, allerdings sind Mirtazapin und Citalopram in Schweden mit Abstand die häufigsten verordneten Antidepressiva, was bei Spontanerfassungen zu einer Verzerrung führen kann, besonders wenn die Komedikation nicht berücksichtigt wird (36, 106, 108).

7 Therapeutisches Drug Monitoring in der psychiatrischen Pharmakotherapie

Die pharmakokinetischen Parameter Resorption, Metabolismus und Exkretion sind interindividuell höchst variabel. Bei gleicher Dosierung kann bei unterschiedlichen Patienten ein bis zu 20-facher Unterschied der Steady-State-Serumkonzentration gemessen werden (26). Als Ursachen kommen unter anderem Alter, Begleiterkrankungen, Interaktionen mit Komedikation oder genetische Besonderheiten in Frage, ebenso wie Unterschiede in der Galenik (18).

In der klinischen Praxis stellt auch die Schnittstelle zwischen stationärer Behandlung im Krankenhaus und ambulanter Nachbehandlung im niedergelassenen Bereich der Ärzteschaft ein Problem dar. In der Klinik wird der Patient zunächst auf ein Präparat eingestellt, dieses wird aus logistischen Gründen von der Klinik selbst gestellt (108, 109). Nach Entlassung aus der Klinik muss jedoch durch den Kostendruck und die damit verbundenen Rabattverträge der Krankenkassen mit einzelnen Generikaherstellern auf ein anderes Präparat umgestellt werden, welches in Gehalt und Freisetzung des Wirkstoffes zwischen 80 und 125% des vergleichbaren Originalpräparates liegen darf (110). Auch bei Umstellung auf ein anderes Generikum durch einen Vertragspartnerwechsel der Kasse kann dieses Problem, mit der Konsequenz eines schwankenden Blutspiegels, hervorrufen (108).

Um dem zu begegnen, hat sich das Werkzeug des Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) bewährt (26). Hierbei wird die Quantifizierung der Arzneistoffmenge im Blut des Patienten genutzt, mit dem Ziel, dem behandelnden Arzt Anhaltspunkte für die individuelle Dosistitration geben zu können. Somit kann eine Wirkstoffkonzentration aufgebaut werden, die gleichwohl ein gutes Therapieansprechen wie gute Verträglichkeit des Medikamentes und minimales Risiko für unerwünschte Wirkungen verspricht. Richtig angewendet kann TDM eine patientenorientierte, individuelle und kosteneffiziente Therapie leiten (18, 27, 111). Die korrekte Anwendung von TDM, ebenso wie die Entnahme der therapeutischen Referenzbereiche, richtet sich nach den Konsensus-Leitlinien der TDM-Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für

Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), in der Revision dieser Arbeit 2011 (18).

7.1 Der therapeutische Referenzbereich

Die in den Konsensus-Leitlinien angegebenen therapeutischen Referenzbereiche definieren sich durch eine untere Grenze, unterhalb derer eine therapeutische Wirksamkeit unwahrscheinlich ist, sowie eine obere Grenze, oberhalb derer eine therapeutische Verbesserung unwahrscheinlich ist oder die Verträglichkeit abnimmt (26). Diese Bereiche sind jedoch kein starres Konstrukt, in Einzelfällen kann davon zum optimalen Ansprechen auch abgewichen werden. Zudem sind diese Referenzbereiche nur für die Primärindikation und für den „Normalpatienten“ gut anwendbar. Leider sind die therapeutischen Grenzen für Kinder und Jugendliche sowie für Alterspatienten nicht ausreichend belegt (18). Dennoch bieten sie sich zur DosisEinstellung und in der Erhaltungstherapie an, da sie ein deutlich besseres Steuerungspotential bieten als alleine über die Dosis. Besonders in Fällen veränderter Kinetik oder fraglichem Therapieeffekt sollte ein TDM durchgeführt werden.

7.2 Indikationen für Therapeutisches Drug Monitoring

Der tatsächliche Nutzen von TDM hängt von der klinischen Situation des Patienten ab, daher wurde eine Liste von Indikationen veröffentlicht, bei denen TDM eine Hilfe zur Problemlösung darstellen kann (18). Lediglich bei Arzneimitteln, für die der therapeutische Bereich gut definiert und eng gefasst ist, sollte grundsätzlich eine Spiegelmessung durchgeführt werden. Abgesehen davon ist die Durchführung von TDM in der klinischen Praxis für folgende Indikationen angezeigt (18, 23, 112):

- Dosisänderung nach erfolgreicher Eindosierung
- Verdacht auf unzuverlässige Medikamenteneinnahme. Der Begriff der Compliance wird zunehmend durch den Begriff der Adhärenz ersetzt, da ein aktives Mitwirken des Patienten maßgeblich ist. Daher auch sinnvoll in der Erhaltungstherapie zur Rückfallprävention
- Ungenügendes Therapieansprechen unter therapeutischen oder bereits hohen Dosen
- Unerwünschte Arzneimittelwirkung bei empfohlener Dosis
- Rezidivprävention unter Erhaltungstherapie, v.a. bei Rezidiv unter Erhaltungstherapie bei empfohlener Dosis
- Kombination von Medikamenten mit erhöhtem Interaktionspotential
- Verdacht auf genetische Mutationen im Metabolismus der Arzneistoffe

- Veränderung in Lebensstil oder Lebenssituation, beispielsweise strenge Diäten, Änderungen im Zigarettenkonsum
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Pharmakokinetische Komorbiditäten wie Leber- oder Nierenerkrankungen, aber auch generelle Infekte können einen Einfluss auf den Spiegel ausüben
- Alterspatienten
- Forensische Patienten
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
- Umstellung der Medikation, auch bei Umstellung auf Generikum (z.B. durch Krankenhausentlassung)
- Verdacht auf Interaktionen mit Begleitmedikamenten, Nahrungsmitteln und Lebensgewohnheiten

7.3 Empfehlungsgrade

Auch das Medikament selbst hat einen Einfluss auf den Nutzen des TDM. So ist für Lithium, das eine enge therapeutische Breite besitzt, die regelmäßige Spiegelkontrolle obligat (18). Aber auch andere Medikamente mit potentiell starken Nebenwirkungen weisen einen hohen Empfehlungsgrad für TDM auf. So führt beispielsweise eine Überdosierung der typischen Antipsychotika oft zu extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen, womit die Spiegelkontrolle mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht (113). Aber auch unter Atypika können schwere unerwünschte Wirkungen bei Überdosierung auftreten, so zum Beispiel die deutliche Erhöhung des Krampfpotentials unter Clozapin (114). Die Spiegelabhängigkeit anticholinergischer Nebenwirkungen gilt ebenfalls als belegt (32, 115, 116). Diese Beispiele ließen sich beliebig fortsetzen.

Um TDM sinnvoll und ressourcenschonend verwenden zu können, wurde eine Abstufung in Empfehlungsgrade durchgeführt (18):

Empfehlungsgrad 1 = TDM dringend empfohlen: Dies trifft auf alle Medikamente zu, bei denen ein therapeutischer Referenzbereich durch kontrollierte Studien ermittelt wurde und hohe Spiegel nachweislich zu Unverträglichkeiten oder Vergiftungen führen. TDM ist für Dosisfindung und spezielle Indikationen dringend empfohlen.

Empfehlungsgrad 2 = TDM empfohlen: Die Korrelation der klinischen Wirkung mit Serumspiegeln wurde unter klinisch wirksamen Dosen ermittelt und es existieren Fallberichte über Unverträglichkeiten oder Intoxikationen bei supratherapeutischen Spiegeln. Zur Dosisfindung und bei speziellen Indikationen sowie therapeutischen Problemen ist TDM empfohlen.

Einleitung

Empfehlungsgrad 3 = TDM nützlich: Die therapeutischen Referenzbereiche wurden aus pharmakokinetischen Daten und Studien errechnet, die Korrelation zwischen Spiegel und klinischer Wirkung beruht auf retrospektiven Daten oder Fallberichten. Daher nützlich vor allem bei spezifischen Problemen oder speziellen Indikationen, beispielsweise Nichtansprechen unter hoher Dosis.

Empfehlungsgrad 4 = TDM potenziell nützlich: Aufgrund besonderer pharmakologischer Eigenschaften korrelieren die Serumkonzentrationen nicht mit klinischen Effekten, beispielsweise irreversible Enzymblockade. TDM ist für die Dosisfindung nicht sinnvoll und sollte auf spezielle Indikationen beschränkt bleiben.

Auf Basis dieser Empfehlungsgrade kann eine Bewertung durchgeführt werden, ob und in welchem Maße TDM angewendet werden soll. Ein niedriger Empfehlungsgrad ist nicht per se gleichzusetzen mit dem absoluten Verzicht einer Spiegelkontrolle, lediglich sind die Voraussetzungen zu prüfen um eine sinnvolle Anwendung zu gewährleisten. Abbildung 4 zeigt schematisch die internen und externen Einflussfaktoren auf die Pharmakotherapie des Patienten und mit welchen Methoden diesen begegnet werden kann.

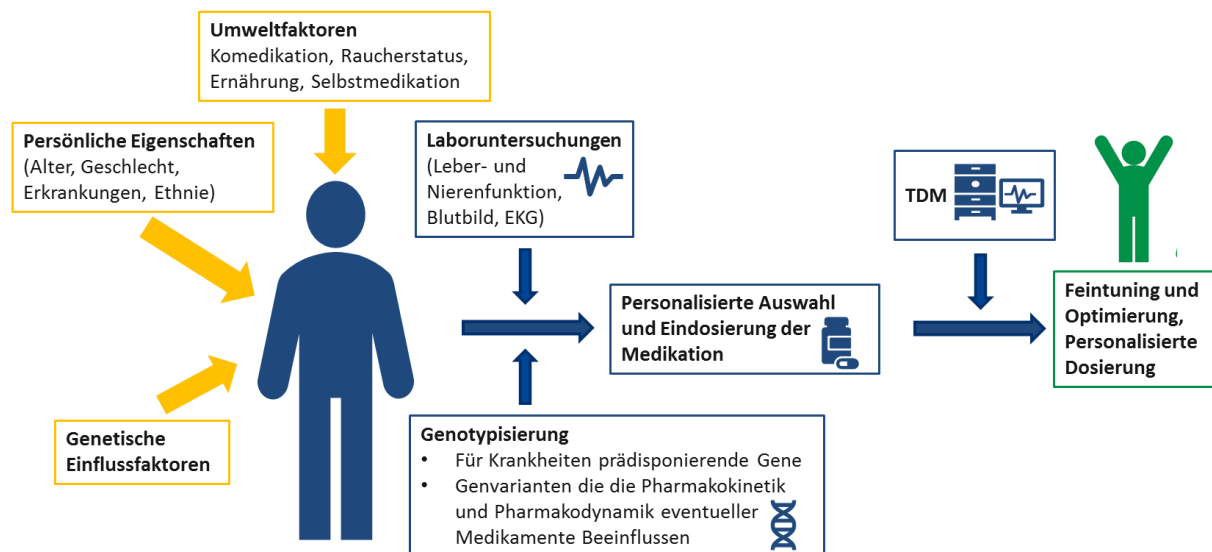


Abbildung 4: Einflussfaktoren auf die Therapie und Maßnahmen, diesen zu begegnen. (Eigene Darstellung in Anlehnung an (27), Erlaubnis zur Verwendung unter Lizenznummer 4353771358830)

Richtig angewendet und in vernünftigem Maße kombiniert, können die einzelnen zur Verfügung stehenden Instrumente der Therapiesteuerung und -Optimierung zu einer maßgeschneiderten Therapie des individuellen Patienten beitragen.

7.4 Grundvoraussetzungen für Therapeutisches Drug Monitoring

Um Therapeutisches Drug Monitoring korrekt anwenden zu können, müssen zum Zeitpunkt der Blutentnahme zwei wesentliche Grundvoraussetzungen erfüllt sein: Die Blutentnahme sollte im Talspiegel und unter Steady-State-Bedingungen stattfinden (18).

Der Talspiegel beschreibt den Zeitpunkt bzw. die Zeitphase innerhalb eines Dosierungsintervalls, bei dem die niedrigsten Spiegel zu erwarten sind. Grund dafür ist, dass der Talspiegel eines Medikamentes der Spiegel ist, unter dem die geringsten Schwankungen zu erwarten sind. In der Praxis ist dies zusätzlich hilfreich, da es selten praktikabel ist, zu einem exakt definierten Zeitpunkt Blut abzunehmen. Der Talspiegel ist damit auch robuster gegenüber eventuellen Ungenauigkeiten. Die Eliminationsgeschwindigkeit nimmt zeitabhängig immer weiter ab, so dass die Kurve gegen Ende hin immer flacher verläuft, und die Höhendifferenzen immer geringer werden (18, 108).

Der Steady-State beschreibt den Zustand des „Fließgleichgewichtes“ zwischen Resorption und Elimination des Arzneistoffes. Dieser Zustand ist, abhängig vom Arzneimittel, meist nach etwa fünf Halbwertszeiten erreicht. Bis zum Einstellen des Fließgleichgewichtes variiert das Verhältnis zwischen Aufnahme und Abbau des Arzneistoffes noch stark, was auch in stärker schwankenden Spiegeln resultiert. Bis die zugeführte Arzneistoffmenge exakt der eliminierten Menge entspricht, findet ein Anreicherungsprozess statt. Daher würde eine vorzeitige Spiegelmessung den tatsächlichen Zustand unterschätzen und somit unter Umständen zu falschen Schlüssen führen (108).

Einleitung

8 Die in dieser Arbeit per Dried-Blood-Spot-Analytik untersuchten Arzneistoffe Clozapin und Quetiapin

Quetiapin ist mit 55,9 Tagesdosen (DDD = Defined Daily Doses) das in Deutschland mit Abstand am häufigsten verordnete Antipsychotikum. Auf Platz fünf folgt das strukturell verwandte Clozapin mit 15,5 DDD, erst vor kurzem überholt durch das noch relativ neu auf dem Markt befindliche Aripiprazol (17,2 DDD) (117). Das unter dem Namen Seroquel vertriebene Quetiapin war bis zu seinem Patentablauf 2012 sogar das nach Umsatz drittstärkste Arzneimittel in Deutschland, nur übertroffen durch die Antikörper Etanercept (Enbrel®) und Adalimumab (Humira®) (118).

Trotz struktureller Verwandtschaft sind die Empfehlungsgrade für die Durchführung eines TDM unter der jeweiligen Medikation unterschiedlich. Clozapin, das unter anderem mit Agranulozytosen in Verbindung gebracht wird, hat den höchsten Empfehlungsgrad von 1, wohingegen das beispielsweise mit Herzmuskel- und Leberschädigungen assoziierte Quetiapin aufgrund des scheinbar sichereren Profils nicht nur häufiger verordnet wird, sondern auch nur den Empfehlungsgrad 3 für TDM erhält (18, 119).

Da diese Methode aber große Vorteile bietet, wurde der Versuch unternommen, eine Methode zur quantitativen Analytik dieser Arzneistoffe aus DBS zu entwickeln. Der Fokus wurde dabei auf die Arzneistoffe Clozapin und Quetiapin gelegt.

8.1 Clozapin

Clozapin stellt den Prototyp der sogenannten atypischen Antipsychotika dar. Hauptzulassung ist bei therapieresistenten schweren Fällen der Schizophrenie. Es wird vorwiegend hepatisch eliminiert und ist unter anderem Substrat der CYP450-Isoenzyme 1A2, 2D6 und 3A4 (120). Nicht umsonst wurde Clozapin als das innovativste Antipsychotikum und auf Platz zwei der Psychopharmaka gewählt (121).

Die Antipsychotische Wirksamkeit des Clozapin bedingt sich durch eine Vielzahl an Rezeptorinteraktionen. Die Hauptwirkung erklärt sich durch eine Kombination antagonistischer Effekte an mesolimbischen D2-Rezeptoren, die für die Positivsymptomatik verantwortlich zeichnen, sowie an kortikalen, die Negativsymptomatik beeinflussenden 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Weiter ist die H₁-Histaminerge Wirkung von Bedeutung, die auch die sedierende Komponente bedingen mag. Der Antagonismus an muskarinische M₁₋₅-Rezeptoren erklärt die anticholinergen Effekte, die unter der Clozapintherapie beobachtet werden, sowie die Affinität an α₁-Rezeptoren die orthostatische Hypotension als UAW erklärt (1).

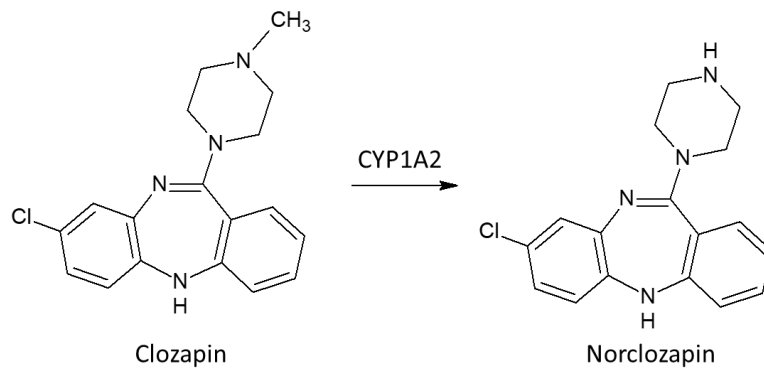


Abbildung 5: Clozapin und das enzymatisch über CYP1A2 erzeugte Stoffwechselprodukt Norclozapin (eigene Abbildung)

Die Absorption im Gastrointestinaltrakt erfolgt schnell und nahezu vollständig. Der Abbau erfolgt rein hepatisch, unter Einbeziehung unterschiedlicher CYP-Isoenzyme. Maßgeblich sind hier die Isoenzyme der 1A2, 2D6 und 3A4-Klasse, mit dem Hauptabbauweg über CYP1A2. Die Plasmaproteinbindung beträgt 97 %. Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel 8 h (4-12 h). Elimination der Metaboliten erfolgt zu ca. 50 % renal und zu ca. 30 % über den Fäzes (1, 23, 120).

Als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung kann unter der Therapie mit Clozapin bei bis zu 1% der Patienten eine Agranulozytose auftreten, weswegen die Therapie besonders zu Beginn grundsätzlich mit Blutbildkontrollen einhergehen muss (in den ersten 18 Wochen wöchentlich, dann monatlich und bei jedem Auftreten „grippaler“ Symptome) (24).

In der analytischen Routine des TDM wird klassischerweise der Hauptmetabolit des Clozapin, das Norclozapin direkt mitbestimmt. Dies hat hauptsächlich Gründe in der Beurteilung der Therapietreue des Patienten sowie zur Beurteilung des Stoffwechsels, die pharmakologische Aktivität ist eher niedrig (18, 114).

Das chemisch zur Klasse der Benzisoxazole zählende Clozapin wird über mehrere Abbauege verstoffwechselt, der Hauptabbauweg ist jedoch die oxidative Demethylierung am Stickstoff des Piperazinringes, mit Bildung des Metaboliten N-Desmethyl-Clozapin, kurz Norclozapin genannt. Unter normalen metabolischen Bedingungen entspricht das Verhältnis zwischen Muttersubstanz Clozapin und dem Metaboliten Norclozapin 2 zu 1. Eine Veränderung dieses Verhältnisses kann, je nach weiterer erhältlicher Information und dem klinischen Zustand des Patienten mehrere Aussagen zulassen. Bei einer Verschiebung des Verhältnisses von ursprünglich 2:1 in Richtung Muttersubstanz kann von einem verlangsamten Metabolismus oder einer Einnahme unterhalb des sinnvollen Abstandes von mindestens zwölf Stunden nach letzter Einnahme ausgegangen werden. Ein klinisch relevant wirkender Inhibitor von CYP1A2 ist zum Beispiel Fluvoxamin, welches durchaus auch zur Augmentation von Clozapin bei Therapieversagen aufgrund ungenügender Serumspiegel Anwendung findet. Ein Verschieben der Ratio in Richtung

Einleitung

des Metaboliten Norclozapin lässt auf einen schnelleren Metabolismus, zum Beispiel durch Induktion von CYP1A2 durch Rauchen von Zigaretten, schließen. Möglich ist auch eine verspätete oder ausgelassene Medikamenteneinnahme, sofern gleichzeitig die renale Clearance beeinträchtigt ist (18, 114, 122).

Jüngere Untersuchungen scheinen auch einen klinischen Effekt des Norclozapin zu belegen (34), besonderer Beobachtung bedarf der diskutierte Partialantagonismus an D2-Rezeptoren. Die eigenen Untersuchungen zeigen einen Effekt des Norclozapin auf die Repolarisationsdauer, womit zumindest das Auftreten unerwünschter Wirkungen durch Kontrolle des Norclozapinspiegels kontrolliert werden kann. Die agonistische Wirkung auf muskarinische Acetylcholinrezeptoren lässt sich auch anhand des eigenen Patientensamples zeigen, da ein spiegelabhängiger Effekt auf die Herzfrequenz darstellbar ist.

Clozapin besitzt den höchsten Empfehlungsgrad der Stufe 1 für Therapeutisches Drug Monitoring (18). Zwar sind gerade in der Eindosierphase, aber auch während der Therapie Blutbildkontrollen aufgrund der Agranulozytosegefahr als potentiell schwerwiegende Nebenwirkung vorgeschrieben, womit ohnehin ein venöser Zugang zur Blutentnahme notwendig ist. Jedoch hat die DBS-Methode gerade hier das Potential, die Frequenz des TDM zu erhöhen. Gerade im ambulanten Bereich wäre der Vorteil der Blutentnahme durch den Patienten, und damit das Vorliegen des Ergebnisses bereits im Patientenkontakt, ein nicht zu unterschätzender Vorteil, da die Reaktionszeiten bei hohen Spiegeln deutlich verkürzt wären. Der Therapeutische Referenzbereich des Clozapin liegt bei 350-600 ng/ml, das Verhältnis zwischen Muttersubstanz Clozapin und dem Hauptmetaboliten Norclozapin sollte bei normalem Metabolismus in etwa 2:1 betragen (18).

8.2 Quetiapin

Das Strukturell vom Clozapin abgewandelte Quetiapin findet, aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils, eine breitere Anwendung (123). Zugelassen ist es zur Behandlung und Rezidivprophylaxe der Schizophrenie, aber auch zur Behandlung schwerer Formen manischer wie depressiver Episoden bei bipolaren Störungen, sowie zur Rückfallprophylaxe bei manischen und depressiven Episoden, und auch als Augmentationstherapie bei depressiven Episoden (23).

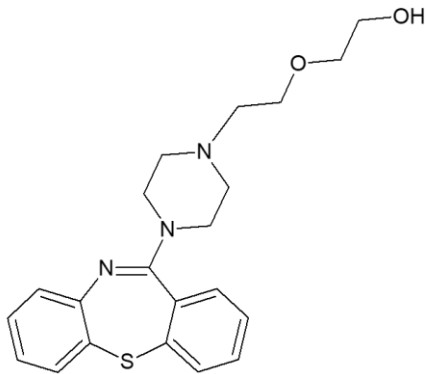
Verfügbar ist Quetiapin in unretardierter Form, aber auch in teilretardierter Form und als Retardtablette. Diese Tatsache führt bei unterschiedlichen Patienten zu deutlich unterschiedlichen Serumkonzentrationen, was in der Befundbeurteilung dringend Berücksichtigung finden muss (124).

Der Hauptmetabolismus findet, ähnlich dem Clozapin, hepatisch statt. Der primäre Abbauweg verläuft fast vollständig über das CYP-Isoenzym 3A4, wenn auch ein kleiner Anteil über CYP2D6 verstoffwechselt wird. Dies führt in der Praxis dazu, dass ein großes Interaktionspotential mit anderen Arzneistoffen besteht (125). Ebenso wie das Clozapin wird Quetiapin schnell und vollständig resorbiert und besitzt ebenfalls eine hohe Plasmaeiweißbindung, hier liegen 83 % gebunden vor. Die Plasmahalbwertszeit von ca. 6 h ist ebenfalls vergleichsweise kurz. Nur etwa 1 % der Dosis werden unverändert, weitere 20 % in Form verschiedener Metabolite im Fäzes ausgeschieden. Der Hauptteil mit 73 % findet sich in Form glucuronidierter Metabolite im Urin wieder (23). Einen Sonderfall stellt retardiertes Quetiapin in Form von Quetiapin-Hemifumarat (Seroquel Prolong[®], Astra Zeneca) dar. Durch die Salzform und eine Retard-Formulierung der Tablette wird eine verzögerte Freisetzung erreicht (124). Vorteil ist natürlich, gerade bei dem schnell resorbierten und einem starken First-Pass-Metabolismus unterliegenden Quetiapin, die längere Erhaltungsdauer des Blutspiegels. Auch spielt die Kupierung hoher Spiegelspitzen nach Einnahme eine Rolle, da durch den schnellen Metabolismus relativ hoch dosiert werden muss, um adäquate Wirkspiegel zu erhalten. Nachteil ist natürlich, dass dadurch sehr unterschiedliche Dosierungsschemata zu sehr unterschiedlichen therapeutischen Resultaten, abhängig von der patientenindividuellen Stoffwechsellage, führen können (112).

Der antipsychotische Effekt des Quetiapin wird über eine breite Palette an Rezeptoren vermittelt. Allen voran sind antagonistische Effekte an D1 und D2-Dopaminrezeptoren, α_1 und α_2 -Adrenorezeptoren, moderater Antagonismus an 5-HT_{1A} und 5-HT₂-Serotoninrezeptoren sowie für die sedierende Komponente Blockade von H₁-Histaminrezeptoren zu nennen. Der genaue Wirkmechanismus ist leider, auch aufgrund seiner Komplexität, bis heute nicht abschließend geklärt, verläuft aber annähernd ähnlich den Mechanismen des Clozapin (20).

Einleitung

Chemisch gehört das Quetiapin in die Klasse der Benzisoxazole, zugrunde liegt die trizyklische Struktur.



Quetiapin

Abbildung 6: Chemische Struktur von Quetiapin (eigene Abbildung)

Wichtig für die Serumspiegelbestimmungen ist es, die Abhängigkeit des Serumspiegels von Dosierungsschemata und unterschiedlichen galenischen Formulierungen zu berücksichtigen, da diese im Falle des Quetiapin besonders starken Einfluss auf den gemessenen Wert ausüben. Aufgrund der starken Unterschiede im Dosierungsregime in Kombination mit einer relativ kurzen Halbwertszeit stellt sich in der Praxis häufig das Problem des korrekten Zeitpunktes der Blutentnahme. Da diese aber nicht beliebig planbar in den klinischen Tagesablauf integrierbar ist, bietet sich die Verwendung von Korrekturfaktoren bei der Befundbeurteilung an (124).

Grundsätzlich liegen Talspiegel nach Ende des längsten Dosierungsintervalles an (108). Beispielsweise bei dreimal täglicher Einnahme wäre die Blutentnahme morgens durchzuführen, was sich noch gut während oder vor der Visite durchführen lässt, wohingegen beispielsweise bei alleiniger Gabe am Abend personell Probleme auftreten können. Das führt dazu, dass oftmals Blutentnahmen vor Erreichen des Talspiegels durchgeführt werden müssen. Ohne Berücksichtigung dieser Tatsache führen höhere gemessene Werte unter Umständen zu falschen Schlussfolgerungen. Ist aber der genaue Zeitpunkt der Blutentnahme bekannt, ebenso wie das genaue Dosierungsschema, so kann der Talspiegel mit Hilfe der Korrekturfaktoren gut berechnet werden (124).

Quetiapin besitzt mit Stufe 3 aktuell keinen hohen Empfehlungsgrad für TDM. Die aktuelle Diskussion um eine Anhebung des Empfehlungsgrades entspringt der oben beschriebenen sehr variablen Pharmakokinetik. Die resultierenden starken intra- wie interindividuell möglichen Schwankungen der Blutspiegel, und damit der therapeutischen Wirksamkeit, lassen eine engmaschige Spiegelkontrolle trotz des positiven Risikoprofils sinnvoll erscheinen. Der

Therapeutische Referenzbereich liegt bei 100 bis 500 ng/ml für die Indikation Schizophrenie, für weitere Indikationen liegen aktuell leider noch keine Daten vor (18).

8.3 Stand der Literatur zur Trockenblutanalytik

Die Technik der Extraktion und Analyse von Stoffen aus getrockneten Blut ist prinzipiell keine allzu neue Idee. Bereits seit den 1960er Jahren existiert eine Methode zur Untersuchung von Neugeborenen auf Phenylketonurie (126). Kern dieser Methode war und ist bis heute die Verwendung von Trägerpapier, auf das eine kleine Menge Blut aufgetragen, an der Luft getrocknet, und anschließend ein definierter Bereich des Papiers ausgestanzt und analysiert wird. Als Alternative zur venösen Blutentnahme hat sich dieses Verfahren aufgrund diverser Vorteile in der Neugeborenen-Diagnostik durchgesetzt. Wichtigstes Argument in diesem Fall ist die generelle Schwierigkeit, bei Neugeborenen einen Zugang zu legen. Auch das deutlich geringere Probenvolumen spielt eine Rolle, eine klassische Blutentnahmemenge von 7,5 ml würde eine deutliche Belastung für das Kind bedeuten. Die hauptsächlichen Anwendungsgebiete von DBS-Methoden bei Neugeborenen sind aktuell in der Diagnostik von Phenylketonurie, Zystischer Fibrose und Sichelzellanämie (127, 128). Aber auch im Bereich des Therapeutischen Drug Monitorings sind bereits einige Methoden publiziert, beispielsweise für Antibiotika, Antiepileptika, Virostatika und in jüngerer Zeit auch Antidiabetika (129, 130).

Die Methode der Dried-Blood-Spot-Analytik bedient sich grundsätzlich der Adsorption von Blutbestandteilen an einer festen Matrix (19). Dies bringt einige Vorteile in der Probenhandhabung mit sich: Die Analyt-Stabilität ist für feste Proben weitaus größer als für flüssige, da diese deutlich weniger reaktiv sind (131), Temperaturkontrolle ist daher nicht so wichtig. Auch ist bei trockenen Proben eine vergleichsweise geringere Infektiosität gegeben (129). Dadurch ergeben sich nicht nur in der Handhabung, sondern auch beim Transport erhebliche Vereinfachungen (132).

Ein deutlich verringertes Probenvolumen, welches sich teilweise bis um den Faktor 50 beziffern lässt, bedeutet eine generell geringere Belastung des Patienten: Besonders bei Kindern oder Neugeborenen, bei denen generell weniger Blut zur Verfügung steht, aber auch bei Intensivpatienten, die neben vorbestehendem Volumenverlust viele Blutuntersuchungen erdulden müssen, bedeutet dies eine große Erleichterung (131).

Die Blutentnahme wird nicht nur vom Patienten als weniger invasiv wahrgenommen, sondern durch den geringeren Verletzungsgrad ist eine niedrigere Qualifikation des blutabnehmenden Personals ausreichend. Unter gewissen Umständen ist somit selbst eine Blutentnahme durch den Patienten selbst möglich. Natürlich entstehen auch ein paar Nachteile, die zu beheben sind:

Einleitung

Grundsätzlich ist eine feste Probe für flüssigchromatographische Analysen einer Aufarbeitung zu unterziehen, was zusätzliche Arbeitsschritte bedingt (129). Da das Probenvolumen geringer ist, ist natürlich auch unter Umständen eine sensitivere Analytik notwendig. Und gerade wenn nur einzelne Spots zur Verfügung stehen, sind Wiederholungsmessungen bei unklaren Ergebnissen schwieriger, wobei dies auch venöse Blutproben betreffen kann, wenn wenig Material zur Verfügung steht (133).

8.4 Voraussetzungen für die Anwendung der Dried-Blood-Spot-Analytik

8.4.1 Anforderungen an das Trägermaterial

Grundanforderung an das Trägermaterial sind neben einem vernünftigen Preisrahmen die Beschaffenheit bezüglich der Adsorptionseigenschaften, also gute Spreitbarkeit als auch Ladekapazität (129). Um das sicherzustellen sollte eine Cellulosematrix homogen im Hinblick auf Porengröße und Schichtdicke sein, um reproduzierbare Ergebnisse sicherzustellen (134). Aus diesem Grund wurde ein kommerziell erhältliches und für andere DBS-Methoden bereits in Verwendung befindliches Filterpapier ausgewählt. Dieses ist zur einfacheren Handhabung auf bereits vorgefertigten beschriftbaren Karten erhältlich. Die verwendeten DBS-Karten 903 der Firma Whatman erfüllen sämtliche dieser Anforderungen.

Blutentnahme: zur Probennahme ist es laut Literatur notwendig, dass das Blut aus der Fingerbeere frei auf das DBS-Papier tropfen kann, um eine gleichmäßige Spreitung zu erreichen. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn aus dem Spot ein definierter Kreis ausgestanzt wird. Auch spielen Chromatographieeffekte innerhalb des Papieres eine Rolle. Je nach Hämatokrit des Patienten unterscheidet sich die Verteilung innerhalb des Blutspots auf der Trägermatrix, ebenso kann die Spotgröße variieren. Daher kann bei stark unterschiedlichen Hämatokrit-Werten die Wahl der Ausstanzstelle das analytische Ergebnis beeinflussen (135). Wird in der Analytik ein definierter Kreis aus dem Papier ausgestanzt, sollte also der Hämatokrit des Patienten berücksichtigt werden. Steht kein aktuelles Blutbild zur Verfügung, bietet sich an entweder das Spotvolumen einzurechnen oder alternativ die Kaliumkonzentration zu ermitteln, um daraus den Hämatokrit abzuschätzen (131, 136).

Da dies aber einen weiteren Arbeitsschritt bedeuten und damit die Analytik in der Routine verteuern würde, bietet sich an, grundsätzlich bereits ein definiertes Blutvolumen aufzutragen und den ganzen Spot zu extrahieren (137). Ein weiterer Vorteil besteht durch das direkte Umgehen des Problems eines chromatographischen Effektes beim Auftragen des Blutes auf die Trägermatrix (130, 138). Varianten der Verwendung des kompletten Blutstropfens nach volumetrischer Auftragung sind sogenannte „Pre-Cut-DBS“, und „Perforated DBS“. Bei der Pre-

Cut-Variante werden die Spots vor Auftragung vollständig ausgeschnitten oder ausgestanzt (139), bei Anwendung des Perforated-DBS-Verfahrens wird das Blut auf einen am Rand bereits perforierten Spot aufgetragen (140).

Eine weitere Möglichkeit der volumetrisch definierten Verwendung von Trockenblut stellt das sogenannte „Volumetric Absorptive Microsampling“ (VAMS) dar (141). Hierbei wird ein konstantes Volumen an Blut in einen Probensammler aufgesogen und aus diesem direkt weiterverarbeitet. Die aktuell eleganteste Variante solcher Abnahmesysteme stellt der „hemaPEN®“ (142) dar, in dem bis zu vier DBS-Proben gesammelt und aufbewahrt werden können.

8.4.2 Analytstabilität

Eine Grundannahme ist, dass Analyten in trockenem Zustand weitgehend stabil sind (131). Dies ist mit Einschränkungen auch korrekt, jedoch gilt diese Annahme nur unter bestimmten Voraussetzungen und ist für jeden Analyten einzeln zu beweisen. So kann unter Umständen der Trocknungsprozess und daraus eventuell resultierende Restfeuchte während der Lagerung einen nicht unerheblichen Einfluss ausüben. Daher sollte der Trocknungsprozess bei Raumtemperatur in horizontaler Lage mindestens eine Stunde dauern und keiner direkten Sonneneinstrahlung ausgesetzt sein. Noch vorhandene Restfeuchte ist in der Lage, beispielsweise hydrolytischen Zerfall als auch Bakterienwachstum zu begünstigen (131). Diesem möglichen Problem kann durch Lagerung und Versand der Probe in einem verschließbaren Plastikbeutel mit Trockenmittel begegnet werden.

8.4.3 Qualitätskontroll-Proben

Im Idealfall werden Qualitätskontroll-Proben und Kalibratoren aus derselben Matrix wie der Analyt verwendet. Dies ist bei Anwendung von DBS leider nicht praktikabel. Daher wird venöses Vollblut zur Herstellung der QC-Proben verwendet, auch wenn dieses eine etwas andere Zusammensetzung als Kapillarblut aufweist (131). Selbstverständlich ist möglichst frisches Blut zu verwenden, hämolysiertes oder gealtertes Material kann die Verarbeitung erschweren und Ergebnisse verfälschen. Auch ist zu beachten, dass Verdünnungseffekte durch Zugabe an nicht-wässrigen Stoffen, also durch Lösemittelleffekte, hervorgerufen werden können. Diese Stoffzugaben sind daher möglichst gering zu halten (135).

8.4.4 Extraktion des Spots und Auswahl des Extraktionsmittels

Die Extraktion des Analyten aus der Trägermatrix erfolgt in der Regel per Fest-Flüssig-Extraktion, also indem der Spot mit Extraktionsmittel in Kontakt gebracht wird. Zur Auswahl des

Extraktionsmittels sind einige Faktoren zu beachten, da die korrekte Wahl einen großen Einfluss auf die Effektivität des Verfahrens ausübt (130, 131). Stark wässrige Lösungen führen zu größeren Verunreinigungen durch gelöste Häm-Moleküle, welche die weitere Analytik beeinflussen. Rein lipophile Extraktionsmittel besitzen jedoch eine verringerte Extraktionseffizienz. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das getrocknete Blut angelöst werden muss, um die komplette Oberfläche überhaupt zu benetzen und somit der Analyt quantitativ in Lösung gehen kann. Daher stellt die Entscheidung für ein Extraktionsmittel immer einen Kompromiss zwischen Hydrophilie einerseits und Lipophilie andererseits dar. Für jeden einzelnen Analyten somit ist möglicherweise die Wahl eines anderen Extraktionsmittels erforderlich. In der Haaranalytik haben sich beispielsweise aufgrund der hohen Penetrationsfähigkeit bei gleichzeitig guter Löslichkeit Alkohole niedriger Kettenlänge bewährt (143).

8.4.5 Interner Standard

Da in der DBS-Analytik nicht direkt analysiert wird, sondern Extraktionsschritte notwendig sind, ist grundsätzlich die Verwendung eines internen Standards angezeigt. Im Idealfall kann so für alle während des Extraktionsprozesses durchlaufenen Schritte korrigiert werden. Es ist möglich, den internen Standard dem Extraktionsmittel zuzugeben. Hier bleibt allerdings der erste Schritt der Extraktion aus dem Papier ins Extraktionsmittel unberücksichtigt. Dieser findet bei Zugabe des IS in das Extraktionsmittel nur für den Analyten, nicht für den Standard statt, sodass fast wieder von einem externen Standard zu sprechen ist (144).

Auch vorimprägnierte Filterpapiere sind denkbar, tragen jedoch wiederum mögliche chromatographische Effekte beim Spotten des Blutstropfens mit sich, wodurch keine gleichmäßige Verteilung im Spot gewährleistet werden kann (145).

Auch das Aufsprühen des IS auf die Trägermatrix ist eine Variante. Zwingende Voraussetzung dafür ist jedoch die Sicherstellung eines gleichmäßigen Sprühvorganges zur homogenen Verteilung auf dem Spot. Als genaueste und einfachste Methode hat sich in einer Metaanalyse jedoch das (einfache) Auftragen des internen Standards direkt auf den DBS erwiesen (131).

9 Methodvalidierung

Zum Beweis, dass eine Methode zuverlässig, selektiv und reproduzierbar zum Nachweis wie zur Quantifizierung einsetzbar ist, muss eine adäquate Validierung durchgeführt werden. Aktuell existiert leider noch keine Richtlinie zur Validierung von DBS-Methoden (134), somit muss auf andere Validierungsvorschriften zurückgegriffen werden. Die Vorschriften der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) (146) berücksichtigen Anforderungen der FDA, der EMA sowie einschlägiger DIN-Normen und können somit zur Validierung herangezogen werden. Innerhalb dieser Richtlinien wird die Selektivität, die Sensitivität, die Richtigkeit, die Linearität der Kalibrierfunktion, die Wiederfindung und Extraktionseffizienz, Carry Over, Methodenrobustheit und Stabilität überprüft. Da die Richtlinien in Ihrem Ursprung auch für massenspektrometrische Detektion ausgelegt sind, können sofern nötig auch Matrixeffekte überprüft werden.

9.1 Begriffe

Die Begrifflichkeiten sind entnommen aus den Richtlinien der GTFCh (146):

Die **Selektivität** beschreibt die Eignung der Methode, in Gegenwart weiterer Verbindungen in der Probe den gesuchten Analyten qualitativ zu erfassen. Hierbei ist eine klare Differenzierung zwischen internem Standard, Analyten und Matrixkomponenten störungsfrei nachzuweisen. Überprüft wird die Selektivität über den Trennfaktor zweier aufeinanderfolgender Peaks im Chromatogramm.

Die Spezifität dagegen ist die Fähigkeit der Analysemethode, die gesuchte Hauptkomponente, ohne Verfälschungen durch weitere in der Probe vorhandene Komponenten, zu erfassen und damit eindeutig zu identifizieren.

Die **Linearität** einer Methode beschreibt die direkte Proportionalität des Messsignals mit der tatsächlich in der Probe vorhandenen Substanzmenge innerhalb des Messbereiches. Eine Überprüfung der Linearität findet durch die Erstellung einer Kalibriergerade und die Berechnung eines Korrelationskoeffizienten statt.

Der **Kalibrationsbereich** beschreibt das Konzentrationsintervall, in dem ein geeignetes Maß an Präzision, Richtigkeit und Linearität erzeugt werden kann. Er ist so festzulegen, dass er das größte Maß an zu erwartenden Konzentrationen abdeckt, im Idealfall entspricht dies dem therapeutischen Bereich.

Unter **Genauigkeit** wird der Abstand des einzelnen Wertes vom Sollwert verstanden. Dieser wird bedingt durch systematische, ebenso wie zufällige Fehler. Systematische Fehler werden als Bias bezeichnet.

Einleitung

Die **Präzision** bezeichnet den Grad der Streuung um den Mittelwert, ist also das Maß für die zufälligen Fehler der Methode. Sie wird ermittelt, indem bei mehrfacher Injektion derselben Konzentration einer Probe die Standardabweichung errechnet und bewertet wird.

Als **Wiederholpräzision** wird die Präzision bezeichnet, die unter derselben Methode, mit identischem Probenmaterial, im selben Labor von derselben Person und mit denselben Geräten innerhalb kurzer Zeiträume erhalten wird. Die Laborpräzision dagegen beschreibt die Wiederholungspräzision innerhalb des Labors unter Veränderung eines der vorigen Parameter. Gängigste Variante ist die Tagesverschiedene Laborpräzision.

Die **Stabilität** bezeichnet die Analytstabilität in der gegebenen Matrix innerhalb eines festgelegten Zeitintervalls und ist von der Probennahme bis zur fertigen Analyse zu gewährleisten. Von hervorgehobener Bedeutung ist die Stabilität aufgearbeiteter Proben im Probengeber für die Dauer eines vollständigen Analyselaufes. Optional ist je nach Bedarf auch die Langzeitstabilität zu überprüfen, ebenso Einfrier-Auftau-Zyklen. Letztere können auch beim Probentransport eine Rolle spielen.

Die **Nachweisgrenze**, auch Limit of Detection (LoD) oder Lower Limit of Detection (LLOD) ist die niedrigste Konzentration, unter der die Kriterien für die eindeutige Identifizierung erfüllt sind. Sie lässt sich über das Signal-Rausch-Verhältnis, oder nach DIN 32645 über eine Kalibriergerade feststellen. Sie ist die kleinste Menge Gehalt einer Probe, die mit einem α -Fehler von 5% und einem β -Fehler von 50% nachzuweisen ist. Dazu wird eine Verdünnungsreihe der zu bestimmenden Probe in immer niedrigerer Konzentration analysiert.

Die **Erfassungsgrenze** beschreibt die niedrigste Konzentration in einer Probe, die mit einem α -Fehler von 5% und einem β -Fehler von 5% nachgewiesen werden kann. Sie errechnet sich relativ einfach aus dem doppelten Wert der Nachweisgrenze.

Die **Bestimmungsgrenze** oder auch Limit of Quantification (LOQ) bzw. Lower Limit of Quantification (LLOQ) ist die Konzentration, die als tiefster Punkt der Kalibriergerade noch quantifizierbar ist.

Die **Wiederfindungsrate** (Recovery) wird definiert als vollständiger Transfer des Analyten von der Matrix in die zu vermessende Lösung. Sie wird aus dem Verhältnis der Signale einer zugesetzten Menge Analyt bzw. Standard zu einer biologischen Probe und einer nicht extrahierten Lösung (= 100%) bestimmt. Sie wird grundsätzlich nur auf die absoluten Messsignale bezogen und kann daher nur bei verfügbaren Reinsubstanzen der Analyte bestimmt werden.

Ist keine Reinform des Analyten erhältlich, wird stattdessen die **Extraktionsausbeute** bestimmt. Sie ist definiert als kompletter Transfer des Analyten von der Matrix in den Primärextrakt und wird

aus dem Verhältnis der Signale einer gleich zugesetzten Menge Analyt bzw. Standard zu einer biologischen Probe und zum Primärextrakt einer Leermatrixprobe (=100%). Die Extraktionsausbeute wird besonders bei Methoden durchgeführt, die einen Derivatisierungsschritt enthalten und daher nicht die Reinsubstanz des im Endeffekt gemessenen Analyten verfügbar ist.

Matrixeffekte treten vor allem bei massenspektrometrischer Detektion auf. Dies kann sowohl in einer Unterdrückung wie in einer Verstärkung des Messsignals resultieren.

Die **Robustheit** (Ruggedness) beschreibt die Unempfindlichkeit der Methode gegen kleine Veränderungen der Methodenparameter. Sie zeigt damit die Verlässlichkeit der Methode im Routinebetrieb. Daher sind zum Testen der Robustheit alltägliche Fehlerquellen zu überprüfen.

10 Zielsetzung

10.1 Der Zusammenhang zwischen einer QT-Verlängerung und patientenindividueller Genetik

Die Mehrheit der Patienten, die eine Medikamenteninduzierte QT-Verlängerung erfahren, leidet bereits in unmediziertem Zustand unter einer verlängerten Repolarisationsdauer (3). Dies lässt darauf schließen, dass eine Prädisposition in Kombination mit der Gabe eines potentiell die QT-Zeit verlängernden Medikamentes zu einer ausgeprägteren Risikoerhöhung führt, als diese jeweiligen Faktoren für sich genommen. Daher wird vom Konzept der „verminderten Repolarisationsreserve“ (54) gesprochen, woraus sich die sogenannte „Second Hit“-Hypothese ableitet (3).

Diese Hypothesen gehen davon aus, dass etwa 10% der Patienten, die eine medikamenteninduzierte TdP-Tachyarrhythmie erleiden, sogenannte „Silent Carriers“ sind. Das bedeutet, dass sie Träger einer oder mehrerer genetischer Mutationen sind, die alleine aber noch nicht ausreichen um ein entsprechendes Beschwerdebild zu generieren. Erst wenn weitere Risikofaktoren, praktisch als „Second Hit“, hinzukommen manifestiert sich das klinische Bild. Käb et al. verwendeten hierfür den gut passenden Ausdruck, die genetisch prädisponierten Beschwerden würden „demaskiert“ (147).

Es wurde daher eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, um die Polymorphismen mit den stärksten belegten Einflüssen auf die Repolarisationsdauer herauszukristallisieren und anhand des eigenen Patientenkollektives zu überprüfen.

10.2 Einzelpolymorphismen und Genetische Risikoscores

In den letzten Jahren wurden mehrere große Studien zur Untersuchung eines genetischen Risikos für eine verlängerte Repolarisationsdauer, sowie für das Erleiden von Torsaden durchgeführt. Diese haben zur Entdeckung einer Vielzahl an erkannten prädisponierenden Einzelpolymorphismen geführt, die jedoch alle einen mehr oder weniger geringen Effekt bezogen auf eine Gesamtpopulation aufwiesen.

Die Assoziationen zwischen einzelnen Polymorphismen und der Repolarisationsdauer sind, wie unter 6.1 bereits erwähnt, breit gestreut über unterschiedliche Gene. Die Hypothese, dass diese einzelnen, kleinen Effekte in einem bestimmten Rahmen additiv sein könnten, wurde in der Vergangenheit bereits durch mehrere Arbeitsgruppen in großen Metastudien analysiert und bestätigt (77-79). Diese Studien schlossen insgesamt über 34.000 Patienten ein und die Ergebnisse wurden grundsätzlich anhand unterschiedlicher Studienkollektive repliziert.

Aus diesem Grund wurden sämtliche Einzelpolymorphismen aus diesen Studien, sofern möglich, in der eigenen Analyse direkt bestimmt und auf Korrelationen untersucht.

Im nächsten Schritt wurden diese polygenetischen Risikoscores überprüft und zusammengeführt, um ein Gesamtrisikoprofil erstellen zu können. Vier große Publikationen des internationalen Konsortiums „Cardiac Safety Consortium“ (77-79, 148) wurden herangezogen, um die gebildeten Risikoscores zu überprüfen und in einen Gesamtscore zu überführen.

10.3 Der Zusammenhang zwischen der QT-Verlängerung und verabreichter Medikation in Abhängigkeit vom entsprechenden Blutspiegel

In der Literatur gibt es Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Arzneistoffen und einer verlängerten QT-Zeit. Direkt bewiesen wurde dieser Zusammenhang bereits für einige Medikamente, bei den Psychopharmaka unter anderem für Risperidon und Citalopram (149, 150). Auch indirekt gibt es Anhaltspunkte, die eine solche Kausalität herstellen lassen: So wurde ein Zusammenhang zwischen funktionellen Polymorphismen der abbauenden Enzyme der jeweils untersuchten Medikamente mit der QT-Zeit belegt (27, 61, 125, 151, 152). Ebenso sind pharmakokinetische Interaktionen bei Polypharmazie zu beachten, die durch Enzymhemmung höchstwahrscheinlich auch zu einer Spiegelerhöhung führen (153). Auch die Tatsache, dass die Verteilung eines Arzneistoffes zwischen Blut und myokardiale Gewebe einen starken Einfluss auf die QT-Zeit ausübt (154), lässt auf den Zusammenhang zwischen Serumspiegel und arrhythmischem Potential schließen, da die Myokardkonzentration wiederum vom entsprechenden Blutspiegel abhängig ist. Nicht zuletzt scheint die Verlängerung der Repolarisationszeit von den IC₅₀-Werten der jeweiligen Medikamente am I_{Kr} abzuhängen (95).

In Kombination lässt sich daher auch hier sagen, dass bei einem niedrigen Verteilungsverhältnis zwischen Blut und Herzgewebe ein höherer Arzneistoffspiegel notwendig sein muss, um eine entsprechende Ionenkanalblockade und damit eine QT-Verlängerung auszulösen.

10.4 Der Einfluss patientenindividueller Genetik und der Medikation auf das kardiale Risiko

Ein Zusammenhang der Repolarisationsdauer mit der patientenindividuellen Genetik scheint durch Vorbefunde belegt, ebenso ein weiter zu quantifizierender additiver Effekt einzelner Risikogene (77-79). Um zu eruieren, ob sich diese Befunde innerhalb eines großen, naturalistischen Kollektivs psychiatrischer Patienten replizieren lassen, wird nach individuellen genetischen Markern für ein mögliches zugrundeliegendes Risiko gescreent, um eine Quantifizierbarkeit individueller Vulnerabilität zu erreichen. Unter Berücksichtigung dieser

Einleitung

genetischen Polymorphismen soll im Rahmen eines polygenen Scores die Möglichkeit einer patientenindividuellen Risikoprädiktion überprüft werden.

Eine Korrelation zwischen der Gabe bestimmter Medikamente und einer pathologisch verlängerten Repolarisationsdauer wurde in der Literatur bereits hergestellt (36). Ließe sich dieser Zusammenhang über die Höhe des Blutspiegels eines solchen Medikamentes quantifizieren, wäre ein individuelles Risiko besser kontrollierbar.

In einem weitergehenden Schritt wird überprüft, ob die möglicherweise spiegelabhängigen Effekte der Medikation mit dem individuellen genetischen Risiko interagieren. Diese Fragestellung folgt der Grundhypothese der verminderten Repolarisationsreserve (3, 54) und ergänzt diese Hypothese um eine Quantifizierbarkeit des individuellen Risikos über den genetischen Risikoscore und Serumspiegel.

Ziel ist, die Grundlage für eine Therapieoptimierung unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren und unter Erhaltung pharmakologischer Therapieoptionen zu schaffen.

10.5 Entwicklung eines Verfahrens zur Trockenblutanalytik von Clozapin und Quetiapin
In diese Zielvorstellung reiht sich auch die Entwicklung einer Extraktionsmethode zur Bestimmung der Antipsychotika Clozapin und Quetiapin ein.

Eine vereinfachte Blutentnahme bei Patienten hat das Potential, einen niederschwelligeren Einsatz von Therapeutischem Drug Monitoring in der klinischen Praxis zu ermöglichen und somit direkt zur Erhöhung der Therapiesicherheit beizutragen.

Das Verfahren der Trockenblutanalytik besitzt, als Alternative zur venösen Blutentnahme, neben dem Bedarf für ein deutlich geringeres Probenvolumen und Vorteilen in der Probenhandhabung, vor allem durch die vom Patienten als weniger invasiv erlebte Probenentnahme große Vorzüge.

Durch Entwicklung einer einfachen Extraktionsmethode sollte es möglich sein, die Methode direkt in die Praxis des Labors einzugliedern. Zwar gibt es bereits publizierte Methoden für die Quantifizierung von Clozapin, die jedoch eine vorgeschaltete Festphasenextraktion voraussetzen (155). Voraussetzung für eine klinische Anwendung ist jedoch, dass die Extraktions- und Analysemethode mit möglichst wenigen Arbeitsschritten und möglichst wenig apparativem Aufwand eine hinreichende Selektivität und Sensitivität sicherstellen kann, dass im Anschluss eine Analyse per HPLC mit UV-Spektrometrischer Detektion ausreichend ist. Nur unter diesen Voraussetzungen ist ein Transfer der Methoden zur Trockenblutanalytik in die Routineanalytik sinnvoll möglich.

B Material und Methoden

1 Chemikalien

Tabelle 1: häufig genutzte Chemikalien

Substanz	Hersteller	Reinheit
Acetonitril	Sigma-Aldrich	Chromasolv Plus $\geq 99,9\%$
Ameisensäure	Sigma-Aldrich	HPLC Grade
Ammoniumformiat	Sigma-Aldrich	HPLC Grade
Chloroform puriss p.a.	Sigma-Aldrich	HPLC Grade
Clonidin-Lösung	Sigma-Aldrich	certified reference material
Clozapin	Sigma-Aldrich/Ceriliant	certified reference material
Dichlormethan	Sigma-Aldrich	$\geq 99,8\%$
Essigsäure	Sigma-Aldrich	HPLC Grade
Ethanol	Sigma-Aldrich	$\geq 99,8\%$ (GC)
Ethanol absolut	AppliChem GmbH	
Ethylacetat	AppliChem GmbH	Ethylacetate Reag. Ph. Eur.
Isoamylalkohol	Sigma-Aldrich	HPLC Grade
Isopropanol	Sigma-Aldrich	2-Propanol 99,5%
Laborstandards	Chromasolv	HPLC Grade
Magnesiumchloridlösung		Qiagen
Melperon-Hydrochlorid	Salutas Pharma GmbH	
Methanol	Sigma-Aldrich	Chromasolv $\geq 99,9\%$
Norclozapin	Sigma-Aldrich/Ceriliant	certified reference material
Pipamperon	Sigma-Aldrich	certified reference material
Quetiapin	Sigma-Aldrich/Ceriliant	certified reference material
Salzsäure	Merck	TitriPUR
Wasser	Chromasolv	HPLC Grade
Ziprasidon	Sigma-Aldrich	certified reference material

2 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 2: Verbrauchsmaterialien

Material	Hersteller	Serienbezeichnung
384-Well Mikrotiterplatten	Sarstedt	Multiply PCR-Platte
96-Well-Platten	Sarstedt	Multiply PCR-Platte Vollrand
Adhäsive Aluminiumfolie	Sarstedt	Adhesive Foil
Citrat-Monovetten	Sarstedt	Monovette
Deckel Reagiergefäße	Sarstedt	Multiply 8er-Deckelkette
EDTA-Monovetten	Sarstedt	Monovette
End-to-End-Kapillar-Pipetten	Servoprax	
Foil Barrier Beutel	Whatman	Foil Barrier Reusable Bags
Halter für End-to-End-Kapillaren	Servoprax	-
Handschuhe	diverse	diverse
Heparin-Monovetten	Sarstedt	S-Monovette 7,5ml LH
Vial-Inserts	Agilent	Vial insert for screw Top, flat bottom
Minivetten	Sarstedt	Minivette POCT 50µl LH
Pipettenspitzen	Sarstedt	diverse
Reagiergefäße	Sarstedt	Multiply Microstrip
Reagiergefäße 1,5ml	Sarstedt	Safe seal Reagiergefaß 1,5ml
Serum-Monovetten	Sarstedt	Monovette
Thermofolie	AB-0558 Adhesive PCR Film	Thermo
Trockengranulat-Päckchen	Whatman	Dry Bags Mini
Tubes	Sarstedt	diverse
Vial-Deckel	Agilent	Cap 9mm blue screw, preslit
Vials	Agilent	Vial, Screw 2ml
Whatman Protein Saver Cards 903	Whatman	Sammelpapier-Karten 76*108mm m.5

3 Geräte

Tabelle 3: Geräteliste

Gerätetyp/-Klasse	Gerätebezeichnung	Hersteller
Analog/Digital Wandler	Dual Interface	Agilent
Analytische Säule	EC 150/4,6 Nucleosil 100-3 C18 HD	Macherey Nagel
Autoklav	VB-40	Systec GmbH
Dispensierautomat MALDI	Mass Array Nano Dispenser	Samsung
Diverse Glaskolben		Schott
Elektrochemischer Detektor	Model 1640	BioRad
Feinwaage	HL52	Mettler
Gefrierschrank	Comfort	Liebherr
Gefrierschrank	ProfiLine	Liebherr
Halter für End-to-End-Pipetten		Servoprax
HPLC-Degasser	G1379A Degasser	Agilent 1100
HPLC-Elektrochemischer Detektor	ECD Model 1640	BIO RAD
HPLC-Fluoreszenzdetektor	G1321C	Agilent 1260 infinity
HPLC-Gradienten Pumpe	G1312A BinPump	Agilent 1100
HPLC-Isokratische Pumpe	G1310A IsoPump	Agilent 1100
HPLC-Probengeber	G1313A ALS	Agilent 1100
HPLC-Säulenofen	G1316A TCC	Agilent 1200
HPLC-Thermostat	G1330B ALS Therm	Agilent 1100
HPLC-Wellenlängendetektor	G1314A VWD	Agilent 1100
Kolbenhubpipetten verschiedener, bedarfsgemäß maximaler Volumina	Reference2 bzw. Research (1 µl, 5 µl, 10 µl, 20 µl, 100 µl, 1000 µl)	Eppendorf
Kühlschrank	Comfort	Liebherr
Kühlschrank -20° C	GKW-30	Liebherr
Massenspektrometer	Autoflex	Bruker
Mehrkanalpipetten verschiedener, bedarfsgemäß maximaler Volumina	(10 µl, 20 µl, 100 µl; PEQLAB Biotechnologie GmbH, Erlangen, Deutschland und Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)	PEQLAB Biotechnologie GmbH
Nanodrop 1000	ND1000	Nanodrop
Nanodrop 8000	ND8000	Nanodrop
NANOpure® - Reinstwasseranlage	Barnstead NANOpure® DiamondTM Life Science (UV/UF)-Reinstwasseranlage	Thermo Fischer
pH-Meter	Seven Easy	Mettler
pH-Meter	SevenEasyTM pH Meter	Mettler-Toledo
Real-Time-PCR	CFX384TM Real-Time System	Bio-Rad Laboratories GmbH
Rollmischer	SRT6	Stuart
Rührmischer	VMS-A	VWR
Rüttelplatte	Thermomixer Comfort	Eppendorf

Material und Methoden

Thermocycler	C1000™ Thermal Cycler	Bio-Rad Laboratories GmbH
Trockenständer DBS	Whatman	903 Dry Rak©
Tube Rack	diverse	Eppendorf
Ultraschallbad	Sonorex Super, RK 103H	Bandelin electronic
Vakuumpumpe	Laboport	KNF Neuberger
Vakuumentrifuge	Uniequip	Univapo 150H
Vorsäule	PerfectBond C8 20µm, 10*4,0mm	MZ Analysentechnik
Vortexer	VTX 3000L	LMS
Vortexer	VTX 3000L	LMS
Vortexer	VM-3000	VWR
Waage	PB4002-S/FACT	Mettler
Wasserdestillator	MILLI-Q® IQ 7000	Millipore
Wasserdestillator	Barnstead	Nano Pure Diamond
Zentrifuge	Mikro 200	Hettich
Zentrifuge	Rotanta 460R	Hettich
Zentrifuge	Mikro 20	Hettich

4 Oligonukleotide und Enzyme

Tabelle 4: Primer und Oligonukleotide

Substanz	Hersteller
dNTP 25mM	Promega
Hotstar Taq Polymerase	Qiagen
KASP Primer Mix	LGC Genomics
KASP Primer Mix	LGC Genomics
KASP Primer Mix	LGC Genomics
KASP Master-Mix	LGC Genomics
iPlex Puffer	LGC Genomics
iPlex Terminator	LGC Genomics
iPlex Enzym	LGC Genomics
iPlex Primer	LGC Genomics
Millipore-Wasser	Merck
Cleanup Resin	LGC Genomics
384-Well-Platten	Thermo Fischer
Magnesiumchloridlösung 25mM	Qiagen
Hotstar-Puffer	Qiagen
SAP-Enzym	Qiagen
SAP-Puffer	Qiagen

5 Genetische Untersuchungen

5.1 Patientenkollektiv

Als maßgebliche Einschlusskriterien für einen Einschluss der Patienten in die übergeordnete Studie waren eine Erkrankung an einer endogenen Psychose (Depression oder Schizophrenie) mit Hospitalisierung in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Laufe ihrer psychischen Erkrankung mindestens einmal in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg hospitalisiert. Das mittlere Alter bei Ersthospitalisierung betrug $27,1 \pm 10,1$ Jahre, mittleres Alter bei Studieneinschluss $41,0 \pm 15,0$ Jahre, wobei auch EKGs und Serumspiegel aus Hospitalisierungen vor Studieneinschluss einbezogen wurden.

Die Diagnosestellung erfolgte nach den diagnostischen Kriterien der ICD-10, sowie nach der Psychopathologie nach Leonhard. Somit wurden Patienten aus dem Bereich F2x sowie Bipolare Patienten mit psychotischen Symptomen eingeschlossen.

Die Ethikkommission der Universität Würzburg hat ihre Zustimmung für Rekrutierung und Untersuchung des zugrundeliegenden Kollektives erteilt. Die zugrundeliegende Studie wurde im Einklang mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt.

Einschlusskriterien in die weiterführende TDM-Kohorte:

In die TDM-Kohorte wurden Patienten der übergeordneten Studie eingeschlossen, die zudem ein EKG und einen TDM-Befund innerhalb von 24 Stunden, in einer Erweiterung innerhalb von drei Tagen, erhalten haben. Grundvoraussetzung war, dass die Blutentnahmen zur Serumspiegelbestimmung gemäß den geltenden Richtlinien sowohl im Steady-State als auch unter gesicherten Talspiegelbedingungen durchgeführt wurden.

Material und Methoden

Fließschema:

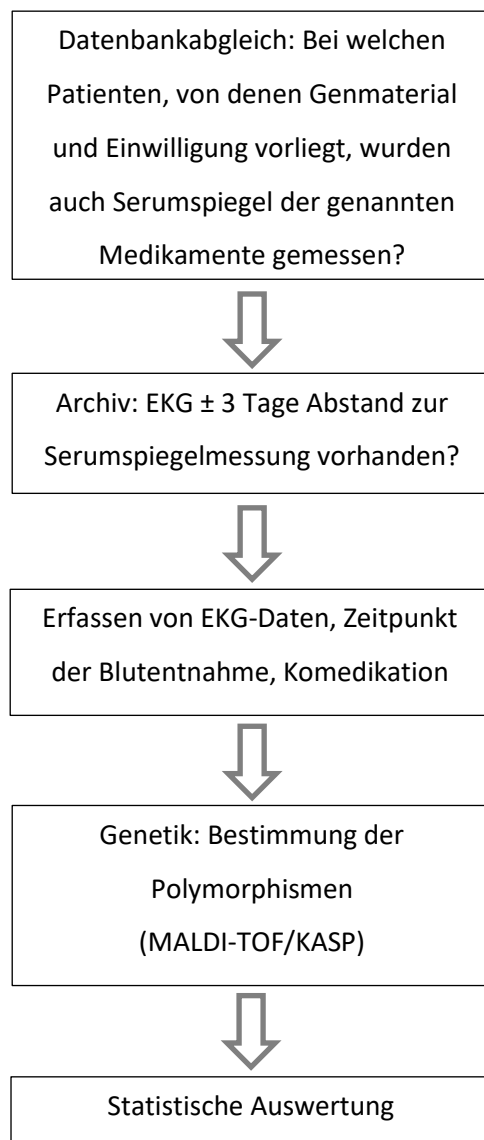


Abbildung 7: Fließschema der Studiendurchführung

Ausschlusskriterien:

- Elektrolytwerte außerhalb der Normbereiche (156):
 - Calcium (2,3-2,6 mmol/l)
 - Kalium (3,5-5 mmol/l)
 - Magnesium (1,75-4 mg/dl)
 - Natrium (135-150 mmol/l)
- Herzschrittmacher
- Vordiagnostizierter pathologischer Sinusrhythmus, vordiagnostizierte Arrhythmien im Allgemeinen

- Pathologisch verkürzte QTc-Zeit, definiert als $< 360\text{ms}$ nach Bazett-Korrektur (46)
- Lithiumspiegel über $1,1\text{ mmo/l}$, da dies eine QT-Verlängerung verursachen kann (36)

Wenn mehrere Serumspiegelanforderungen zeitgleich mit einem durchgeführten EKG beim selben Patienten existierten, wurde grundsätzlich der zeitlich erste ermittelte Wert verwendet. Diese Vorgehensweise führt zu weniger beeinflussten Ergebnissen, da bei Auftreten kritischer Werte seitens der Klinik reagiert wurde. Dies resultierte in einem im Vergleich zum Rekrutierungszeitraum erweiterten zeitlichen Rahmen mit Werten, die zwischen dem 5. September 1999 und dem 12. Mai 2016 erhoben wurden. Abbildung 8 zeigt als Flusschema die ursprüngliche Anzahl der Patienten, sowie die Zahlen nach Anwendung sämtlicher Ausschlusskriterien.

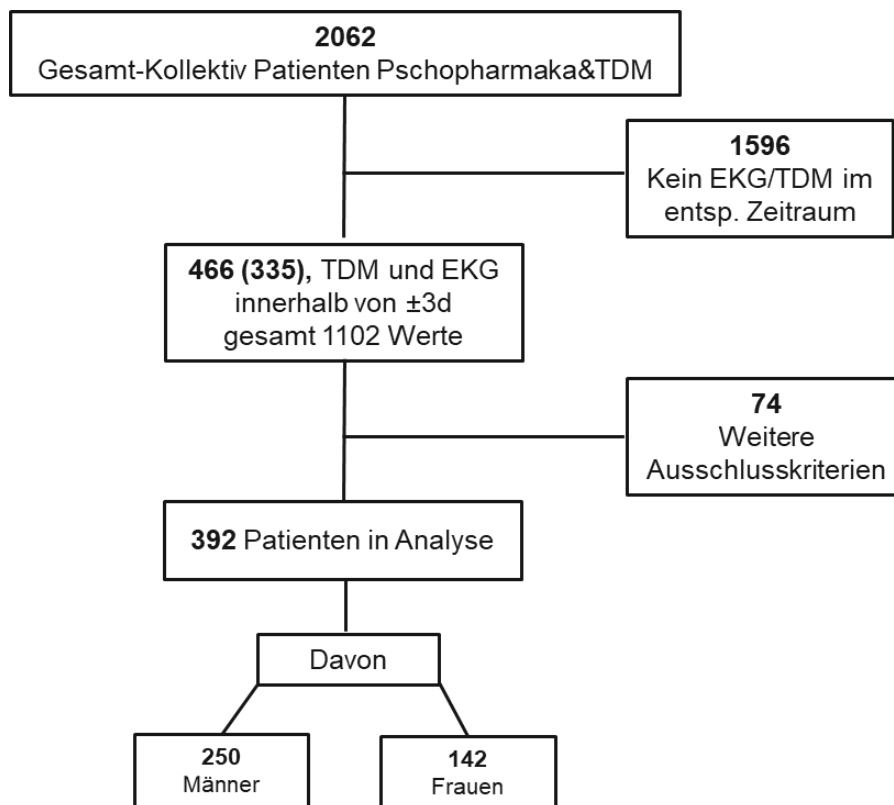


Abbildung 8: Flusschema der Analyse des Patientenkollektives

5.2 Untersuchte Polymorphismen

Es wurde eine intensive Literaturrecherche auf Pubmed nach genetischen Markern durchgeführt, die mit einer verlängerten Repolarisationsdauer assoziiert sind. Primärer Fokus war dabei auf Genen die für kardiale Ionenkanäle codieren, sowie Gene die auch mit psychiatrischen Diagnosen in Zusammenhang gebracht werden. Gestartet wurde die Suche ausgehend von den Hauptpublikationen des „QT Interval-International GWAS Consortium“ (2, 54, 63, 67, 68, 71, 77-79, 157-160).

Material und Methoden

Die Polymorphismen, die letztlich zur Analyse ausgewählt wurden sind in Tabelle 5 aufgelistet, inklusive des Gens, auf dem sich der Polymorphismus befindet, dem in der Literatur assoziierten Hauptrisiko und der Methode, mit der dieser Polymorphismus in dieser Arbeit analysiert wurde.

Tabelle 5: Die untersuchten genetischen Polymorphismen inklusive des entsprechend assoziierten genetischen Risikos und der Bestimmungsmethode

SNP (RS-Nummer)	Gen	Bestimmungsmethode	Literatur
rs10919070	ATP1B1	KASP	(63, 148)
rs4926242	CACNA1C	iPlex	(161, 162)
rs11756438	CEP85L	iPlex	(63, 78)
rs12720441	KCNH2	iPlex	(163)
rs12143842	NOS1AP	iPlex	(63, 67, 77-79, 148, 164)
rs16857031	NOS1AP	iPlex	(78, 148)
rs4657139	NOS1AP	iPlex	(158, 165)
rs846111	RNF207	iPlex	(63, 77-79, 148)
rs11129795	SCN5A	iPlex	(77)
rs4959235	SLC22A23	iPlex	(160)
rs11153730	SLC35F1-PLN	KASP	(63, 148)
rs2494732	AKT1	iPlex	(166)
rs3803300	AKT1	iPlex	(166)
rs4799915	BRUNOL4	iPlex	(167)
rs1006737	CACNA1C	iPlex	(168)
rs7295250	CACNA1C	iPlex	(169)
rs2007044	CACNA1C	iPlex	(170)
rs993648	CERKL	iPlex	(167)
rs246196	CNQ1	KASP	(63, 148)
rs2514218	DRD2	iPlex	(171, 172)
rs3800779	KCNH2	iPlex	(173)
rs2290639	HOMER1	iPlex	(174, 175)
rs10458561	Intergenetisch	iPlex	(160)
rs6468544	Intergenetisch	iPlex	(160)
rs727957	KCNE1	iPlex	(77)
rs1805127	KCNE1	iPlex	(60, 77)
rs1805128	KCNE1	iPlex	(63, 78, 79, 148, 169, 176)
rs2072413	KCNH2	KASP	(63, 148)
rs2968863	KCNH2	iPlex	(77, 159)
rs2968864	KCNH2	iPlex	(78)
rs3807375	KCNH2	iPlex	(77, 148)
rs3815459	KCNH2	iPlex	(77, 159)
rs4725982	KCNH2	iPlex	(78, 79)
rs1805123	KCNH2	iPlex	(63, 70, 79, 177)
rs1036145	KCNH2	iPlex	(178, 179)
rs1396515	KCNJ2	KASP	(63, 148)
rs12296050	KCNQ1	iPlex	(77)
rs12576239	KCNQ1	iPlex	(78, 79)
rs2074238	KCNQ1	iPlex	(78, 79, 148)
rs757092	KCNQ1	iPlex	(77, 159)

rs7122937	KCNQ1	KASP	(63, 148)
rs1052536	LIG3	KASP	(63, 148)
rs8049607	LITAF	iPlex	(77, 78)
rs3782206	NOS1	iPlex	(180)
rs10494366	NOS1AP	iPlex	(68-70, 78)
rs10918594	NOS1AP	iPlex	(68, 69, 164)
rs12029454	NOS1AP	iPlex	(78, 181)
rs1415262	NOS1AP	iPlex	(71)
rs4657178	NOS1AP	iPlex	(77, 182)
rs7539120	NOS1AP	KASP	(67)
rs12567209	NOS1AP	KASP	(79, 183)
rs12742393	NOS1AP	iPlex	(184)
rs7142881	NUBPL	iPlex	(167)
rs11970286	PLN	iPlex	(77)
rs12210810	PLN	iPlex	(77, 79)
rs7372251	SCN5A	iPlex	(185)
rs12053903	SCN5A	iPlex	(78, 79)
rs1805124	SCN5A	iPlex	(77, 186)
rs1805126	SCN5A	KASP	(77)
rs6793245	SCN5A-SCN10A	GWAS	(63, 148)
rs3924426	SLC03A1	iPlex	(167)
rs12997023	SLC8A1	KASP	(63, 148)
rs16895513	TSPYL5	iPlex	(160)
rs37062	CNOT1	KASP	(78, 79)
rs7188697	NDRG4	KASP	(77, 78)

5.3 Blutentnahme und DNA-Extraktion

Den Patienten wurde bei Studieneinschluss Vollblut zum Zweck der DNS-Extraktion mit Hilfe von EDTA-Monovetten entnommen. Die Extraktion der DNS erfolgte unter Anwendung des Verfahrens nach Miller aus Leukozyten (187). Diese Methode umfasst das Aussalzen zellulärer Proteine durch Dehydratation und anschließender Ausfällung mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Dazu wird das EDTA-Vollblut zunächst mit Lysepuffer, bestehend aus 10 mM Tris-HCl-Lösung, 400 mM NaCl und 2 mM Na₂EDTA (pH 8,2) versetzt. Das entstandene Lysatgemisch wird anschließend mit einem Gemisch von Natriumdodecylsulfatlösung (10 %) und Protease-K-Lösung (1mg Protease K in 1%SDS und 2mM Na₂EDTA) bei 37° C über Nacht inkubiert. Danach wird gesättigte Natriumchloridlösung zugegeben und, nach Vortexen für 15 Sekunden, bei 2500 Upm für 15 min zentrifugiert. Der Proteinanteil ist nun als festes Pellet am Boden des Vials, der Überstand wird in ein neues Reagiergefäß überführt und die DNS mit reinem Ethanol ausgefällt. Das entstandene DNS-Pellet wird in einem neuen Vial in einer Pufferlösung aus 10 mM Tris-HCl und 0,2 mM Na₂EDTA (pH 7,5, „TE-Puffer“) gelöst und in einem codierten Register bei -70 ° C für spätere Analysen aufbewahrt. Blutentnahme, Extraktion der DNA und Archivierung wurde durch

Material und Methoden

MitarbeiterInnen des Zentrums für Psychische Gesundheit im Rahmen der Basisstudie durchgeführt.

Nach Entnahme der benötigten Menge genetischen Materials aus dem Patientenpool wurde die DNA-Konzentration mit Hilfe eines Nanodrop®-Gerätes vermessen und durch Verdünnen mit Millipore®-Wasser auf die Sollkonzentration von ca. 30 ng/ml eingestellt.

5.4 Funktionsweise Nanodrop®

Zur Konzentrationsbestimmung der extrahierten DNA wurden die Spektrophotometer Nanodrop® ND-1000 und Nanodrop 8000 verwendet. Diese Spektrophotometer ermöglichen die Bestimmung der Absorption von DNA-, RNA sowie Proteinlösungen und fluoreszenzmarkierten Microarrays. Für die Messung wurden 2 µl Analyt zwischen zwei, 1 mm voneinander entfernten, Lichtwellenleitern platziert. Durch Oberflächenspannung wird die Probe in der Messoptik festgehalten. Im Messbereich zwischen 220 und 750 nm sind Reinheit und Gehalt der untersuchten Lösung bestimmbar: Organische Verunreinigungen absorbieren in einem Bereich um 230 nm, die Absorptionsmaxima von Nukleinsäuren werden bei 260 nm und von Proteinen bei 280 nm vermessen. Das Verhältnis der drei Absorptionsmaxima erlaubt Aussagen über die Reinheit der DNA-Lösung: Das Verhältnis A_{260}/A_{280} sollte zwischen 1,8 und 2,0 liegen, die Ratio A_{260}/A_{230} bei 2,0 bis 2,4. Abweichende Werte weisen auf zu große Verunreinigungen mit Proteinen bzw. organischen Verbindungen hin.

5.5 Die Polymerasekettenreaktion

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) dient der Vervielfältigung genetischen Materiales. Es werden mit Hilfe von Enzymen identische Kopien einzelsträngiger DNA angefertigt. Als Startmoleküle dieser Vervielfältigung werden kurze Oligonukleotide, genannt „Primer“, verwendet. Diese dienen als Startpunkt, sorgen aber auch für eine beidseitige Begrenzung des Endproduktes, also sowie vom 5'- als auch vom 3'-Ende des zu kopierenden DNA-Fragmentes. Die Vervielfältigung der DNA durch die PCR durchläuft in Zyklen: Ein Zyklus beginnt mit der thermischen Denaturierung des zu amplifizierenden DNA-Stranges bei 95° C, so dass einzelne Stränge vorliegen. Daran schließt sich die Primer-Hybridisierung an, dieser Schritt wird Annealingphase genannt. Hierfür wird die Temperatur auf ca. 5° C unterhalb des Schmelzpunktes der jeweils verwendeten Primer abgesenkt, um eine spezifische Bindung der Primer an die komplementäre Sequenz innerhalb der Template-DNA zu erwirken. Meist findet dies in einem Bereich zwischen 40 und 72° C statt. Nun wird die Temperatur wieder auf den optimalen Arbeitsbereich der verwendeten thermostabilen Enzyme, in der Regel 72° C, erhöht. Als amplifizierende Enzyme werden sogenannte „Taq-Polymerasen“ verwendet. Diese hitzestabilen Enzyme aus dem Bakterium *Thermophilus*

Aquaticus (Taq), erlauben die kontinuierliche Durchführung von PCR-Zyklen ohne weitere Enzymzugabe. Die Polymerase verlängert den angelagerten Primer, indem komplementär zum gebundenen DNA-Strang Nukleinsäuren angelagert werden (188).

Während eines solchen Zyklus wird fast eine Verdopplung der zu untersuchenden Sequenz erreicht. Durch eine höhere Anzahl an PCR-Zyklen, in der Regel werden 30-40 Zyklen gefahren, wird also eine exponentielle Vervielfältigung der ursprünglich enthaltenen DNA-Sequenz erreicht.

5.6 Auswahl der Primer

Die Auswahl der Primer folgt gewissen Grundsätzen, um eine hohe Ausbeute an PCR-Produkt zu erreichen (188, 189):

1. Die Länge eines Primers sollte zwischen 18 und 24 Basenpaaren liegen. Kürzere Primer binden weniger spezifisch an die zu untersuchende Sequenz, längere Primer binden weniger effizient.
2. Die Schmelztemperatur der Primer sollte weiter als 5° C auseinanderliegen, um eine simultane Verwendung zu ermöglichen.
3. Der Gehalt an Cytosin und Guanidin sollte zwischen 40 % und 60 % liegen.
4. Am 3'-Ende sollte ein Cytosin oder Guanidin stehen. Da Cytosin und Guanidin stärkere Bindungen als Adenin und Thymin ausbilden, erfolgt eine spezifischere Bindung. Dies wird als „G/C-Clamp“ bezeichnet. (Es sollten jedoch nicht mehr als drei Guanidin oder Cytosin-Moleküle innerhalb der letzten fünf Basenpaare am 3'-Ende des Primers liegen.)
5. Primer sollten keine komplementären Sequenzen mit sich selbst aufweisen, um sogenannte „Hairpin-Loops“ zu vermeiden. Hierbei verwindet sich der Primer haarnadelartig und bindet dadurch an sich selbst, dadurch wird er inaktiv.
6. Auch komplementäre Sequenzen zum Reverse-Primer sind zu vermeiden, entstehende Primer-Dimere sind ebenfalls inaktiv.

Magnesium als Bestandteil des Reaktionsmediums ist von erhöhter Bedeutung. Es ist als Cofaktor der Polymerase notwendig, ebenso als Komplexbildner um die dNTPs in Lösung zu halten, sowie zum Stabilisieren der Primer-Template-Verbindung. Die Magnesium-Ionen-Konzentration ist jedoch reaktionsspezifisch zu ermitteln, da hohe Konzentrationen den Schmelzpunkt der DNS verschieben, zu niedrige Konzentrationen aber unspezifische Anlagerungen begünstigen (190).

5.7 Die Kompetitive Allelspezifische Polymerasekettenreaktion

Die kompetitive Allel-spezifische Polymerasekettenreaktion (KASP) ist eine Genotypisierungsvariante, bei der die unterschiedlichen Allele eines zu bestimmenden Genotyps

unterschiedliche Ergebnisse produzieren. Notwendig hierfür sind allelspezifische Primer. Diese spezifischen Primer besitzen eine Endsequenz, welche zur Extension einer Sequenz führt, die ihrerseits komplementär zu einem weiteren, fluoreszenzmarkierten Primer ist. Durch diesen mehrstufigen Prozess werden allelspezifische PCR-Produkte mit ebenso allelspezifischer Fluoreszenzmarkierung gebildet (191).

Die Assays zur Genotypisierung per KASP sind kommerziell erhältlich und wurden vollständig von der Firma LGC Genomics erworben, sowie nach den entsprechenden Vorgaben durchgeführt.

KASP stellt bezüglich der Annealingtemperaturen einen Sonderfall der PCR dar, es wird ein sogenanntes „Touchdown-Protokoll“ mit abfallenden Temperaturen angewendet, bei dem die ersten zehn Annealingzyklen mit einer deutlich höheren Temperatur als die späteren Zyklen gefahren werden. Die Temperaturdifferenz zwischen den Zyklen beträgt ca. 4-6° C. Die erhöhte Temperatur in den ersten Zyklen sorgt dafür, dass tatsächlich nur sehr spezifisch das gewünschte PCR-Produkt gebildet wird. Je höher die gewählte Temperatur, umso spezifischer ist die Bindung der Primer an die Zielsequenz. In den weiteren Schritten wird die Temperatur graduell verringert. Eine niedrigere Temperatur verschiebt nun das Gleichgewicht von ungebundenen zu gebundenen Primern, sorgt somit für eine höhere Amplifikationsrate. Da aber bereits das Zielprodukt in hinreichender Menge amplifiziert wurde, ist die Spezifität der Bindung nicht mehr elementar, es wird quantitativ die Zielsequenz amplifiziert. In Summe erhöht dieses Temperaturprotokoll die spezifische PCR-Ausbeute und erzielt ein klarer detektierbares Signal in der Auswertung (191, 192).

5.8 Multiplex-PCR, das iPlex-Protokoll

Der größte Teil der analysierten SNPs wurde durch Multiplex-PCR bestimmt. Vorteil hierbei ist, dass eine größere Anzahl (bis zu vierzig) Polymorphismen gleichzeitig amplifiziert und analysiert werden kann. Das spart Zeit, Kosten und genetisches Material.

In diesem Fall wurde die MassARRAY®-Plattform der Firma Sequenom verwendet. Diese Plattform basiert auf dem Prinzip der massenspektrometrischen Detektion und Distinktion der einzelnen Allele nach Amplifikation per PCR (193):

Um sowohl hohe Sensitivität als auch hohe Spezifität der Analyseergebnisse zu erreichen, wird das iPlex-Protokoll der Firma Sequenom angewendet. Das Prinzip beruht auf einer allelspezifischen Isotopenmarkierung im Anschluss an eine Vervielfältigung der gewünschten Sequenzen durch PCR.

Notwendig hierfür ist zunächst eine Auswahl der möglichen Kombinationen von SNPs, die zusammen analysiert werden können: Die Prinzipien der Primer-Auswahl sind für jede Primer-Kombination anzuwenden. Im theoretischen Fall von 40 SNPs in einem Multiplex wären 80 verschiedene Primer zu kombinieren. Die Berechnung der möglichen Kombinationen geschieht unter Zuhilfenahme des Computerprogramms „Assay Design“ der Firma Sequenom. Dieses Programm sucht, basierend auf einer großen Datenbank, die zusammenpassenden Primer heraus und gruppiert die SNPs, die zusammen amplifiziert werden können. In diesem Fall war die Aufteilung auf vier verschiedene Multiplexe notwendig. Die SNPs, die in keinem der vier Multiplexe analysiert werden konnten, wurden per KASP-Assay einzeln untersucht.

Die Durchführung der Multiplex-Analyse erfolgte in mehreren Schritten (193):

1. PCR

Begonnen wird mit der Herstellung der Primer-Mischung. Die Primer werden grundsätzlich in Konzentrationen von 100 μM geliefert, eine Verdünnung auf die Arbeitskonzentration von 0,5mM ist notwendig. Um 500 μl eines Primer-Mix mit einer Konzentration von 0,5 μM zu erhalten werden pro Primer 2,5 μl benötigt. Jede SNP-Amplifikation benötigt zwei Primer: Einen Forward- und einen Reverse-Primer, die Restmenge ad 500 μl wird mit Millipore-Wasser ergänzt. Von diesem Primer-Mix wird pro Well einer 384-Well-Platte 1 μl benötigt. Weiterhin sind pro Well notwendig:

Tabelle 6: Herstellung des PCR-Mix: Die benötigten Volumina

Wasser	1,8 μl
PCR-Puffer	0,5 μl
MgCl₂ (25 mM)	0,4 μl
dNTP mix (je 25 mM)	0,1 μl
Primer Mix (0,5 mM)	1 μl
Polymerase (5 U/ml)	0,2 μl
Gesamtvolumen	4 μl

Da ein Verlustvolumen einzukalkulieren ist, wird ca.10 % mehr angesetzt, als für die Beschickung einer 384-Well-Microtiterplatte notwendig ist.

In jedes Well werden nun 2 μl Probensubstanz und 4 μl des PCR-Mix per 8-Fach Eppendorff-Pipette überführt. Danach wird die Platte mit PCR-Film (Thermo Scientific) versiegelt und nach 5 s mischen per Vortex® für 60 s bei 3800 g abzentrifugiert, anschließend in einem Thermocycler nach entsprechendem Temperaturprotokoll prozessiert.

Material und Methoden

Beispielhafter Zyklus:

Tabelle 7: PCR-Temperatur-Zyklen

94° C	4 min	Initiale Denaturierung, Aktivierung der Polymerase	
94° C	20 s	Denaturierung	45x Wiederholen
56° C	30 s	Annealing	
72° C	60 s	Extension	
72° C	3 min		
6° C	Hold		

Nach ca. 4 Stunden ist die PCR-Reaktion abgeschlossen. Im nächsten Schritt werden die überschüssigen dNTPs mit Hilfe von alkalischer Phosphatase dephosphoryliert und damit für weitere Reaktionen inaktiviert. Für biotechnologische Reaktionen bewährt hat sich Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP). Diese denaturiert innerhalb von wenigen Minuten bei Temperaturen über 65° C vollständig, was Reaktionen gut steuerbar macht.

SAP-Mix pro Well:

Tabelle 8: SAP-Mix-Zusammensetzung: Die benötigten Volumina

Wasser	1,53 µl
SAP-Puffer	0,17 µl
SAP	0,3 µl
Gesamtvolumen	2 µl

Nach der Zugabe von 2µ l SAP-Mix pro Well wird die Microtiterplatte erneut mit Thermofolie AB-0558 verschlossen und nach Zentrifugation für 30 s bei 3800 G wie folgt inkubiert:

Tabelle 9: Temperaturprotokoll für die dNTP-Inaktivierung durch SAP-Verdau

37° C	20min	Inkubation
85° C	5min	Inaktivierung der SAP
6° C	Hold	

Im Anschluss an die Inaktivierung der übriggebliebenen dNTPs wird eine sogenannte Primerextension, die eigentliche iPLEX®-Reaktion, durchgeführt. Diese dient der allelspezifischen Isotopenmarkierung, um eine genügende Trennung der Allele nach der Masse zu erzielen. Hierfür werden die spezifischen Oligonukleotide direkt am SNP-Ort mit einem isotopenmarkierten ddNTP verlängert.

Die Signalstärke des Messsignals im Massenspektrometer ist umgekehrt proportional zu der Masse des detektierten Moleküls. Um dem zu begegnen und ein gleichbleibendes Signal zu

erhalten ist es notwendig, Primer ihrer Molekülmasse nach in unterschiedlichen Konzentrationen einzusetzen. Hierfür wird ein Primer-Mix mit den notwendigen Arbeitskonzentrationen angesetzt, ausgehend von der Ursprungskonzentration 500 µM.

Extension-Primer-Mix 460 ml:

Tabelle 10: Die benötigten Volumina zur Herstellung des Extension-Primer-Mix

Substanz	Primervolumen pro Reaktion
Gruppe 1 (kurz)	0,01674 µl
Gruppe 2	0,0225 µl
Gruppe 3	0,0288 µl
Gruppe 4 (lang)	0,0378 µl
Wasser	Ad 460 µl

Der so hergestellte Primer-Mix wird zur Herstellung des iPlex®-Reaktionsgemisches verwendet:

Tabelle 11: Die benötigten Volumina zur Herstellung des iPlex-Mix mit 42% Überschuss

iPlex Puffer	109 µl
iPlex Terminator	109 µl
Primer Mix	438 µl
iPlex Enzym	21,8 µl
Wasser	412 µl

Dieser Mix wird auf acht kleine Reaktionsgefäße aufgeteilt, um mit einer achtfach-Eppendorf-Pipette arbeiten zu können. Nun werden in jedes Well der 384-Well-Platte 2 µl iPlex®-Mix hinzugegeben. Die Mikrotiterplatte wird im Thermocycler unter folgenden Bedingungen prozessiert:

Tabelle 12: Schematische Darstellung der Reaktionszyklen der iPlex Primer Extension

94° C	30 s		Initial melting
94° C	5 s	40 Zyklen	Denaturierung
52° C	5 s		Annealing
80° C	5 s		Elongation
52° C	5 s		Annealing
80° C	5 s		Elongation
52° C	5 s		Annealing
80° C	5 s		Elongation
72° C	3 min		
6° C	hold		hold

Material und Methoden

Da die Anionen aus dem Reaktionspuffer im Massenspektrometer ein erhöhtes Grundrauschen verursachen, werden diese mit einem Ionenaustauscher-Harz aus der Reaktion entfernt. Dieser Schritt wird „Resin Cleanup“ genannt. Hierzu wird das Harz auf eine weitere 384-Well-Platte aufgebracht und überschüssiges Harz mit einem Spatel durch Abstreifen entfernt. Nun wird die Thermofolie von der ursprünglichen Mikrotiterplatte entfernt, die Platte mit dem Harz kopfüber auf dieser platziert und das Harz durch leichtes Klopfen in die einzelnen Wells der Reaktionsplatte übertragen. Es wird mit adhäsiver Alufolie abgedichtet und für 10 Minuten durch Rotation gemischt. Nun kann per Massenspektrometrie analysiert werden. Für die Auswertung wird aus jedem Reaktionswell ein kleines Volumen (25 nl) mit Hilfe der MassARRAY®-Nanodispenser-Apparatur mit Metallpins von der Mikrotiterplatte automatisiert auf einen SpectroChip® übertragen. Dieser wird nach vollständiger Übertragung der einzelnen Proben in die MassARRAY®-MS-Einheit überführt und die massenspektrometrische Analyse gestartet.

Nach Abschluss der Analyse werden die Ergebnisse mit Hilfe der Software MassARRAY® TYPER 4.0 ausgewertet.

Ein iPlex-Assay erlaubt bis zu 40 parallele PCRs pro Analyse-Well.

Für die Analyse von 51 genetischen Polymorphismen der 392 in die Studie inkludierten Patienten wurden vier verschiedene Multiplexe mit Hilfe des MassARRAY Designer® erstellt, um parallel amplifizierbare Sequenzen zu kombinieren. Die auf 96-Well-Platten aliquotierten und verdünnten Proben wurden zur PCR in 384-Well-Platten überführt. So konnten immer zwei der vier Multiplexe parallel prozessiert werden, da zugleich eine zweite 96-Well-Platte mit Patientenproben auf der selben 384-Well-Platte prozessiert wurde. Da für jeden Durchlauf zusätzlich zu Patientenproben Leerproben und Doppelprozessierungen zur Kontrolle notwendig sind, konnten so pro Durchlauf bei bis zu 90 Patienten bis zu 18 Einzelpolymorphismen parallel amplifiziert und vermessen werden.

5.9 MALDI-ToF

Die Abkürzung „MALDI-ToF“ steht für „Matrix Assisted LASER Desorption Ionisation-Time of Flight“, eine Form der Massenspektrometrie.

Dabei wird die zu untersuchende Probe auf einer unterstützenden Matrix fixiert, mit Hilfe eines gepulsten Laserstrahls zusammen mit der Matrix in die Gasphase überführt (Desorption) und durch gleichzeitiges Verdampfen der Matrix ionisiert. Die entstandenen Analyt-Ionen werden im elektrischen Feld in Richtung eines elektrischen Detektors beschleunigt. Moleküle verschiedener Masse passieren die Strecke zwischen Matrix und Detektor in unterschiedlicher Zeitdauer, so dass über die Flugzeit der einzelnen Analyten-Fragmente deren Molekülmasse bestimmt werden kann.

Diese Massenfragmente sind molekülspezifisch, so dass eine genaue Zuordnung (der einzelnen Allele) möglich ist. Es ist somit möglich, jedwedem Molekül qualitativ zu bestimmen, sofern deren Molekülmasse sich um mindestens 10 Da unterscheidet. Diese Differenz ist notwendig, um eine klare Trennung der Signale zu erhalten (193).

Die Überführung des durch PCR amplifizierten Probenmaterials aus den prozessierten 384-Well-Platten auf einen SpectroCHIP® erfolgte vollautomatisch durch einen MassARRAY® Nanodispenser der Firma Samsung (Agena, Hamburg). Die anschließende Analyse per MALDI-ToF erfolgte ebenfalls vollautomatisch über ein AUTOFLEX®-System der Firma Bruker (Bruker Daltonik GmbH, Bremen).

Einstellungen:

Laser: 2kHz, Detektor: 4GHz, Mass Accuracy: 2ppm, Operation Mode: Linear

Die anschließende Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software MassARRAY TyperAnalyzer 4.0. Voraussetzung für die Verwendung der einzelnen Polymorphismen zur weiteren Analyse war eine Sequenzierungsausbeute von mindestens 80 % sowie Hardy-Weinberg-Equilibrium.

6 Statistische Methoden

Sämtliche statistische Berechnungen, inklusive der Datenbankerstellung, wurden mit Hilfe des Programmes SPSS Statistics 23 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Für die Erhebung der genetischen Daten und weitere Umrechnungen wurde Microsoft Excel 2016 für Windows (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet. Diverse Grafiken wurden weiterhin mit Hilfe des Programmes Sigma Plot 10 (Systat Software Inc. San Jose, USA).

Die ermittelten Zusammenhänge wurden grundsätzlich zunächst mittels Pearson-Korrelationsanalyse ermittelt.

Nach positiven Befunden unter Pearsons R wurden die Medikamentenspiegel sowie die Risikoscores in Perzentile eingeteilt, um Gruppenvergleiche mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) durchzuführen. Um die eventuelle Effektstärke zu bemessen wurde an die jeweils durchgeführte Varianzanalyse ein Post-Hoc-Test nach Tukey angehängt.

Ein Ergebnis wurde bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von unter 5 % ($P < 0,05$) als signifikant gewertet.

Für sämtliche Berechnungen wurde der jeweils erste gemessene Serumspiegel pro Patient, mit dem dazu zeitlich passenden EKG, verwendet. Dies konnte in Einzelfällen dazu führen, dass unterschiedliche QT-Werte desselben Patienten zur Berechnung herangezogen wurden, in

Abhängigkeit des Medikamentes, beziehungsweise des Datums der Blutentnahme der jeweiligen Spiegelmessung.

7 Bildung genetischer Risiko-Scores

Basierend auf drei großen Publikationen der Arbeitsgruppen um Newton-Cheh (78), Pfeufer (77) und Noseworthy (79) sowie einer weiteren, neueren Publikation von Strauss et al. (148) des internationalen Konsortiums „Cardiac Safety Consortium“ wurden additive polygenetische Risikoscores berechnet und gegen die gemessene QT-Zeit in unterschiedlichen Frequenzkorrekturen überprüft.

Die Arbeitsgruppe um Pfeufer et al. verwendete ein simples Additionsmodell, bei dem die Anzahl der vorhandenen Risikoallele einfach aufsummiert wurde. Die Arbeitsgruppen um Newton-Cheh et al. als auch Noseworthy et al. bezogen die ermittelten Effektstärken in das jeweilige Rechenmodell mit ein, jedoch gingen beide Gruppen unterschiedlich vor:

Die Gruppe um Noseworthy multiplizierte die jeweilige Anzahl an Risiko-Allelen mit der jeweiligen Effektstärke in Millisekunden und summierte dies zu einem Score unter Berücksichtigung des Vorzeichens auf. Das Vorgehen verlief nach dem Schema:

$$\text{Anzahl Allel (rsX)} * (\text{Effektstärke}_{\text{rsXXX}} [\text{ms}]) + \text{Anzahl Allel (rsY)} * (\text{Effektstärke}_{\text{rsYY}} [\text{ms}]) + \dots = \text{Score}_{\text{Newton}}$$

Beispielsweise verlängert ein A-Allel des SNP rs11756438 die QT-Zeit um rechnerische 1,7 ms. Pro vorhandenem A-Allel dieses Polymorphismus wurden also 1,7 ms zum entsprechenden Score hinzuaddiert. Das C-Allel von rs10919070 verkürzt wiederum rechnerisch die QT-Zeit um 1,68 ms, es wurde also pro vorhandenem C-Allel dieses SNP 1,68 ms abgezogen.

Dies bedeutet für einen Patienten, der heterozygot auf rs10919070 und homozygot mit dem Risikoallel für rs11756438 genotypisiert wurde, einen Score von:

$$2 * (1,7 \text{ ms}) + 1 * (-1,68 \text{ ms}) = 1,72 \text{ ms}$$

In analoger Weise berechnete die Arbeitsgruppe um Newton-Cheh ihren Score, mit dem Unterschied, dass die Effektstärke anstatt in Millisekunden in Standardabweichungen (in der entsprechenden Arbeit als „Beta“ bezeichnet) einbezogen wurde. Die neueste Arbeit von Strauss et al. stellte eine Weiterentwicklung dar, wobei hier zusätzlich bei einzelnen Patienten fehlende beziehungsweise fehlgeschlagene Genotypisierungen „imputiert“ wurden. Dazu wurde bei einem fehlenden Einzelpolymorphismus, anstatt die nun nicht bestimmbare Anzahl der tatsächlich vorhandenen Risikoallele, die zweifache Allelhäufigkeit (MAF) als Faktor verwendet und so für einzelne fehlgeschlagene Genotypisierungen korrigiert.

In Tabelle 13 sind die Einzelpolymorphismen inklusive der entsprechenden Effektstärken aufgelistet. Die entsprechenden Effektstärken wurden aus den genannten Publikationen des Cardiac Safety Consortium entnommen (63, 78, 79, 148).

Tabelle 13: Die zur Berechnung der Scores verwendeten Polymorphismen mit den jeweiligen Effektstärken und Allelhäufigkeiten

Codiertes Gen	Polymorphismus	Risikoallel	Effektstärke [beta]	Effektstärke [ms]	MAF
LIG3	rs1052536	C	0,1	0,98	0,53
ATP1B1	rs10919070	C	0,14	-1,68	0,13
SCN5A	rs11129795	A	n	-1,24	0,18
SLC35F1-PLN	rs11153730	T	0,1	-1,65	0,5
CEP85L	rs11756438	A	0,08	1,7	0,47
Intergenetisch	rs11970286	T	n	1,38	0,29
NOS1AP	rs12029454	A	0,17	3,61	0,29
SCN5a	rs12053903	C	-0,07	-1,49	0,46
NOS1AP	rs12143842	T	0,11	3,5	0,24
KCNQ1	rs12296050	T	n	1,88	0,40
KCNQ1	rs12576239	T	0,1	2,13	0,14
SLC8A1	rs12997023	C	0,22	-1,69	0,05
KCNJ2	rs1396515	C	0,09	-0,98	0,52
NOS1AP	rs16857031	G	0,15	3,19	0,19
KCNE1	rs1805128	T	0,85	7,42	0,01
KCNH2	rs2072413	T	0,11	-1,68	0,27
KCNH2	rs2968863	T	n	-1,40	0,14
KCNH2	rs2968864	C	0,08	-1,7	0,14
CNOT1	rs37062	G	0,12	2,55	0,24
KCNH2	rs4725982	T	0,18	3,83	0,34
KCNQ1	rs7122937	T	0,12	1,93	0,19
CNOT1	rs7188697	A	n	1,92	0,29
LITAF	rs8049607	T	0,07	1,47	0,49
RNF207	rs846111	C	0,13	1,73	0,28

Nach Überprüfung dieser Scores anhand des eigenen Samples wurde, analog zur Herangehensweise von Strauss et al. (148) ein zusätzlicher eigener Score gebildet und überprüft, indem jeweils mit dem Effekt des Risikoallels in Millisekunden gerechnet wurde. Auf diese Art und Weise konnten insgesamt 24 Einzelpolymorphismen für die Berechnung eines Scores verwendet werden, entsprechend der Summe der bisher in den Scoresystemen verwendeten Risikomarker.

8 Bestimmung von Medikamenten-Blutspiegeln

Die Blutspiegel der Medikamente wurden routinemäßig im Speziallabor für Therapeutisches Drug Monitoring des Zentrums für Psychische Gesundheit, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg bestimmt.

Die Spiegelbestimmung erfolgte aus Serum. Dieses wurde durch Zentrifugation bei 4000 G aus unbehandeltem Vollblut gewonnen. Zur Analyse wurden in der Regel durch die anfordernde Station Serum-Monovetten der Firma Sarstedt ohne weitere Zusätze verwendet.

Die Bestimmung der Spiegel per Hochleistungs-Flüssigchromatographie wurde durch nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) (194) zertifizierte und durch Ringversuche überwachte Methoden durchgeführt. Durch die Technik der Säulenschaltung kann hierbei das Serum ohne weitere Aufarbeitung direkt auf die Anlage injiziert werden.

Dank dieser Technik ist es möglich, große Gruppen von Arzneistoffen gleichzeitig zu analysieren. Dennoch sind für unterschiedliche Arzneistoffe teilweise etwas abgeänderte Methoden der Durchführung, mit unterschiedlichen Laufmitteln und unterschiedlichen HPLC-Säulen, notwendig. Diese Methoden sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Auflistung der unterschiedlichen HPLC-Methoden zur Quantifizierung der für die Studie analysierten Antipsychotika und Antidepressiva. Therapeutische Bereiche aus (26).

Methode 1					
Agilent	Laufmittel		Säule		
HPLC Säulen- schaltung mit Fluoreszenz- detektion	1	2	Extraktion	Analyse	
		5 % ACN 95 % dest. Wasser	15 % ACN 85% dest. Wasser, 0,09 % TEA pH 2,5 mit H ₃ PO ₄	MZ- PerfectBond CN 20µm	MN-EC 150/4.6/Nucleodur 100- 3 CN-RP
Substanz	Fluss [ml/min]	Temperatur [° C]	Wellenlänge [nm]	Schaltung [min]	th. Bereich [ng/ml]
Mirtazapin	0,75	30	EX 290 - EM 350	4-13-14	40-80
Venlafaxin	0,75	30	EX 220 - EM 305	4-14-15	100-400
Desmethyl- venlafaxin	0,75	30	EX 220 - EM 305	4-14-15	

Tabelle 15, Teil 2: Auflistung der unterschiedlichen HPLC-Methoden zur Quantifizierung der für die Studie analysierten Antipsychotika und Antidepressiva. Therapeutische Bereiche aus (26).

Methode 2					
Agilent	Laufmittel		Säule		
HPLC Säulen- schaltung mit UV-Detektion	1	2	Extraktion	Analyse	
		10% ACN 90% dest. Wasser	45 % ACN 55 % dest. Wasser 10 mmol/l K ₂ HPO ₄ pH 6,3 mit H ₃ PO ₄	MZ-PerfectBond CN 20 µm	MN-EC 150/4.6/Nucleodur 100-3 CN-RP
Substanz	Fluss [ml/min]	Temperatur [° C]	Wellenlänge [nm]	Schaltung [min]	th. Bereich [ng/ml]
Amisulprid	1,00	30	229	4-13-14	100-320
Amitriptylin	1,00	30	210	4-15-16	80-200
Nortriptylin	1,00	30	210	4-15-16	70-170
Aripiprazol	1,00	30	210	4-15-16	150-250
Clomipramin	1,25	30	224	4-16-17	175-450
Nor- Clomipramin	1,25	30	224	4-16-17	
Desipramin	1,00	30	210	4-16-17	100-300
Imipramin	1,00	30	210	4-16-17	175-300
Trimipramin	1,00	30	210	4-16-17	10-300
Doxepin	1,00	30	210	4-15-16	50-150
Nordoxepin	1,00	30	210	4-15-16	
Duloxetin	1,25	30	218	4-13-14	20-80
(Es)Citalopram	1,00	30	244	4-13-14	15-80 (30-130)
Fluoxetin	1,25	30	233	4-14-15	120-300
Norfluoxetin	1,25	30	233	4-14-15	
Fluvoxamin	1,00	30	259	4-13-14	150-300
Maprotilin	1,25	30	210	4-14-15	125-200
Paroxetin	1,00	30	210	4-13-14	70-120
Sertralin	1,25	35	210	4-14-15	10-50
Sulpirid	1,00	30	215	4-14-15	200-1000

Material und Methoden

Tabelle 16, Teil 3: Auflistung der unterschiedlichen HPLC-Methoden zur Quantifizierung der für die Studie analysierten Antipsychotika und Antidepressiva. Therapeutische Bereiche aus (26).

Methode 3					
Agilent	Laufmittel		Säule		
HPLC Säulen- schaltung mit UV-Detektion	1	2	Extraktion	Analyse	
	10 % ACN 90 % dest. Wasser	35 % ACN 65 % dest. Wasser 0,4 % TEMED pH 6,3 mit Essigsäure	MZ-PerfectBond C8 20µm	MN-EC 150/4.6 Nucleosil 100-3 C18 HD	
Substanz	Fluss [ml/min]	Temperatur [° C]	Wellenlänge [nm]	Schaltung [min]	th. Bereich [ng/ml]
Clozapin	1,25	30	242	4-15-16	350-600
Norclozapin	1,25	30	242	4-15-16	---
Haloperidol	1,00	30	252	4-17-18	5-17
Melperon	1,00	30	253	4-13-14	ca.50
Olanzapin	1,00	35	235	4-13-14	20-80
Perazin	1,50	40	261	3-19-20	100-230
Quetiapin	1,50	40	261	3-19-20	70-170
Pipamperon	1,00	30	252	4-13-14	20-400
Reboxetin	1,25	30	265	4-14-15	10-100
Risperidon	1,25	30	280	4-14-15	20-60
9-OH- Risperidon	1,25	30	280	4-14-15	
Ziprasidon	1,50	45	240	3-23-24	50-120

9 Material und Methoden bei der Entwicklung eines Extraktionsverfahrens zur Trockenblutanalytik von Clozapin und Quetiapin

9.1 Blutproben

Zur Herstellung von Standards und Analytproben wurde ausschließlich eigenes Vollblut des Doktoranden verwendet. Dieses wurde bei Bedarf immer frisch durch Punktion der Vena cephalica gewonnen. Hierbei wurden grundsätzlich 7,5ml-Heparinmonovetten verwendet. Eine Stabilisierung des Blutes ist notwendig, um die Blutgerinnung während der Probenverarbeitung zu verhindern. Die Heparinisierung bietet im Vergleich mit anderen Stabilisierungsmethoden einige Vorteile, beispielsweise beeinflussen EDTA sowie Natriumionen, die in den Citrat-Monovetten in höherer Konzentration enthalten sind, die massenspektrometrische Detektion (129, 131, 195). Bei der aktuell verwendeten spektrophotometrischen Detektion stellt dies zwar keinen Störfaktor dar (129), jedoch ist eine zukünftige Verwendbarkeit der entwickelten Extraktionsmethode bei MS-Detektion wünschenswert. Zudem ist, in der praktischen Anwendung der DBS-Methode, für die Entnahme definierter Volumina eine Beschichtung der Kapillaren oder Minivetten vonnöten, um eine Gerinnung des Blutes bei der Abnahme zu verhindern (128). Diese Beschichtung besteht in den meisten Fällen aus Heparin. Somit wurden Heparin-Monovetten ausgewählt, um unnötige zusätzliche Einflussfaktoren auszuschließen.

Bei der Blutentnahme am Patienten sowie in der Standardherstellung und damit aus der Monovette werden sogenannte Dellbrueck-Kapillaren oder alternativ Sarstedt Minvetten® verwendet, die die Entnahme eines definierten Volumens erlauben. Diese sind, um eine Handhabbarkeit zu gewährleisten, mit Heparin beschichtet. Um also eine direkte Übertragbarkeit zu gewährleisten, wurde Heparin als Stabilisator der Blutproben gewählt. In einem vorab angefertigten Blutbild betrug der Hämatokrit 44,8 %, sowie der Hämoglobinwert 15,2 g/dl und der manchmal zur Abschätzung des HCT verwendete Kaliumspiegel 4,1 mmol/l (136). Sämtliche Werte waren damit im Normbereich (196).

9.2 DBS-Karten

Zum Spotten der Blutproben wurden Whatman 903 Protein Saver®-Karten verwendet. Diese sind unbeschichtet und bereits von Herstellerseite für diverse DBS-Anwendungen validiert. Sie gewährleisten eine gleichmäßige Spreitung des Blutes und verhindern ein Durchtreten von Blut aus der Rückseite sehr zuverlässig (197).

Zum Auftragen auf die Matrix wurden 50 µl-End-to-End Kapillaren Servoprax® („Dellbrueck-Kapillaren“) verwendet, deren Genauigkeit den IVD-Richtlinien entspricht (198).

9.3 HPLC Methodik

Die im Rahmen dieser Arbeit angewendete HPLC-Methode wurde im Neurochemischen Labor der Universitätsmedizin Mainz entwickelt und validiert (199). Seit dem Jahr 2008 wird diese Methode in der Routineanalytik des Speziallabors für Therapeutisches Drug Monitoring des Zentrums für Psychische Gesundheit (ZEP), Universitätsklinikum Würzburg, angewendet und durch Ringversuche regelmäßig überprüft.

Bei der Methode handelt es sich um eine HPLC-Methode mit Säulenschaltung, was eine automatisierte Festphasenextraktion beinhaltet. Dies bedeutet einen geringen zusätzlichen Aufwand im Vergleich mit einer herkömmlichen HPLC-Methode: Zusätzlich sind eine Anreicherungssäule, eine zweite Hochdruckpumpe und ein 6-Wege-Säulenschaltventil notwendig. Der Vorteil ist, dass ohne weitere Aufarbeitung direkt unbehandeltes Blutserum auf die Anlage injiziert werden kann. Die Aufreinigung der Probe wird direkt über die Anreicherungssäule vollzogen und störende Matrixbestandteile, wie zum Beispiel Proteine, aus der Analyse entfernt.

Die Methode zur Quantifizierung von Clozapin, Norclozapin und Quetiapin per HPLC wurde im Neurochemischen Labor in Mainz entwickelt und 2006 publiziert (199). Methode und auch Labor sind nach den Richtlinien der Bundesärztekammer validiert und zertifiziert (194).

Die Bestimmungen nach der in der klinischen Routine verwendeten, isokratischen Methode wurden allesamt auf einer HPLC-Anlage der Agilent 1100er Serie der Firma BioRad durchgeführt. Der Aufbau dieser Anlage ist schematisch in Abbildung 9 dargestellt.

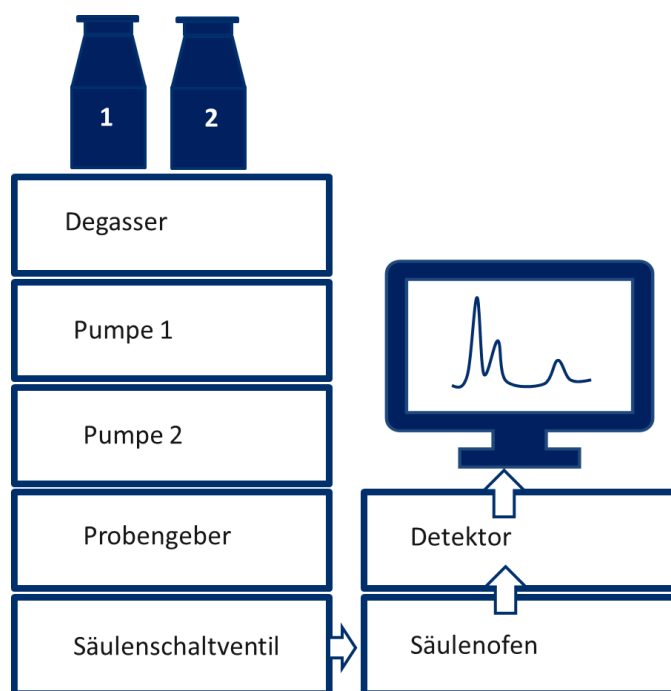


Abbildung 9: Schematischer Aufbau der HPLC-Anlage (eigene Graphik)

Das für die Elution auf die analytische Säule verwendete Laufmittel 2 wurde wiederverwendet, und war somit einem Kreislauf unterworfen. In Tabelle 17 sind die Methodenparameter aufgelistet.

Tabelle 17: Zusammenfassung der HPLC-Methode

Extraktionssäule	C8 RP
Analytische Säule	C18 RP
Spüleluent	90 % Wasser 10 % Acetonitril
Analytischer Eluent	65% Acetonitril, 34,6% Wasser dem. und 0,4 % TEMED, pH 6,4
Säulentemperatur	31 ° C
Flussrate Vorsäule	1 ml/min
Flussrate analytische Säule	1 ml/min
Detektionswellenlänge	254 nm
Injektionsvolumen	100 µl
Interner Standard	Melperon

9.3.1 Zusammensetzung des Laufmittels

Laufmittel 1 besteht aus 90 % Wasser und 10 % Acetonitril, und ist somit als ein sehr hydrophiles Laufmittel zu bezeichnen. Es dient dazu, die lipophilen Analyten auf die Vorsäule zu transportieren, ohne ihn von dieser weiter zu eluieren, dafür aber die hydrophilen Blutbestandteile zu entfernen. Als reiner Anreicherungs-eluent wäre gepuffertes Wasser zu favorisieren, jedoch ist Acetonitril in dieser Konzentration notwendig, um das Wachstum von Mikroorganismen zu unterdrücken (199).

Laufmittel 2 ist zusammengesetzt aus der lipophileren Komponente Acetonitril zu 65 %, Wasser zu 34,6 % und 0,4 % Tetramethyl-Ethylendiamin (TEMED). Zur pH-Einstellung auf den Wert 6,3 wird Essigsäure tropfenweise zugeführt und der pH-Wert mit einem unmittelbar vorher kalibrierten pH-Meter „SevenEasy®“ (Mettler-Toledo) kontrolliert.

9.3.2 Chromatographische Säulen

Es wurden zwei unterschiedliche chromatographische Säulen verwendet. Zum einen eine C8-RP-Säule (PerfectBond C8 20 µm, 10*4,0 mm, MZ Analysentechnik) als Extraktionssäule, um die lipophilen Bestandteile zurückzuhalten und der eigentlichen Analyse zugänglich zu machen. Zum anderen eine C18-Säule (EC 150/4,6 Nucleosil 100-3 C18 HD, Macherey-Nagel, München) zur eigentlichen analytischen Auftrennung. Das Material der analytischen Säule zeichnet sich durch eine besonders homogene Partikelgrößenverteilung und eine homogene Sphärizität, sowie durch ein nahezu vollständiges Endcapping, aus (200).

9.3.3 Säulenschaltung

Die Methode beinhaltet eine Säulenschaltung, was bedeutet, dass eine sogenannte „On-Line-Festphasenextraktion“ durchgeführt wird. Dabei wird der Analyt zunächst mit einem hydrophileren Laufmittel auf eine Vorsäule injiziert, um eventuell störende, hydrophile Bestandteile zu eluieren, der lipophilere Analyt bleibt praktisch auf der Vorsäule „hängen“. Im folgenden Schritt wird mit einem zweiten, lipophileren Laufmittel, der Analyt in „Gegenrichtung“ von der Vorsäule gespült (Back-Flush), und so auf die analytische Säule aufgebracht.

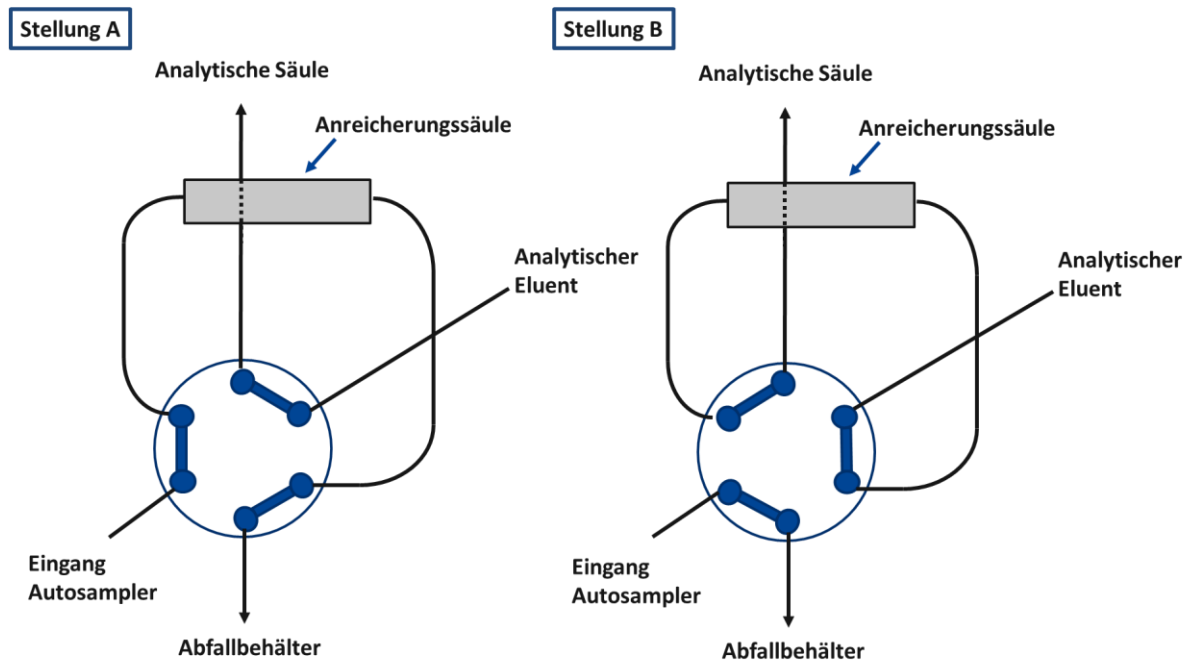


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Säulenschaltung. Stellung A: Injizieren der Probe auf die Anreicherungssäule. Stellung B: Eluieren der Probe von der Anreicherungssäule in Gegenrichtung auf die analytische Säule (eigene Graphik)

Die Säulenschaltung nach dem „Back-Flush“-Verfahren bietet in der Analytik biologischer Flüssigkeiten den entscheidenden Vorteil, dass störende Substanzen und sehr große Moleküle oder gar Partikel erst gar nicht auf die analytische Säule eluiert werden. Das Elutionsmittel, mit dem die Probe vom Autosampler auf die Anreicherungssäule eluiert wird, ist eher hydrophil, damit nur die stärker lipophilen Substanzen auf der Vorsäule verbleiben. Diese werden im Anschluss nach Umschalten des Säulenschaltventils (Stellung 2 in Abb. 27) in Gegenrichtung durch ein lipophileres zweites Elutionsmittel wieder von der Säule gewaschen, wobei bereits eine relative Anreicherung stattfinden konnte, resultierend in einer reduzierten Peakbreite und damit einer verbesserten Signalgüte des Detektors.

Bei einem Analyselauf wurde die Probe aus dem automatisierten Probengeber mit Hilfe des Spüluents (90 % H₂O, 10 % ACN) durch Pumpe A mit einer Flussrate von 1 ml/min auf die Anreicherungssäule transportiert. Der lipophilere Analyt wird so von störenden

Plasmabestandteilen, wie z.B. Proteinen und Lipiden, getrennt. Diese Störstoffe verlassen als Abfall das System. Nach sechs Minuten schaltet das 6-Wege-Säulenschaltventil auf Stellung 2, und der Analyt wird in Gegenrichtung („Back-Flush“) durch den analytischen Eluenten mit Hilfe der Pumpe B, bei einer isokratischen Flussrate von 1 ml/min, von der Vorsäule auf die Analytische Säule und anschließend durch die Durchflusszelle des Detektors gepumpt. Beide Säulen sind im selben Säulenofen bei 31° C temperiert. Nach 22 Minuten Gesamtlaufdauer schaltet das Säulenschaltventil zurück auf Stellung 1, um die Analyse zu beenden.

9.4 Herstellung der Standardlösungen

Die Untersuchungssubstanzen Clozapin, Norclozapin, Quetiapin, sowie der interne Standard Melperon wurden als methanolische Referenzlösungen in der Konzentration 1mg/ml von der Firma Sigma-Aldrich in analytischer Qualität erworben. Zur Herstellung der Untersuchungs- bzw. Spiking-Lösungen wurde die jeweilige Lösung mit Methanol auf die notwendige Konzentration verdünnt und bis zur endgültigen Verwendung bei -20° C aufbewahrt. Die verwendeten Spiking-Lösungen sind in Tabelle 18 aufgeführt. Die Verdünnungen bis 25 ng/ml in der Spiking-Lösung wurden durch direkte Verdünnung der Stammlösung hergestellt, die weiteren Lösungen mit Konzentrationen von 20, 12,5 und 10 ng/ml und kleiner mit Hilfe eines Zwischenschrittes aus der Konzentration aus 100 ng/ml, sowie die Konzentrationen 6,25 sowie 5 und 2,5 ng/ml aus der ursprünglichen Konzentration von 50 ng/ml hergestellt.

Material und Methoden

Tabelle 18: Herstellung der Spikinglösungen durch Verdünnen der jeweiligen Stammlösung 1mg/ml von Clozapin, Norclozapin und Quetiapin mit Methanol (*= Volumen entnommen aus c=50ng/ml)

Sollkonzentration in Vollblut [ng/ml]	Konzentration in Spikinglösung [$\mu\text{g/ml}$]	Entnommenes Volumen aus Stammlösung (100 $\mu\text{g/ml}$)	Volumen MeOH [μl]
2,5	0,1	50*	950
5	0,2	100*	900
6,25	0,25	125*	875
10	0,4	200*	800
12,5	0,5	250*	750
20	0,8	400*	600
25	1	10	990
50	2	20	980
75	3	30	970
100	4	40	960
125	5	50	950
150	6	60	940
175	7	70	930
200	8	80	920
250	10	100	900
300	12	120	880
350	14	140	860
400	16	160	840
450	18	180	820
500	20	200	800
550	22	220	780
600	24	240	760
650	26	260	740
700	28	280	720
1000	40	400	600

Aus diesen Stamm- und Spiking-Lösungen wurden bei Bedarf frische Standardlösungen durch Hinzufügen des Standards zu Vollblut hergestellt (25 μl Spikinglösung auf 1000 μl Blut) und das Blut dann für eine Stunde bei 36° C auf der Platte eines Thermomixers inkubiert, um eine natürliche Verteilung der Analyten zu erreichen. Anschließend wurden 50 μl des Blutes wie oben beschrieben auf die DBS-Karten gespottet und nach einer Trockenzeit von drei Stunden extrahiert.

Für die Tests unter anderem der Extraktionsausbeute war auch eine Äquivalente Verdünnung direkt im Rekonstitutionsmittel notwendig. Dafür wurden Äquivalenz-Konzentrationen von 200, 350, 500 und 600 ng/ml hergestellt. Da bedingt durch das Spotten von 50 μl Blutes und die anschließende Extraktion eine effektive Verdünnung durch Rekonstitution in 140 μl (\cong 0,14 ml)

Laufmittel geschieht, ist dies einzuberechnen. Eine Konzentration von X ng/ml in 50 µl Vollblut entspricht einer Stoffmenge von $0,05 \cdot X$ ng.

Damit ergibt sich ein Faktor von: $F = (0,05 \text{ ng}/0,14 \text{ ml}) = \mathbf{0,357143 \text{ ng/ml}}$

Die somit in reinem Laufmittel enthaltenen Konzentrationen sind in Tabelle 19 aufgelistet.

Tabelle 19: Konzentrationen der Standards von Clozapin, Norclozapin und Quetiapin nach Anwendung des durch die Extraktion bedingten Verdünnungsfaktors

Konzentration im Blutstropfen [ng/ml]	Konzentration im Laufmittel [ng/ml]
200	71,429
350	125,000
500	178,571
600	214,286

9.5 Die Methodik der Dried Blood Spot-Analytik

Die Vorbereitung und Extraktion der DBS-Proben folgte einem festen Ablauf: Nach Herstellung der entsprechend verwendeten Vollblut-Arzneistoff-Lösungen wie oben beschrieben wurde mittels Dellbrück-Kapillare ein definiertes Blutvolumen von 50 µl auf das Filterpapier gespottet und für drei Stunden bei Raumtemperatur in einem dafür vorgesehenen Trockenständer der Firma Whatman getrocknet. Nach dem Trocknen wurde der interne Standard in methanolischer Lösung auf die Trägermatrix aufgetragen und erneut 15 min trocknen gelassen. Der gesamte Spot wurde anschließend ausgeschnitten, in ein 1,5 ml-Analysevial überführt und nach Überschichten mit 200 µl Extraktionsmittel mit einer abgeschnittenen Pipettenspitze am aufschwimmen gehindert. Nun wurde der Spot im Ultraschallbad für 15 min bei 40° C extrahiert. Die Pipettenspitze wurde entfernt, der Spot in eine neue Pipettenspitze überführt, mit weiteren 50 µl Extraktionsmittel überschichtet und diese Waschlösung durch Zentrifugation bei 13000 G für 8 min mit dem restlichen Extrakt vereinigt. Der so gewonnene Gesamtextrakt wurde bei 35° C bei 800 G in der Vakuumentrifuge für 2 h bis zur vollständigen Trocknung eingeengt. Der so gewonnene Analyt wurde dann mit 150 µl einer Lösung aus 10 % Acetonitril und 90 % demineralisiertem Wasser aufgefangen. Zur Sicherstellung eines vollständigen Lösungsvorgangs wurde das entsprechende Vial für 10 min bei 40° C im Ultraschallbad behandelt und anschließend eventuelle Feststoffe bei 13000 G für 2 min abzentrifugiert. Ein Überstand von 130 µl wurde in ein HPLC-Analysevial überführt um 100 µl gesichertes Injektionsvolumen auf die HPLC-Anlage injizieren zu können. Abbildung 11 zeigt schematisch dieses Vorgehen.

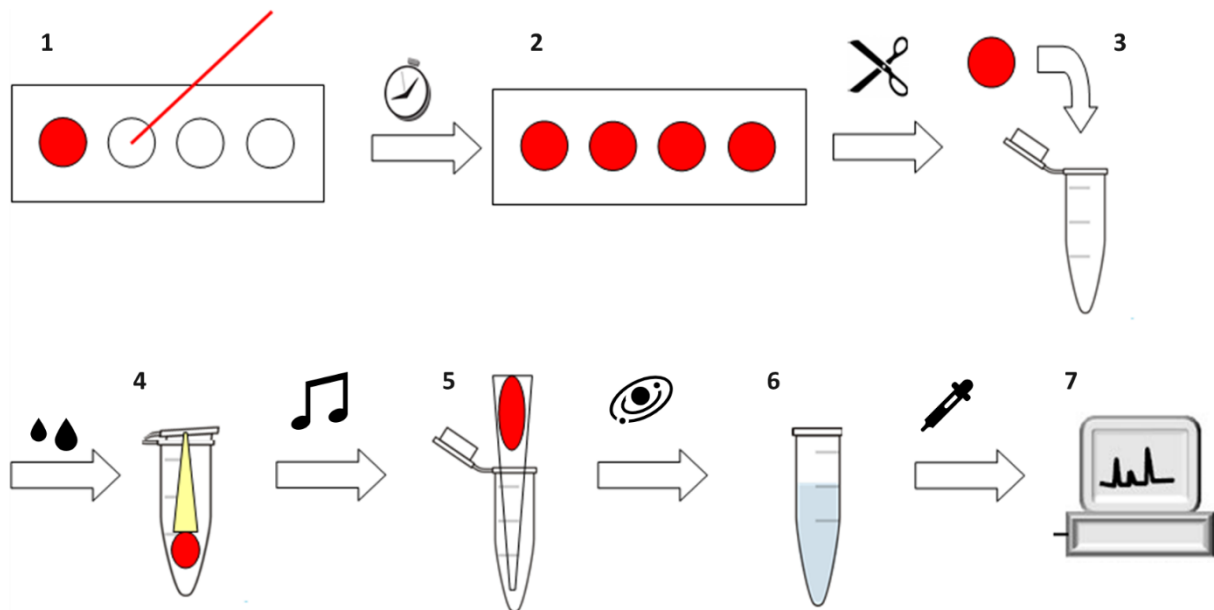


Abbildung 11: Schematisches Vorgehen bei der Herstellung und Extraktion von DBS-Proben (eigene Graphik)

Punkt (1) Beschreibt das volumetrische Auftragen des Vollblutes auf die Trägermatrix. Nach Trocknen für mindestens 3 h (2) kann der entsprechende Spot ausgeschnitten werden und in ein Analysevial überführt werden (3). Dort wird er dann mit Extraktionsmittel definierten Volumens überschichtet und mit Hilfe einer Pipettenspitze am Aufschwimmen gehindert und fixiert (4). Nach 15 min im Ultraschallbad wird der extrahierte Spot in eine Pipettenspitze überführt und zur endgültigen Extraktion nochmals mit 50 µl Extraktionsmittel überschichtet (5). Zur vollständigen Gewinnung des Extraktes wird nun bei 3000 G für 10 min zentrifugiert, der vereinigte Extrakt (6) wird durch Vakuumzentrifugation zur Trockene eingengt, mit 140 µl Laufmittel für 10 min im Ultraschallbad rekonstituiert und nach erneuter Zentrifugation werden 100 µl dieser Lösung auf die HPLC-Anlage injiziert und analysiert (7).

9.5.1 Auswertung

Zur Chromatogrammauswertung wurde das Programm Agilent ChemStation® (BioRad, München) verwendet, welches auf die verwendete HPLC-Anlage abgestimmt ist. Die Detektion der Peaks erfolgte UV-spektroskopisch bei einer Wellenlänge von 254 nm. Die zur Quantifizierung herangezogenen Peaks wurden, analog zur klinischen Routine, über Ihre Höhe ausgewertet. Die Vorab-Auswertung der Peaks wurde automatisiert durch das Computerprogramm vorgenommen und manuell nachintegriert.

9.5.2 Auswahl des Extraktionsmittels

Ziel war es, ein Extraktionsmittel zu finden, das die Fähigkeit besitzt, die Analyten quantitativ und reproduzierbar aus den Spots zu extrahieren. Rein lipophile Lösemittel, in denen die Untersuchungssubstanzen die größte Löslichkeit hätten (201, 202), sind jedoch nicht gut in der

Lage, die Spots zu penetrieren (129, 203). Auch ist dem Problem zu begegnen, dass störende Begleitsubstanzen mit extrahiert werden könnten (129).

Es wurden daher diverse Extraktionsmittel unterschiedlicher Zusammensetzung und Lipophilie gegeneinander verglichen, wie sie in Tabelle 20 aufgelistet sind.

Zur Auswahl des Extraktionsmittels wurden je drei Konzentrationen (500, 1000, 2000 ng/ml) je dreimal vermessen und die Mittelwerte der Peakhöhen und Peakflächen verglichen. Bei einer relativen Standardabweichung von über 10 % wurden die Extraktionsmittel verworfen.

Die Extraktionsmittel bestehend aus 99 % MeOH/1 % HCl, 90 % ACN/10 % MeOOH und 90 % ACN/1 % NH₃ wurden aufgrund der Peakhöhen für weitere Untersuchungen ausgewählt. Ein Test auf Linearität der Kalibrierfunktion ergab das valideste Ergebnis für die Mischung aus 99 % Methanol und 1 % 1 N Salzsäure. Zudem war hier im direkten visuellen Vergleich die geringste Verschleppung von Verunreinigungen zu sehen. Auch wenn das Gemisch aus 90 % Acetonitril und 10 % Ameisensäure zwar bezüglich der absoluten Peakhöhen zu favorisieren war, wurde aufgrund der deutlich niedrigeren Standardabweichungen und einer besseren Linearität der Kalibrierfunktion letztlich zugunsten des Gemisches aus 99 % Methanol und 1 % Salzsäure entschieden.

Tabelle 20: Auswahl des Extraktionsmittels

Extraktionsmittel	C [ng/ml]	Norclozapin (Peakhöhe)		Clozapin (Peakhöhe)		Quetiapin (Peakhöhe)	
		\bar{x}	σ	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
99,9 % Methanol	500	0,193	0,100	0,289	0,035	0,588	0,036
	1000	0,355	0,000	0,500	0,202	0,973	0,228
	2000	0,849	0,240	1,018	0,199	2,496	0,064
80 % Methanol, 20 % Ameisensäure (0,1%)	500	0,631	0,053	0,610	0,062	1,147	0,002
	1000	1,240	0,067	1,249	0,128	1,185	0,118
	2000	1,483	0,166	2,024	0,273	2,648	0,532
10 % Acetonitril, 90 % H ₂ O	1000	0,134	0,017	0,310	-	0,402	-
99,9 % Ethanol	500	0,247	0,124	0,339	0,116	0,353	0,220
	1000	0,327	0,078	0,587	0,093	1,151	0,248
	2000	0,730	0,198	1,074	0,157	2,334	0,243
80 % Ethanol, 20 % Essigsäure	500	0,229	-	0,233	0,047	0,490	0,072
	1000	0,447	0,028	0,569	0,054	1,235	0,097
	2000	1,061	0,162	1,332	0,019	2,607	0,096
75 % Acetonitril, 25 % Methanol	500	0,217	0,026	0,291	0,050	0,644	0,084
	1000	0,552	0,049	0,680	0,102	1,155	0,182
	2000	1,450	0,599	1,861	0,228	2,261	0,131
Phosphatpuffer pH 7,4	1000	0,378	-	0,509	-	0,422	-
99 % Methanol,	500	0,871	0,164	1,056	0,246	0,910	0,212

Material und Methoden

1 % Salzsäure (1M)	1000	1,677	0,129	1,784	0,143	1,620	0,115
	2000	4,083	0,274	4,596	0,185	4,120	0,262
75 % Acetonitril, 20 % Methanol, 5 % Ameisensäure (0,1 N)	500	0,705	0,012	0,834	0,031	0,808	0,032
	1000	1,470	0,140	1,642	0,146	1,409	0,092
	2000	2,831	0,083	3,180	0,050	2,996	0,015
75 % Ethylacetat, 20 % Methanol, 5 % Ameisensäure	500	0,318	0,014	0,891	0,128	0,453	0,044
	1000	0,507	0,130	1,148	0,033	0,678	0,023
	2000	1,432	0,175	2,201	0,056	1,691	0,266
90 % Acetonitril, 1 % Methanol 9% H ₂ O	500	1,050	1,287	1,310	0,248	1,338	0,367
	1000	2,367	0,905	3,128	2,094	3,283	0,717
	2000	1,888	0,835	2,422	1,336	2,312	1,192
90 % Acetonitril 10 % Ameisensäure	500	1,520	0,011	1,180	0,016	0,863	0,048
	1000	2,854	0,895	2,782	1,144	2,285	0,853
	2000	4,742	0,648	5,523	0,859	4,578	0,566
90 % Acetonitril 1 % Essigsäure	500	0,628	0,023	0,801	0,049	0,686	0,034
	1000	1,012	0,138	1,452	0,108	1,401	0,089
	2000	2,054	0,447	3,579	0,372	3,489	0,288
90 % Acetonitril 10 % Essigsäure	500	0,410	0,047	0,594	0,047	0,469	0,050
	1000	1,063	0,176	1,535	0,068	1,318	0,138
	2000	2,483	0,309	3,524	0,211	3,200	0,308
90 % Acetonitril 1 % Ammoniak	500	0,845	0,035	0,795	0,055	0,802	0,045
	1000	2,438	0,182	2,144	0,159	2,172	0,157
	2000	4,471	0,372	4,137	0,369	4,282	0,392
90 % Acetonitril, 10 % Dimethyl- Sulfoxid	500	0,420	0,006	0,615	0,035	0,537	0,027
	1000	1,269	0,081	1,797	0,073	1,702	0,081
	2000	2,107	0,176	3,082	0,207	3,067	0,272
90 % Ethylacetat, 9 % Acetonitril, 1 % Ameisensäure	2000	-	-	0,562	0,006	0,339	0,031
Isoamylalkohol	500	0,178	0,036	0,137	0,023	0,126	0,016
	1000	0,345	0,021	0,164	0,043	0,197	0,062
	2000	0,413	0,006	0,404	0,096	0,397	0,038
90 % 3-Methyl-1- Buthanol, 9 % Acetonitril, 1 % Ameisensäure	500	1,621	0,368	0,617	0,185	0,598	0,130
	1000	0,719	0,128	0,790	0,133	0,890	0,098
	2000	1,864	0,209	2,390	0,582	2,467	0,540
99 %Acetonitril, 1 % Ameisensäure	500	0,201	0,123	0,093	0,088	0,169	0,025
	1000	0,353	0,030	0,352	0,077	0,305	0,135
	2000	0,255	0,065	0,471	0,121	0,578	0,120
99 %Methanol, 1 % Ameisensäure	500	1,022	0,078	1,197	0,146	1,638	0,116
	1000	1,867	0,379	1,972	0,290	2,581	0,133
	2000	2,807	0,715	3,106	0,688	3,774	0,785
99 % Acetonitril, 1 % Salzsäure (1M)	500	0,267	0,155	0,114	0,019	0,144	0,016
	1000	0,207	0,071	0,286	0,019	0,280	0,063
	2000	0,272	0,049	0,479	0,094	0,429	0,099

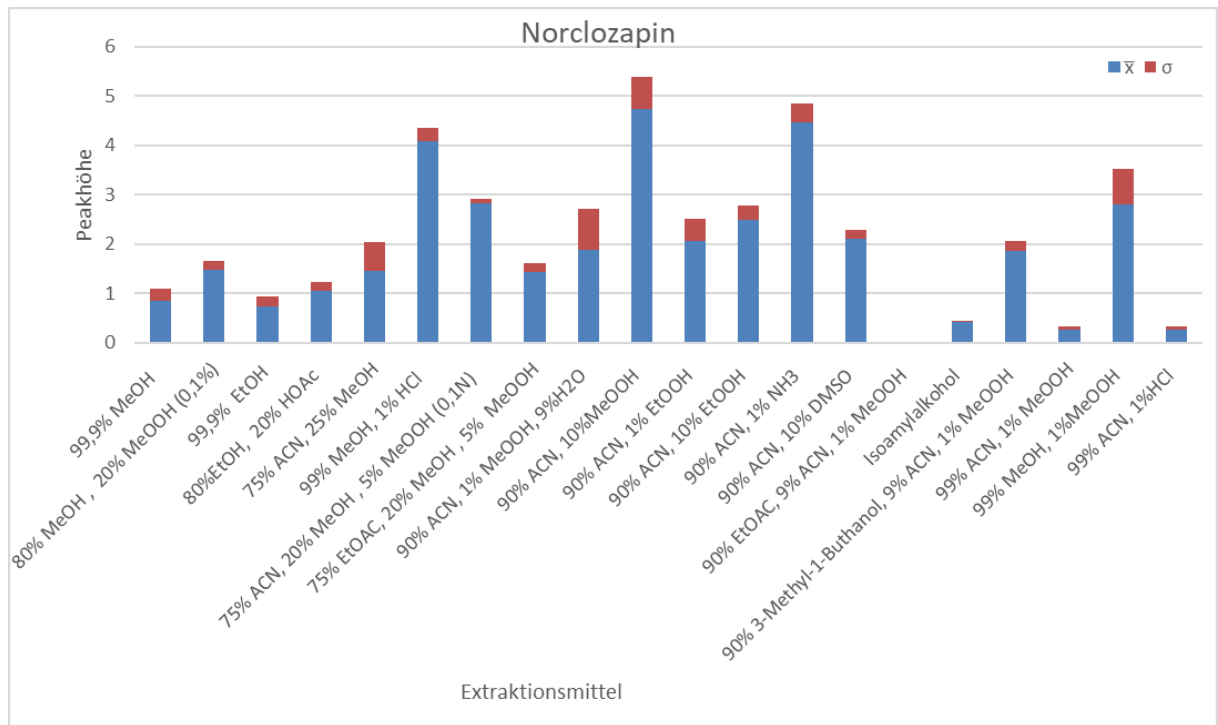


Abbildung 12: Einfluss des Extraktionsmittels auf die Extraktionseffizienz von Noclozapin. Dargestellt sind die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Peakhöhen der Analyten ($n = 3$), wenn diese mit verschiedenen Extraktionsmitteln bestehend aus Methanol (MeOH), Acetonitril (ACN), Ethanol (EtOH) oder Dimethyl-Sulfoxid (DMSO) mit unterschiedlichen Säuren und Basen extrahiert wurden. (Eigene Graphik)

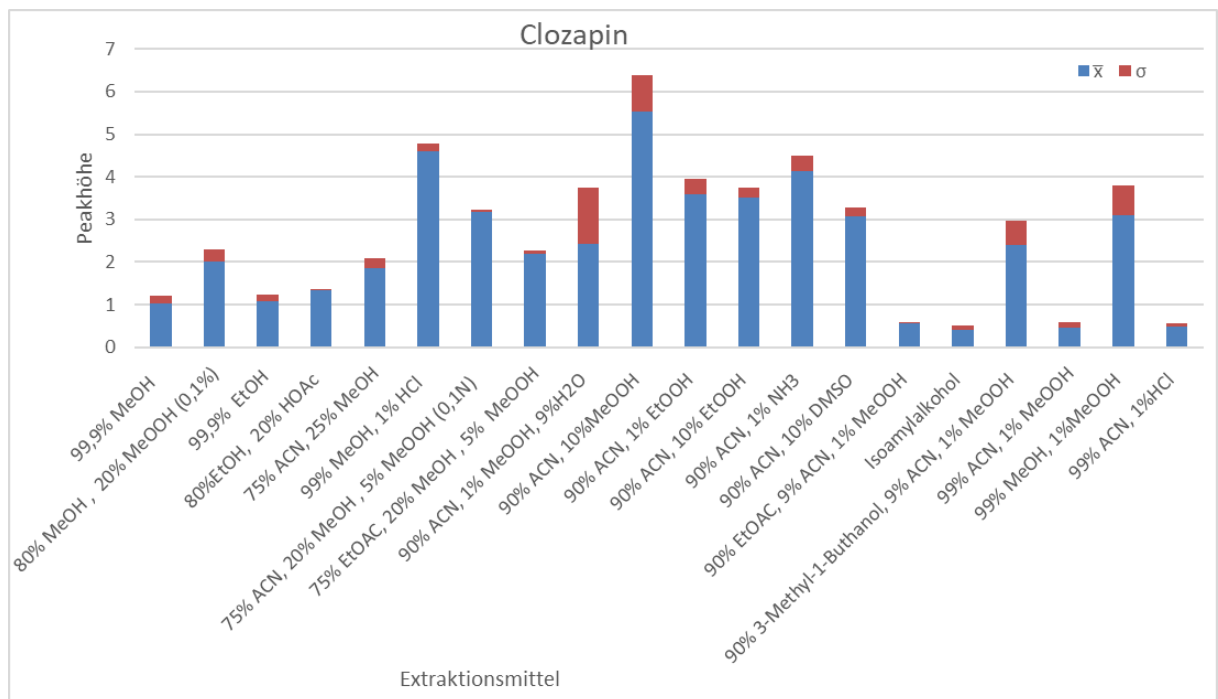


Abbildung 13: Einfluss des Extraktionsmittels auf die Extraktionseffizienz von Clozapin. Dargestellt sind die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Peakhöhen der Analyten ($n = 3$), wenn diese mit verschiedenen Extraktionsmitteln bestehend aus Methanol (MeOH), Acetonitril (ACN), Ethanol (EtOH) oder Dimethyl-Sulfoxid (DMSO) mit unterschiedlichen Säuren und Basen extrahiert wurden. (Eigene Graphik)

Material und Methoden

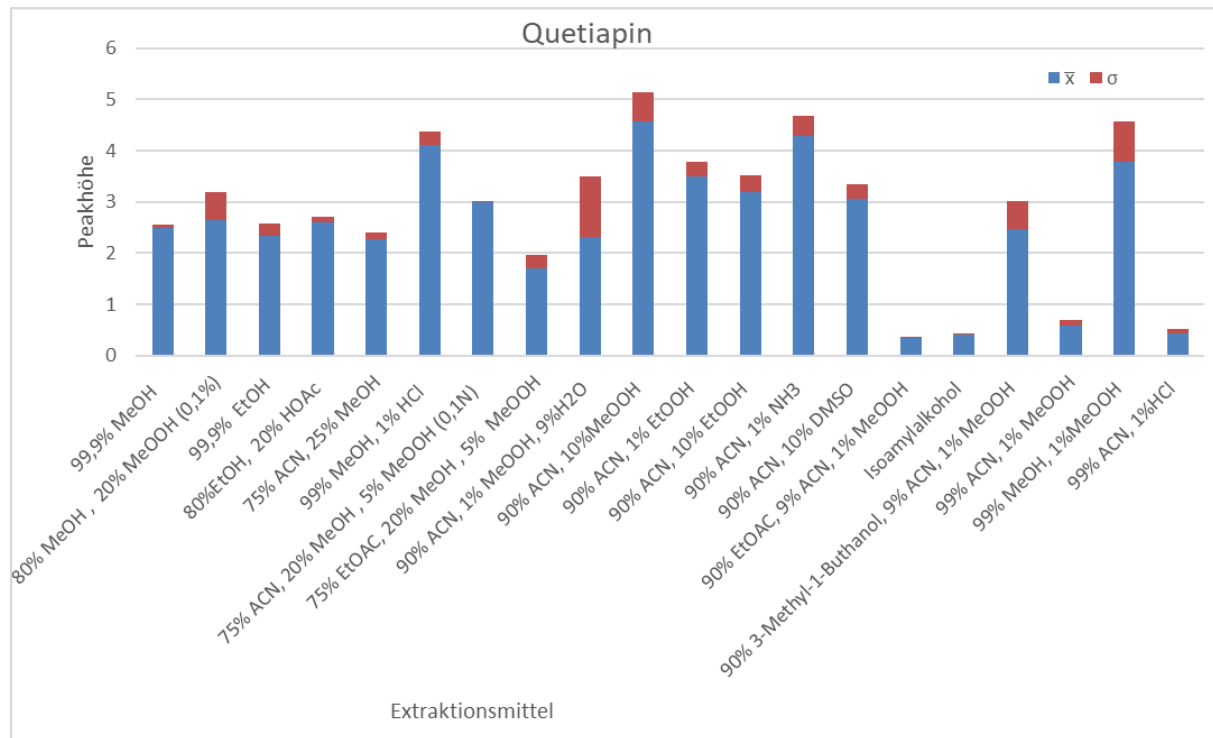


Abbildung 14: Einfluss des Extraktionsmittels auf die Extraktionseffizienz von Quetiapin. Dargestellt sind die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Peakhöhen der Analyten ($n = 3$), wenn diese mit verschiedenen Extraktionsmitteln bestehend aus Methanol (MeOH), Acetonitril (ACN), Ethanol (EtOH) oder Dimethyl-Sulfoxid (DMSO) mit unterschiedlichen Säuren und Basen extrahiert wurden. (Eigene Graphik)

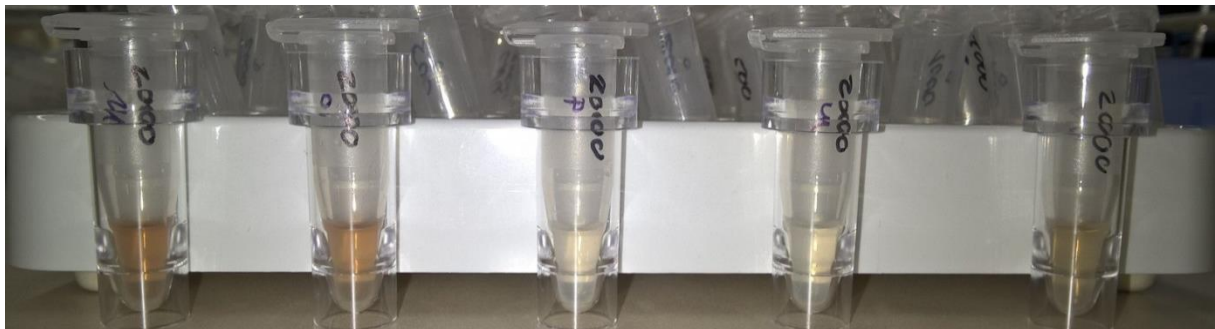


Abbildung 15: Unterschiedliche Färbung der Lösungen nach Extraktion mit unterschiedlichen Lösemittelgemischen. Von links nach rechts: Vial 1= 90 % ACN 9 % H2O 1 % MeOOH, Vial 2= 90 % ACN 10 % MeOOH, Vial 3= 90 % ACN 9 % H2O, 1 % EtOOH, Vial 4= Isoamylalkohol, Vial 5= 90 % 3-Methyl-1-Buthanol, 9 % ACN, 1 % MeOOH.

Im Anschluss an die Ermittlung des am besten geeigneten Extraktionsmittels wurde mit dem ermittelten Favoriten, einer Mischung aus 99 % Acetonitril und 1 % 1 M Salzsäure, eine Validation der gesamten Methode durchgeführt.

9.6 Validation der Methode

Die Validation der Methode wurde gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) durchgeführt (146). In jeder Quantifizierung, bei der die Stoffmenge in ng/ml berechnet wurde, wurde die Konzentration des internen Standards Melperon durch die Auswertungssoftware automatisch gleich eins gesetzt und somit das Verhältnis direkt berücksichtigt.

Nach diesen Richtlinien müssen zur Ermittlung der Genauigkeit mindestens sechs unterschiedliche Standardlösungen innerhalb des erwarteten Messbereiches je sechs Mal analysiert werden. Die gemessenen Konzentrationen für die Analyten Norclozapin, Clozapin und Quetiapin waren jeweils 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 600 und 700 ng/ml.

Die Bestimmungsgrenze (LLOQ) wurde nach der Norm DIN 32645 ermittelt ($k = 3$ und $\alpha = 0,01$).

Zur Überprüfung wurde zusätzlich die eigentlich alternative Bestimmungsvariante II der GTFCh-Richtlinie angewendet. Hierzu werden Bias- und Präzisionsdaten des jeweils niedrigsten in der späteren Routine zu verwendenden Kalibrators verwendet:

Fünf von den Kalibratoren unabhängige Qualitätskontrollproben mit der Konzentration des niedrigsten Kalibrators wurden durch Aufstocken von Leermatrix hergestellt und vermessen. Diese Werte lagen für alle drei Substanzen innerhalb der Bias-Grenzen von $\pm 20\%$ und einer relativen Standardabweichung unter 20% .

Zur Stabilitätsprüfung wurden Vollblutproben der Konzentrationen 500 und 1000 ng/ml gespottet und jeweils unversiegelt, in versiegelten Plastikbeuteln mit Trocknungsmittel bei Raumtemperatur und letzteres zusätzlich bei -20°C nach je einer und nach vier Wochen vermessen ($n = 6$).

Für die Bestimmung der Tages- beziehungsweise Zwischentagespräzision wurden an acht aufeinander folgenden Tagen drei unterschiedliche Konzentrationen, und je Konzentration zwei QC-Proben, vermessen. Die Konzentrationslevel betragen jeweils 200, 350 und 500 ng/ml. Die Präzision wurde als relative Standardabweichung der Messergebnisse zueinander ausgedrückt.

Die Extraktionsausbeuten wurden bestimmt, indem die Signalstärken (Peakhöhen) der jeweiligen Substanz-Peaks von direkt in Lösemittel hergestellten QC-Proben mit den Peaks von QC-Proben, die den vollständigen Extraktionsprozess durchliefen, verglichen wurden. Die Ausbeute wurde je Substanz für je eine hohe (500 ng/ml) und eine niedrige (200 bzw. 350 ng/ml) Konzentration bestimmt.

Material und Methoden

Zur abschließenden Überprüfung der Robustheit der Methode wurde das sogenannte „Wet Packing“, also das Falten und Einpacken der DBS-Karten in noch feuchtem Zustand überprüft. Dabei wurden die Proben direkt nach dem Spotten auf die DBS-Karten zusammengefaltet, ohne Trocknen in Aufbewahrungsbeutel verpackt und am Folgetag extrahiert und analysiert.

Die Stabilität von DBS-Proben bei Lagerbedingungen von -20° C, sowie Einfrier-/Auftaustabilität (je sechs Konzentrationen von 200, 350 und 500 ng/ml wurden je dreimal hintereinander für 22 h eingefroren und für 2 h aufgetaut) wurden ebenfalls überprüft.

C Ergebnisse

1 Demographische Daten des Patientenkollektivs der Studie

Insgesamt wurden nach Anwendung sämtlicher Ausschlusskriterien 392 Patienten zur Analyse der Genetik, sowie zur Korrelation der Serumspiegel und der ermittelten genetischen Polymorphismen mit der Repolarisationsdauer herangezogen. Der Anteil weiblicher Patienten betrug 36,2 %, das mittlere Alter $39,5 \pm 12,7$ Jahre. Die 250 Männer waren im Durchschnitt um 5,6 Jahre jünger ($\bar{x} = 37,5 \pm 12,0$ Jahre) als die 142 Frauen ($\bar{x} = 43,1 \pm 13,0$ Jahre).

Männer haben auch in diesem Kollektiv eine durchschnittlich niedrigere QTc-Zeit ($M = 403.2$, $SD = 17.9$, $n = 250$) als Frauen ($M = 408.1$, $SD = 20.9$, $n = 142$), $t(390) = 2.344$, $p = 0.020$.

2 Einfluss der Genetik auf das individuelle kardiale Risikoprofil der Patienten

Im Folgenden wurde der Einfluss der individuellen Genetik untersucht. Hierzu wurden zunächst die in Tabelle 5 zusammengefassten Einzelpolymorphismen auf einen möglichen Einfluss auf die Repolarisationsdauer hin untersucht, um in einem zweiten Schritt durch Berechnung eines Risikoscores ein individuelles Risikoprofil des einzelnen Patienten zu erstellen. Nachdem auch eine Korrelation mit Serumspiegeln verabreichter Arzneistoffe berechnet wurde, wurde auf eine mögliche Interaktion bzw. einen möglichen additiven Effekt zwischen genetischem Risikoscore und dem entsprechenden Arzneimittel unter Berücksichtigung des Serumspiegels hin untersucht. Maßgeblich für die Berechnungen polygenetischer Zusammenhänge waren hier, wie bereits erwähnt, die Vorbefunde der miteinander vernetzten Arbeitsgruppen um Pfeufer (77), Noseworthy (79), und Newton-Cheh (78) sowie Strauss et al. (148).

2.1 Einzelkorrelationen

In einer ersten Analyse wurden Einzelkorrelationen per Pearson-Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Risikoallels, der selbst per KASP oder iPLEX bestimmten SNPs, und der QTc-Zeit nach den unterschiedlichen Frequenzkorrekturen berechnet. Die QT-Zeit wurde hier als stetige Variable verwendet, die unterschiedlichen Allele flossen als „homozygot A“, „heterozygot“ und „homozygot B“ in die Berechnung ein. Signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind in der Tabelle mit „*“ markiert. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 21 aufgelistet. Einzelpolymorphismen mit signifikantem Zusammenhang mit einem EKG-Parameter sind zusätzlich unterstrichen.

Ergebnisse

Tabelle 21: Pearson-Korrelationen der genetischen Einzelpolymorphismen mit den EKG-Parametern.

QTcG ist die direkt vom Gerät nach Nomogramm ausgegebene QTc-Zeit, QTcB = QTc nach Bazett, QTcF = QTc nach Fridericia, QTcFra = QTc nach Framingham-Nomogramm, QTcH = QTc nach Hodges, QTcHe = QTc nach Hegglin. Signifikant korrelierte Polymorphismen sind zur besseren Erkennbarkeit zusätzlich unterstrichen.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant, c kann nicht berechnet werden, da mindestens eine der Variablen konstant ist.

		RR	QT	QTcG	QTcB	QTcF	QTcFra	QTcH	QTcHe
rs1396515	R	0,051	-0,092	0,069	-0,015	-0,059	-0,054	-0,078	-0,023
	P	0,317	0,072	0,179	0,775	0,254	0,291	0,129	0,661
	N	381	381	377	381	381	381	381	381
rs2072413	R	-0,003	0,028	0,048	0,044	0,05	0,054	0,041	0,05
	P	0,952	0,581	0,346	0,385	0,33	0,291	0,417	0,323
	N	388	388	384	388	388	388	388	388
rs7122937	R	0,044	-0,005	-0,04	0,07	0,051	0,05	0,052	0,069
	P	0,393	0,919	0,437	0,17	0,32	0,328	0,303	0,172
	N	387	387	383	387	387	387	387	387
rs7539120	R	0,011	0,039	0,021	0,073	0,076	0,07	0,079	0,071
	P	0,828	0,443	0,676	0,153	0,138	0,171	0,122	0,166
	N	385	385	381	385	385	385	385	385
<u>rs10919070</u>	R	0,069	0,051	-0,06	0,184**	0,168**	0,167**	0,181**	0,192**
	P	0,174	0,317	0,245	0	0,001	0,001	0	0
	N	386	386	382	386	386	386	386	386
rs11153730	R	0,045	0,001	-0,064	0,096	0,075	0,072	0,065	0,092
	P	0,377	0,978	0,214	0,059	0,141	0,156	0,201	0,071
	N	386	386	382	386	386	386	386	386
rs12997023	R	0,008	0,02	-0,025	0,062	0,06	0,064	0,043	0,067
	P	0,875	0,698	0,622	0,225	0,242	0,208	0,397	0,191
	N	387	387	383	387	387	387	387	387
rs1805126	R	-0,031	-0,008	-0,034	-0,061	-0,051	-0,052	-0,057	-0,065
	P	0,546	0,873	0,52	0,244	0,331	0,321	0,272	0,212
	N	372	372	368	372	372	372	372	372
<u>rs12567209</u>	R	0,008	0,023	0,120*	0,042	0,043	0,036	0,049	0,037
	P	0,873	0,648	0,019	0,407	0,395	0,484	0,334	0,467
	N	385	385	381	385	385	385	385	385
rs10458561	R	-0,036	0,049	0,032	0,005	0,03	0,028	0,029	0,007
	P	0,501	0,363	0,557	0,927	0,57	0,607	0,587	0,894
	N	349	349	345	349	349	349	349	349
<u>rs1036145</u>	R	-0,035	0,043	0,111*	-0,006	0,018	0,014	0,022	-0,005
	P	0,511	0,409	0,035	0,908	0,734	0,793	0,675	0,92
	N	364	364	360	364	364	364	364	364
<u>rs11129795</u>	R	-0,126*	0,064	-0,038	-0,131*	-0,066	-0,062	-0,074	-0,122*
	P	0,014	0,217	0,468	0,01	0,2	0,232	0,148	0,018

Ergebnisse

	N	379	379	375	379	379	379	379	379
rs12029454	R	-0,023	0,068	-0,02	0,054	0,078	0,076	0,079	0,06
	P	0,666	0,199	0,7	0,303	0,14	0,147	0,134	0,252
	N	363	363	359	363	363	363	363	363
rs12053903	R	-0,095	0,053	0,022	-0,08	-0,032	-0,026	-0,046	-0,071
	P	0,071	0,31	0,673	0,126	0,549	0,626	0,378	0,179
	N	363	363	359	363	363	363	363	363
rs12143842	R	-0,046	0,141**	-0,024	0,123*	0,170**	0,171**	0,164**	0,138**
	P	0,393	0,008	0,652	0,021	0,001	0,001	0,002	0,009
	N	350	350	346	350	350	350	350	350
rs12210810	R	0,006	-0,006	-0,017	-0,001	-0,005	-0,01	-0,001	-0,007
	P	0,915	0,918	0,745	0,981	0,93	0,854	0,986	0,89
	N	355	355	351	355	355	355	355	355
rs12742393	R	-0,067	0,037	0,021	-0,046	-0,012	-0,006	-0,036	-0,04
	P	0,229	0,505	0,714	0,411	0,827	0,917	0,518	0,472
	N	322	322	318	322	322	322	322	322
rs1805128	R	0	-0,003	-0,022	-0,001	-0,002	0,001	-0,005	0,001
	P	1	0,95	0,674	0,98	0,965	0,986	0,918	0,983
	N	364	364	360	364	364	364	364	364
rs2419549	R	-0,246	0,243	0,148	-0,049	0,099	0,109	0,09	-0,01
	P	0,068	0,071	0,282	0,718	0,466	0,423	0,507	0,941
	N	56	56	55	56	56	56	56	56
rs2494732	R	-0,095	0,055	-0,077	-0,087	-0,035	-0,03	-0,045	-0,079
	P	0,082	0,31	0,161	0,112	0,521	0,577	0,409	0,148
	N	339	339	335	339	339	339	339	339
rs2514218	R	-0,037	0,054	-0,034	0,031	0,055	0,055	0,037	0,033
	P	0,507	0,331	0,545	0,577	0,326	0,321	0,507	0,551
	N	326	326	322	326	326	326	326	326
rs2968863	R	0,002	-0,02	-0,044	-0,043	-0,046	-0,054	-0,031	-0,052
	P	0,976	0,697	0,405	0,411	0,383	0,305	0,553	0,321
	N	364	364	360	364	364	364	364	364
rs37062	R	0,025	0,066	0,147	0,08	0,089	0,063	0,132	0,065
	P	0,866	0,661	0,331	0,593	0,551	0,674	0,378	0,664
	N	47	47	46	47	47	47	47	47
rs3782206	R	0,071	-0,053	0,094	0,04	0	-0,01	0,015	0,027
	P	0,185	0,325	0,081	0,455	0,997	0,853	0,779	0,616
	N	347	347	343	347	347	347	347	347
rs3803300	R	0,01	-0,016	-0,028	0,004	-0,005	0	-0,013	0,005
	P	0,853	0,754	0,594	0,945	0,925	0,996	0,803	0,916
	N	372	372	368	372	372	372	372	372
rs3815459	R	-0,039	0,062	0,065	0,006	0,038	0,038	0,047	0,015
	P	0,465	0,24	0,226	0,905	0,48	0,472	0,373	0,771

Ergebnisse

	N	357	357	353	357	357	357	357	357
<u>rs4657139</u>	R	0,013	0,103*	0,037	0,174**	0,189**	0,185**	0,186**	0,181**
	P	0,808	0,046	0,474	0,001	0	0	0	0
	N	374	374	370	374	374	374	374	374
rs7142881	R	0,01	-0,014	0,073	-0,014	-0,019	-0,018	-0,008	-0,013
	P	0,85	0,799	0,171	0,79	0,723	0,741	0,883	0,811
	N	354	354	350	354	354	354	354	354
rs7188697	R	0,106	-0,122	-0,096	-0,039	-0,102	-0,103	-0,074	-0,049
	P	0,367	0,301	0,419	0,744	0,388	0,381	0,53	0,679
	N	74	74	73	74	74	74	74	74
rs757092	R	-0,031	0,013	-0,058	-0,022	-0,008	-0,004	-0,023	-0,018
	P	0,565	0,805	0,282	0,685	0,878	0,941	0,671	0,735
	N	345	345	342	345	345	345	345	345
rs1006737	R	-0,057	0,009	-0,052	-0,085	-0,059	-0,056	-0,064	-0,081
	P	0,274	0,863	0,319	0,103	0,253	0,283	0,216	0,121
	N	371	371	367	371	371	371	371	371
rs10494366	R	-0,049	0,054	-0,038	0,023	0,049	0,058	0,021	0,033
	P	0,357	0,301	0,474	0,662	0,35	0,27	0,688	0,53
	N	362	362	358	362	362	362	362	362
<u>rs10918594</u>	R	-0,007	0,08	0,032	0,103*	0,121*	0,117*	0,119*	0,107*
	P	0,898	0,123	0,535	0,048	0,02	0,024	0,022	0,039
	N	372	372	368	372	372	372	372	372
rs11756438	R	-0,003	0,035	-0,063	0,068	0,072	0,073	0,051	0,068
	P	0,952	0,508	0,232	0,197	0,168	0,163	0,333	0,192
	N	366	366	362	366	366	366	366	366
rs11970286	R	0,038	-0,026	-0,077	0,047	0,023	0,023	0,013	0,042
	P	0,474	0,631	0,151	0,382	0,664	0,673	0,813	0,431
	N	353	353	349	353	353	353	353	353
rs12296050	R	0,015	0,023	-0,042	0,061	0,059	0,059	0,059	0,064
	P	0,77	0,655	0,425	0,247	0,263	0,262	0,259	0,224
	N	365	365	362	365	365	365	365	365
<u>rs12576239</u>	R	-0,053	0,1	-0,026	0,065	0,104*	0,106*	0,086	0,075
	P	0,305	0,053	0,624	0,209	0,045	0,04	0,094	0,149
	N	376	376	372	376	376	376	376	376
<u>rs12720441</u>	R	0,123*	-0,04	-0,012	0,140*	0,084	0,071	0,110*	0,127*
	P	0,026	0,475	0,832	0,011	0,128	0,199	0,047	0,022
	N	328	328	324	328	328	328	328	328
rs1415262	R	-0,038	0,033	0,014	-0,01	0,01	0,004	0	-0,016
	P	0,473	0,531	0,791	0,846	0,857	0,934	0,993	0,769
	N	353	353	349	353	353	353	353	353
<u>rs16857031</u>	R	-0,048	-0,036	0,017	-0,136**	-0,124*	-0,125*	-0,125*	-0,143**
	P	0,361	0,494	0,75	0,01	0,019	0,018	0,018	0,007

Ergebnisse

	N	359	359	356	359	359	359	359	359
rs16895513	R	-0,057	0,008	-0,049	-0,077	-0,054	-0,047	-0,067	-0,071
	P	0,277	0,879	0,352	0,141	0,306	0,376	0,2	0,175
	N	365	365	361	365	365	365	365	365
rs1805123	R	-0,053	0,039	-0,042	-0,04	-0,011	-0,014	-0,011	-0,041
	P	0,31	0,457	0,42	0,439	0,838	0,788	0,828	0,429
	N	368	368	364	368	368	368	368	368
<u>rs1805124</u>	R	-0,102*	0,118*	0,052	0,014	0,076	0,084	0,048	0,028
	P	0,047	0,021	0,316	0,789	0,139	0,104	0,353	0,588
	N	378	378	374	378	378	378	378	378
rs1805127	R	-0,032	0	0,021	-0,043	-0,032	-0,031	-0,045	-0,044
	P	0,542	0,995	0,686	0,406	0,533	0,55	0,385	0,397
	N	371	371	367	371	371	371	371	371
rs2007044	R	-0,008	-0,028	-0,075	-0,051	-0,053	-0,049	-0,056	-0,05
	P	0,875	0,59	0,146	0,321	0,302	0,347	0,277	0,335
	N	376	376	372	376	376	376	376	376
rs2074238	R	0,04	-0,001	-0,007	0,098	0,076	0,077	0,054	0,095
	P	0,438	0,985	0,896	0,054	0,136	0,134	0,295	0,063
	N	384	384	380	384	384	384	384	384
rs2968864	R	-0,068	0,046	-0,044	-0,049	-0,013	-0,016	-0,02	-0,049
	P	0,201	0,38	0,412	0,354	0,808	0,758	0,706	0,349
	N	360	360	357	360	360	360	360	360
rs3807375	R	0,02	0,008	0,02	0,035	0,03	0,029	0,04	0,037
	P	0,701	0,883	0,701	0,504	0,566	0,576	0,441	0,481
	N	369	369	365	369	369	369	369	369
rs3924426	R	-0,034	0,06	0,021	0,038	0,062	0,063	0,05	0,043
	P	0,518	0,25	0,694	0,473	0,241	0,234	0,344	0,416
	N	364	364	360	364	364	364	364	364
rs4657178	R	-0,015	0,006	-0,041	-0,016	-0,01	-0,013	-0,012	-0,02
	P	0,77	0,911	0,436	0,755	0,855	0,808	0,819	0,708
	N	366	366	362	366	366	366	366	366
rs4725982	R	0,038	-0,016	0,071	0,022	0,006	0	0,027	0,017
	P	0,484	0,767	0,193	0,688	0,906	0,998	0,616	0,749
	N	342	342	339	342	342	342	342	342
rs4799915	R	0,011	-0,02	-0,013	-0,033	-0,039	-0,049	-0,016	-0,043
	P	0,832	0,705	0,803	0,525	0,459	0,35	0,76	0,408
	N	368	368	364	368	368	368	368	368
rs4926242	R	-0,015	-0,034	-0,045	-0,081	-0,08	-0,076	-0,075	-0,078
	P	0,775	0,52	0,394	0,121	0,123	0,146	0,151	0,133
<u>rs4959235</u>	R	-0,08	0,02	-0,012	-0,107*	-0,072	-0,069	-0,081	-0,105*
	P	0,128	0,71	0,819	0,042	0,174	0,19	0,126	0,048
	N	359	359	355	359	359	359	359	359

Ergebnisse

rs6468544	R	-0,062	0,03	-0,044	-0,051	-0,022	-0,012	-0,039	-0,041
	P	0,239	0,572	0,411	0,329	0,678	0,822	0,461	0,441
	N	362	362	358	362	362	362	362	362
rs727957	R	0,008	-0,003	-0,025	0,02	0,015	0,021	0,006	0,026
	P	0,881	0,956	0,637	0,701	0,774	0,682	0,905	0,615
	N	369	369	365	369	369	369	369	369
rs7295250	R	-0,059	0,019	0,047	-0,08	-0,051	-0,048	-0,051	-0,076
	P	0,289	0,727	0,4	0,149	0,361	0,385	0,354	0,169
	N	328	328	324	328	328	328	328	328
rs8049607	R	-0,066	0,071	-0,081	0,003	0,043	0,059	0,023	0,024
	P	0,214	0,178	0,128	0,95	0,416	0,267	0,671	0,653
	N	358	358	354	358	358	358	358	358
rs846111	R	0,087	-0,041	0,045	0,083	0,041	0,042	0,055	0,083
	P	0,099	0,438	0,394	0,116	0,438	0,43	0,298	0,116
	N	360	360	356	360	360	360	360	360
<u>rs993648</u>	R	0,148*	-0,147*	-0,046	0,047	-0,046	-0,051	-0,025	0,031
	P	0,011	0,012	0,435	0,427	0,44	0,39	0,667	0,598
	N	290	290	286	290	290	290	290	290

2.2 Genetische Risiko-Scores

Es wurden aus den gewonnenen Daten mehrere Risiko-Scores gebildet. Diese Scores richteten sich in Ihrer Erstellung an die Methodik der Metaanalysen der beiden großen Studienkonsortien QTSCD (77) und QTGEN (78). Sämtliche in diesen Kollektiven positiv korrelierten Polymorphismen wurden genotypisiert. Leider waren nicht alle Genotypisierungen vollständig auswertbar, für eine weitergehende Verwendung wurde eine Call-Rate von mindestens 80% angesetzt. Folgende Polymorphismen wurden zwar analysiert, jedoch aufgrund fehlgeschlagener Genotypisierungen nicht zur Korrelationsberechnung herangezogen: rs1052536 (LIG3), rs41279104 (NOS1), rs499776 (NOS1AP), rs7372251 (SCN5A), rs2290639 (HOMER1), rs3800779 (KCNH2), rs4933824 (NGR3), rs74315445 (KCNE1), rs945713 (NOS1AP), rs993650 (NOS1AP)

Die Berechnung des Scores erfolgte analog der Beschreibung im Methodenteil unter B 7 durch Aufsummieren der Risikoallele, multipliziert mit dem jeweiligen Faktor für die Effektstärke.

2.2.1 Vergleich der polygenen Risikoscores

Die gebildeten Scores wurden durch die Berechnung von Pearsons R mit der Repolarisationsdauer korreliert. Die Ergebnisse bezüglich der Scores von Pfeufer et al. (77) ($R = 0,124$, $p = 0,014$; $N = 392$) sowie von Noseworthy et al. (79) ($R = 0,169$; $p = 0,001$; $N = 392$) sowie Strauss et al. (148) ($R = 0,199$; $p = 0,000$; $N = 392$) konnten anhand des eigenen Samples reproduziert werden, wohingegen der Score von Newton-Cheh et al. kein signifikantes Ergebnis zeigte ($R = 0,029$; $p = 0,568$; $N = 392$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 tabellarisch aufgelistet.

Tabelle 22: Korrelation der Risikoscores mit der Repolarisationszeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia bei $N = 392$

Korrelationen				
			QTc (Bazett)	QTc (Fridericia)
Newton-Cheh et al.	Korrelation nach Pearson		-0,024	0,029
	p		0,642	0,568
Pfeufer et al.	Korrelation nach Pearson		,113*	,124*
	p		0,025	0,014
Noseworthy et al.	Korrelation nach Pearson		,130*	,169**
	p		0,010	0,001
Strauss et al.	Korrelation nach Pearson		,191**	,199**
	p		0,000	0,000
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.				
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.				

Ergebnisse

In den folgenden Berechnungen wird ausschließlich der am weitesten entwickelte Score nach Strauss et al. (148) verwendet.

2.2.2 Lineare Regressionen

Bei Durchführung der linearen Regression wurde auch auf einen möglichen Zusammenhang der QTc-Zeit mit dem Alter der Patienten, dem Geschlecht sowie der Anzahl an potentiell die QTc-Zeit verlängernden Medikamenten (80) überprüft.

Ein Zusammenhang zwischen dem genetischen Risikoscore und der QTc-Zeit nach Bazett ($F(1,390) = 16.115$; $p < .001$) sowie Fridericia ($F(1,390) = 16.115$; $p < .001$) ist belegbar. Dabei erhöht sich die QTc bei 3,4 % Varianzaufklärung pro Risikopunkt um .613 ms (Bazett) beziehungsweise bei 3,7 % Varianzaufklärung um 0,531 ms (Fridericia). Dies stellt nach Cohen einen mittelstarken Effekt dar (Bazett .187, Fridericia .196)

Ein zusätzlicher Effekt ergibt sich durch die Hinzunahme des Alters in das Rechenmodell, wodurch sich die Varianzaufklärung auf 9,4 % (Bazett; $F(2,389) = 21.349$; $p < .001$) (Cohen: Score .679 Alter .457) respektive 11,5 % (Fridericia; $F(2,389) = 26.290$; $p < .001$), was einem starken Effekt nach Cohen entspricht (Fridericia .36, Bazett .322)

Die weiteren Faktoren Geschlecht und Komedikation haben keinen zusätzlichen Einfluss (Fridericia Anzahl QTc-verlängernder Medikamente: $F(4,335) = 12.163$; $p = .601$) Geschlecht: $F(4,335) = 12.163$; $p = .750$).

2.2.3 Varianzanalyse

Für eine eingehendere Analyse des Scores wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt (ANOVA). Da die Varianzanalyse dazu dient, Gruppenvergleiche durchzuführen, wurde eine Einteilung der Scores in drei, bei ausreichender Samplegröße auch in fünf gleich große Gruppen (Quintile) vorgenommen. Zusätzlich wurde eine Unterteilung nach den therapeutischen Bereichen der Serumspiegel vorgenommen, so dass je eine Gruppe für Spiegel unterhalb, innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereiches erstellt wurde.

Nach gängigen Richtlinien (204) ist eine ANOVA immer dann valide durchführbar, wenn jede Gruppe mindestens $N = 9$ umfasst. Damit ergibt sich, dass eine Gruppeneinteilung in Quintile, wie sie in den zugrundeliegenden Studien angewendet wurde, auch hier durchführbar ist (63, 77-79). Die Mindestanzahl an Probanden für diese Einteilung wäre 5 (für Quintile) $\cdot 3$ (für die Anzahl der Allele) $\cdot 9$ (Mindestanzahl an Patienten pro Gruppe) = 135 Patienten. Diese Forderung ist mit der Gesamtzahl von 392 Patienten erfüllt.

Die Unterschiede der einzelnen Quintile sind signifikant, bei Anwendung der Frequenzkorrektur nach Bazett ($F(4,387) = 3.965$; $p = .004$; partielles $\eta^2 = .039$) bei 2,9 % erklärter Varianz; ebenso wie bei Frequenzkorrektur nach Fridericia ($F(4,387) = 4.723$, $p = .001$, partielles $\eta^2 = .047$) mit 3,9 % aufgeklärter Varianz.

Ein Post-Hoc-Test nach Tukey ergab für Bazetts Frequenzkorrektur eine Differenz zwischen der ersten und der fünften Quintile von $11,852 \pm 3,632$ ms, mit Anwendung der Frequenzkorrektur nach Fridericia $10,93 \pm 3,01$ ms

Diese Ergebnisse sind grafisch in Abbildung 16A (Bazett) und Abbildung 16B (Fridericia) dargestellt.

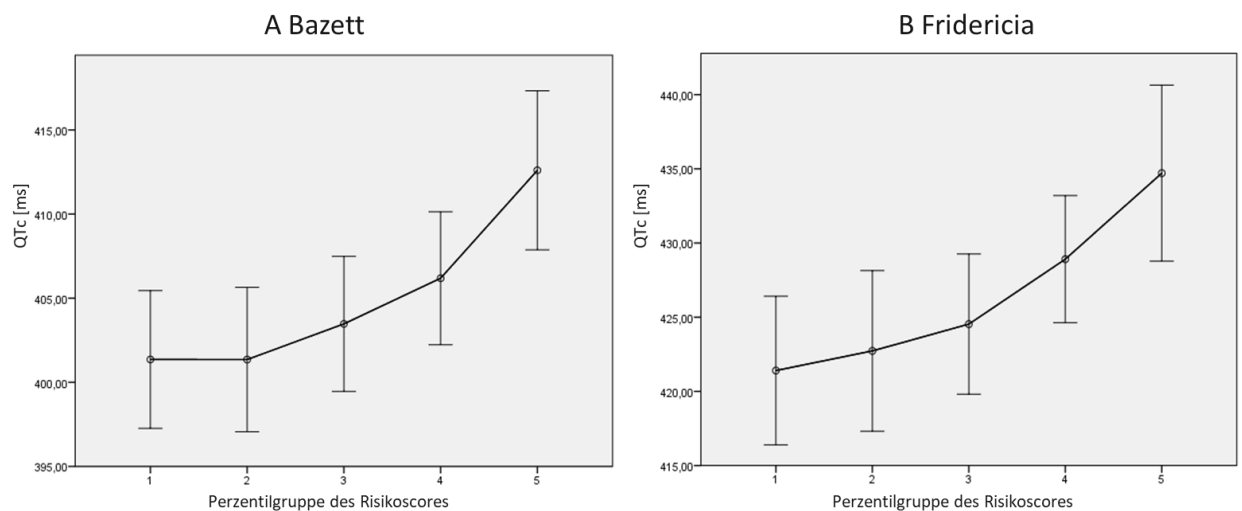


Abbildung 16 A und B: Auftragung der Perzentilgruppen (Quintile) des Risikoscores gegen die QTc-Zeit in der Korrektur nach Bazett (A) und Fridericia (B). Die Fehlerbalken markieren das Vertrauensintervall für 95% der Werte.

Die Scores nach Newton-Cheh sowie Pfeufer führten in der Varianzanalyse zu keinen signifikanten Ergebnissen.

3 Die Korrelationen der QTc-Zeit mit Serumspiegeln

Zur Berechnung der Korrelation zwischen dem jeweiligen Medikamenten-Serumspiegel wurden aus dem Gesamtsample Subgruppen gebildet. Innerhalb der Subgruppen wurde jeweils nur der erste ermittelte Wert nach Studieneinschluss zur Berechnung herangezogen. Für jedes Medikament wurde eine lineare Regression mit Hilfe Pearsons R gerechnet, um die Korrelation des Serumspiegels mit der QTc-Zeit zu ermitteln.

Bei einem positiven Befund wurde weiterhin die Effektstärke mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) überprüft. Dazu wurden, in Abhängigkeit von der Samplegröße des jeweiligen Medikamentes, Perzentile gebildet sowie zur weiteren Überprüfung eine Eingruppierung in Spiegel unterhalb, innerhalb und oberhalb des therapeutischen Referenzbereiches vorgenommen. Für Medikamente, deren Metabolite mitbestimmt wurden, wurde dieses Gesamtvorgehen sowohl für Muttersubstanz, als auch Metabolit und die Summe

Ergebnisse

aus Muttersubstanz und Metabolit durchgeführt. Im zweiten Schritt wurde dann mit Hilfe des Post-Hoc-Tests nach Tukey die Effektstärke (der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit) in Millisekunden abgeschätzt.

Grundsätzliche Anforderung war eine Gruppengröße von mindestens 18 Patienten für die Korrelation zwischen Serumspiegel und Repolarisationsdauer.

Die Medikamenten-Subgruppen Amisulprid (N = 16), Citalopram (N = 9), Maprotilin (N = 10), Melperon (N = 4), Imipramin (N = 2), Sertralin (N = 7) und Ziprasidon (N = 15) wurden damit nicht zur Varianzanalyse herangezogen. Für andere häufig verabreichte Arzneistoffe wie Fluoxetin, Fluvoxamin, Duloxetin, Reboxetin, Pipamperon lagen im Studienkollektiv keine Daten vor. Ebenso war keine Spiegelanforderung des Medikamentes Paliperidon (Xeplion) im Sample vorhanden, welches mit 9-Hydroxy-Risperidon den aktiven Metaboliten des Risperidon darstellt. Dieser wird bei der Spiegelbestimmung von Risperidon grundsätzlich mit ausgewertet, die aktive Fraktion bildet die Summe der beiden Substanzen, die pharmakologisch ähnlich zu bewerten sind (26). Die Ergebnisse der Pearson-Korrelationsanalyse zwischen den Serumspiegeln und den QTc-Zeiten nach Bazett und Fridericia sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Korrelation der Serumspiegel mit der Repolarisationsdauer. *signifikantes Ergebnis (P<0,05), **hochsignifikantes Ergebnis (p<0,01)

Medikament	N	RR	QTc Bazett	QTc Fridericia
Amitriptylin Dosis	96	-0,109	-0,168	-0,130
Amitriptylin Muttersubstanz Serumspiegel	106	0,067	0,127	0,109
Nortriptylin Serumspiegel	106	0,171	,298**	,233*
Nortriptylin Dosis	10	0,589	0,042	-0,223
Summenspiegel Amitriptylin+Nortriptylin	106	0,141	0,251**	0,202*
Clomipramin Dosis	48	0,143	0,243	0,182
Clomipramin Serumspiegel	48	0,194	0,630**	0,586**
Norclomipramin Serumspiegel	48	-0,051	0,491**	0,568**
Summenspiegel Clomipramin + Norclomipramin	48	0,067	0,652**	0,680**
Doxepin Dosis	53	0,003	0,046	0,049
Doxepin Serumspiegel	53	0,022	0,070	0,066
Summenspiegel Doxepin	53	0,029	0,064	0,053

Mirtazapin Dosis	45	-0,002	-0,024	-0,031
Mirtazapin Serumspiegel	45	0,322*	0,297*	0,134
Venlafaxin Dosis	50	0,340*	0,125	-0,103
Venlafaxin Serumspiegel	50	0,227	-0,082	-0,239
ODM-Venlafaxin Serumspiegel	50	0,192	-0,047	-0,166
Aripiprazol Dosis	56	-0,075	0,117	0,224
Aripiprazol Serumspiegel	56	0,179	0,198	0,129
Clozapin Dosis	127	0,120	0,104	0,056
Clozapin Serumspiegel	127	0,361**	0,173	0,028
Norclozapin Serumspiegel	127	0,318**	0,197*	0,077
Haloperidol Dosis	41	-0,066	0,065	0,104
Haloperidol Serumspiegel	41	-0,034	,456**	0,495**
Olanzapin Dosis	37	-0,109	0,079	0,171
Olanzapin Serumspiegel	37	0,097	-0,092	-0,176
Perazin Dosis	47	0,089	-0,013	-0,067
Perazin Serumspiegel	47	0,148	0,120	0,041
Quetiapin Dosis	119	0,275**	0,175	0,014
Quetiapin Serumspiegel	119	0,165	0,070	-0,023
Risperidon Dosis	106	0,036	-0,035	-0,074
Risperidon Serumspiegel	106	0,046	0,091	0,084
9OH-Risperidon Serumspiegel	106	0,087	-0,012	-0,086
Summenspiegel Risperidon	106	0,098	0,022	-0,048

Die Beobachtung, dass die Spiegel der Trizyklika Amitriptylin und Clomipramin, sowie des Antidepressivums Mirtazapin und der Antipsychotika Clozapin (auch Norclozapin) sowie Haloperidol in einem positiven Zusammenhang mit der QTc-Zeit stehen, deckt sich mit der Grundannahme, dass höhere Spiegel eine verlängerte Repolarisationsdauer bedingen. Bemerkenswert ist, dass diese Zusammenhänge tatsächlich nur mit dem Spiegel, nicht mit der Dosis herzustellen sind. Dem entgegen stehen die Befunde für Venlafaxin und Quetiapin. Hier ist eine Dosisabhängigkeit ersichtlich, aber kein signifikanter Zusammenhang mit dem Blutspiegel. Die positiven Befunde werden im Folgenden genauer erläutert.

Ergebnisse

3.1 Genauere Erläuterung der positiven Befunde

Zur Bestimmung der jeweiligen Effektstärke eines höheren Spiegels wurden die Subgruppen der jeweiligen Medikamente analog der Berechnung der linearen Korrelationen isoliert betrachtet.

Der genaueren Betrachtung wurden die Arzneistoffe unterzogen, die in der Berechnung der Pearson-Korrelationen mit der QTc-Zeit einen positiven Befund ergaben. Daher wurden die Arzneistoffe Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin, Haloperidol und Mirtazapin als Subgruppen genauer untersucht. Es wurden lineare Regressionen sowie univariate Varianzanalysen durchgeführt.

Zur Durchführung einer Varianzanalyse wurden die jeweiligen Subsamples nach der Höhe des Serumspiegels in gleich große Perzentile gruppiert. Standardmäßig wurde ein Mediansplit durchgeführt, bei hinreichender Gruppengröße wurden zusätzlich eine Einteilung in Terzile und eine Einteilung in die Gruppen „unterhalb des therapeutischen Bereiches“, „im therapeutischen Bereich“ sowie „oberhalb des therapeutischen Bereiches“ berechnet. Im Zusammenhang mit der jeweiligen Varianzanalyse wurde Post-Hoc-Testung nach Tukey (205) durchgeführt, um die Effektstärke zu bemessen. Voraussetzung für die Durchführung einer Varianzanalyse ist Homoskedastizität, überprüfbar durch den Test nach Levene.

3.1.1 Amitriptylin

Die Subgruppe der mit Amitriptylin behandelten Patienten umfasste 106 Probanden mit einem mittleren Alter von $42,0 \pm 12,0$ Jahren und einem Frauenanteil von 31,0 %.

Die therapeutisch relevanten (26) Serumspiegel von Nortriptylin ($F(1,104) = 5.986$; $p = .016$, $R = .233$), sowie der Summenspiegel aus Amitriptylin und Nortriptylin ($F(1,104) = 4.408$, $p = .038$, $R = .202$), üben einen Einfluss auf die QTc-Zeit aus, nicht aber die Muttersubstanz Amitriptylin ($F(1,104) = 1.259$, $p = .264$) oder die verabreichte Dosis ($F(1,94) = 1.627$, $p = .205$).

4,5 % (Nortriptylin) bzw. 3,1 % (Summenspiegel) der Streuung werden durch den jeweiligen Spiegel erklärt (korrigiertes R^2), was nach Cohen einem mittelstarken Effekt entspricht.

Die Abbildung 17 A bis C zeigt grafisch die linearen Zusammenhänge der Serumspiegel mit der QTc-Zeit. Zum Vergleich ist neben der Regression mit Frequenzkorrektur nach Fridericia auch eine Regression nach Bazetts Korrektur eingezeichnet.

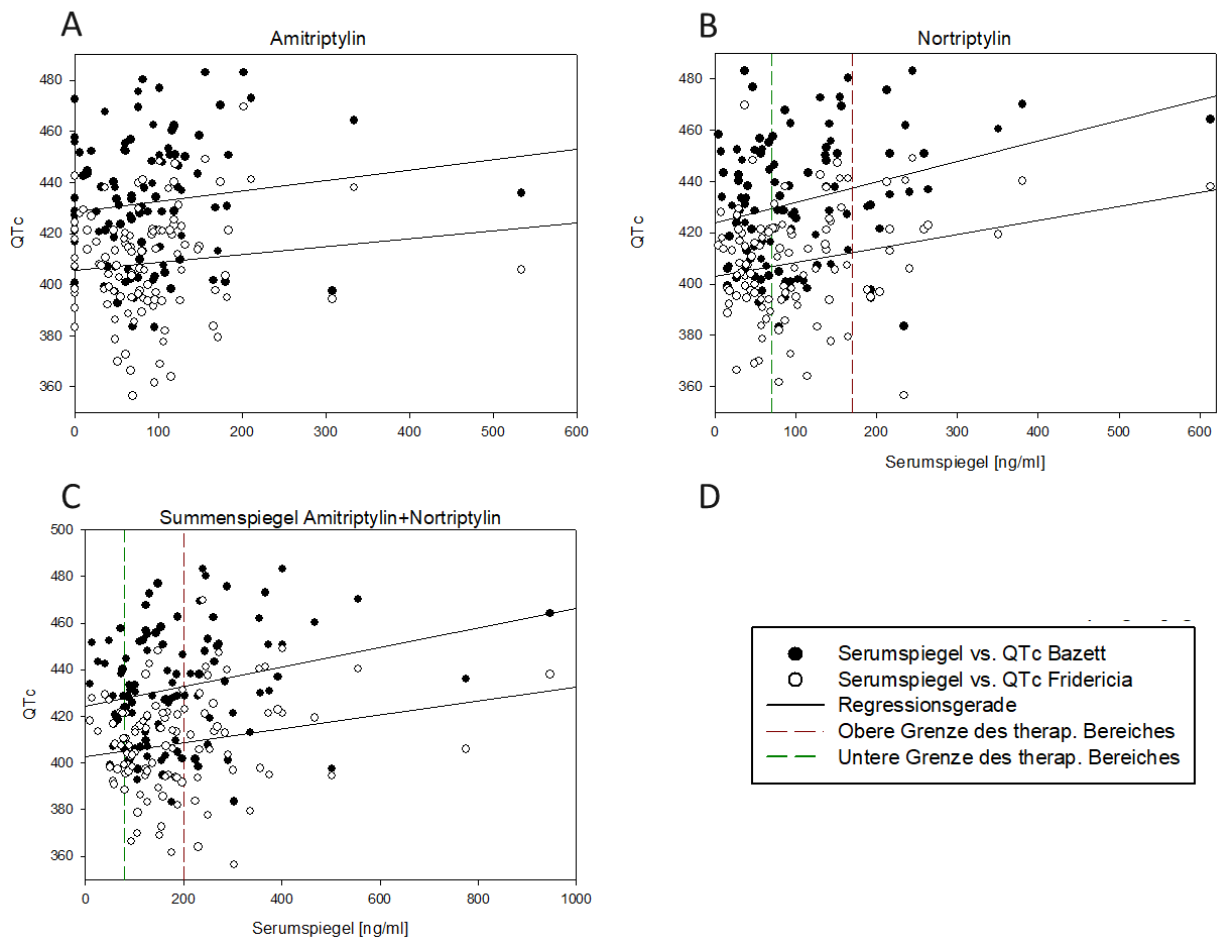


Abbildung 17: Lineare Korrelationen zwischen den jeweiligen Serumspiegeln von Amitriptylin (A), Nortriptylin (B) und deren Summenspiegel (C) mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia. D: Legende für Abbildungen A, B und C

Bei den Korrelations-Grafiken von Nortriptylin sowie Summenspiegel aus Amitriptylin und Nortriptylin ist jeweils der therapeutische Bereich durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. Für die Muttersubstanz Amitriptylin alleine ist kein therapeutischer Bereich definiert.

Eine Varianzanalyse nach Gruppeneinteilung des Kollektivs in Terzile ergibt ein ähnliches Bild. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Serumspiegels von Nortriptylin ($F(2,103) = 3.918$, $p = 0.023$, partielles $\eta^2 = 0.071$) nicht aber mit dem Summenspiegel von Amitriptylin und Nortriptylin ($F(2,103) = 2.472$; $p = 0.089$, partielles $\eta^2 = 0.046$).

Post-Hoc-Tests mit Tukey-Korrektur zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen der QTc-Zeit in der zweiten ($M = 402.4$ ms, $SD = 18.8$ ms) und der dritten ($M = 415.8$, $SD = 22.5$) Terzile von 13.5 ms ($p = 0.018$).

Ergebnisse

3.1.2 Clomipramin

Die Subgruppe der mit Clomipramin behandelten Patienten umfasste 48 Probanden mit einem mittleren Alter von $39,2 \pm 12,8$ Jahren und einem Frauenanteil von 29,2 %.

Der therapeutisch relevante (26) Summenspiegel aus Clomipramin und dem aktiven Metaboliten Norclomipramin ($F(1,46) = 39,589$, $p < .001$, $R = .680$), ebenso wie die Serumspiegel von Clomipramin ($F(1,46) = 24,106$, $p = 0,000$, $R = 0,586$) wie Norclomipramin ($F(1,46) = 21,919$, $p < .001$, $R = .568$) alleine, üben einen Einfluss auf die QTc-Zeit aus, nicht allerdings die verabreichte Dosis ($F(1,46) = 1,585$, $p = .214$, $R = .182$).

33,5 % (Clomipramin), 30,8 % (Norclomipramin) respektive 45,1 % (Summenspiegel) der Streuung werden durch den jeweiligen Spiegel erklärt (korrigiertes R^2), was nach Cohen einem starken Effekt entspricht. Die linearen Regressionen sind in Abbildung 18 grafisch aufgetragen. Zum Vergleich ist neben der Regression mit Frequenzkorrektur nach Fridericia auch eine Regression nach Bazetts Korrektur eingezeichnet.

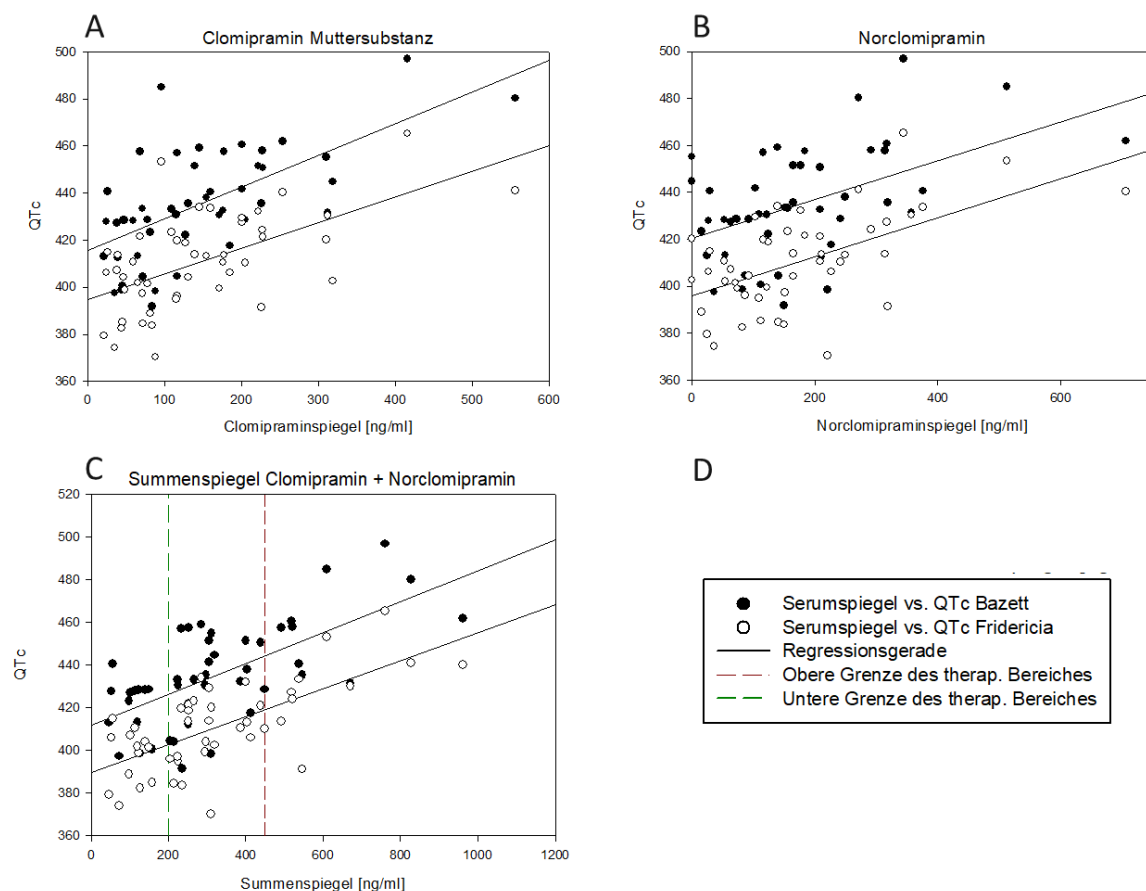


Abbildung 18: Lineare Korrelationen zwischen den jeweiligen Serumspiegeln von Clomipramin (A), Norclomipramin (B) und dem Summenspiegel aus Clomipramin und Norclomipramin (C) mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia. D: Legende. Analog zu Amitriptylin ist beim Summenspiegel von Clomipramin der therapeutische Referenzbereich mit gestrichelten Linien markiert. Für die Einzelsubstanzen ist dieser nicht definiert.

Bei der Grafik zur Korrelation des therapeutisch relevanten Summenspiegels aus Clomipramin und Norclomipramin mit der QT-Zeit ist der therapeutische Bereich durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Eine Varianzanalyse nach Gruppeneinteilung der Subgruppe von Clomipraminpatienten in 33.3 %-Terzile ergibt ein ähnliches Bild. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Serumspiegels von Norclomipramin ($F(2,45) = 4.990$, $p = 0.011$, partielles $\eta^2 = 0.182$), Clomipramin ($F(2,45) = 7.176$, $p = 0.002$, partielles $\eta^2 = 0.242$), als auch dem Summenspiegel aus beiden ($F(2,45) = 14.145$; $p < 0.001$, partielles $\eta^2 = 0.386$).

Post-Hoc-Tests mit Tukey-Korrektur zeigen beim Summenspiegel einen signifikanten Unterschied zwischen der QTc-Zeit in der ersten ($M = 395.9$ ms, $SD = 4.0$ ms) und zweiten ($M = 410.0$ ms, $SD = 4.0$ ms) Terzile von 14.2 ms ($p < 0.001$), sowie der zweiten und der dritten ($M = 426.1$, $SD = 4.0$) Terzile von 16.0 ms ($p = 0.019$).

Ergebnisse

3.1.3 Clozapin

Die Subgruppe der mit Clozapin behandelten Patienten umfasste 127 Probanden mit einem mittleren Alter von $40,4 \pm 13,3$ Jahren und einem Frauenanteil von 31,5 %.

Der Serumspiegel von Clozapin ($F(1,125) = .099$, $p = .753$, $R = .028$) übt keinen Einfluss auf die QTc-Zeit aus, ebenso nicht die verabreichte Dosis ($F(1,125) = .395$, $p = .531$, $R = .056$) oder der nicht pharmakologisch aktive Metabolit Norclozapin ($F(1,125) = .743$, $p = .390$, $R = .077$).

Die linearen Korrelationen sind in Abbildung 19 grafisch aufgetragen. Zum Vergleich ist neben der Regression mit Frequenzkorrektur nach Fridericia auch eine Regression nach Bazetts Korrektur eingezeichnet.

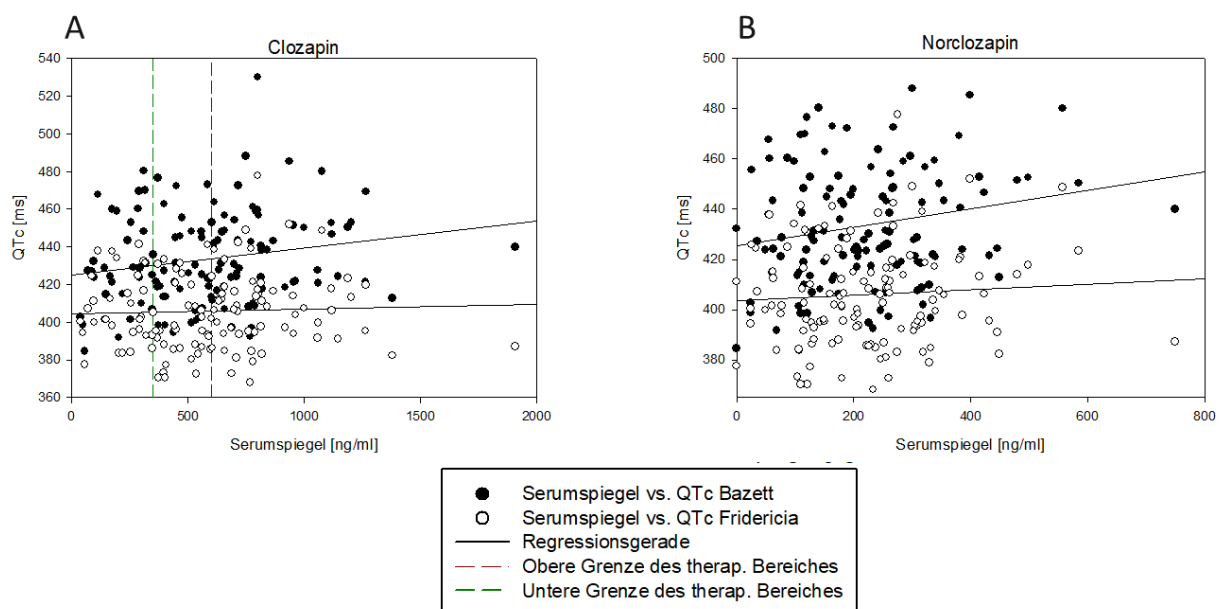


Abbildung 19: Lineare Korrelationen zwischen den jeweiligen Serumspiegeln von Clozapin (A) und Norclozapin (B) mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia

Bei der Grafik zur Korrelation des therapeutisch relevanten Serumspiegels von Clozapin ist der therapeutische Bereich durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Bei Varianzanalyse nach Gruppeneinteilung der Subgruppe von Clozapinpatienten in 33,3 %-Perzentile (Terzile) zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Serumspiegels von Norclozapin ($F(2,124) = 2.122$, $p = 0.124$, partielles $\eta^2 = 0.033$), als auch dem Summenspiegel aus beiden ($F(2,124) = 1.270$; $p = 0.285$, partielles $\eta^2 = 0.020$), jedoch für das therapeutisch relevante Clozapin ($F(2,124) = 3.148$, $p = 0.046$, partielles $\eta^2 = 0.048$).

Post-Hoc-Tests mit Tukey-Korrektur zeigen beim Clozapinspiegel einen signifikanten Unterschied zwischen der QTc-Zeit in der zweiten ($M = 400.2$ ms, $SD = 19.2$ ms) und der dritten ($M = 411.2$ ms, $SD = 22.9$ ms) Terzile von 11.0 ms ($p = 0.036$).

3.1.4 Haloperidol

Die Subgruppe der mit Haloperidol behandelten Patienten umfasste 41 Probanden mit einem mittleren Alter von $46,6 \pm 13,0$ Jahren und einem Frauenanteil von 46,3 %.

Der Serumspiegel von Haloperidol ($F(1,39) = 12.672$, $p = .001$, korrigiertes $R^2 = .245$, $Beta = .495$) übt einen signifikanten Einfluss auf die QTc-Zeit aus, nicht aber die verabreichte Dosis ($F(1,39) = .426$, $p = .518$, korrigiertes $R^2 = -.015$).

24.5 % der Streuung (korrigiertes R^2) werden durch den Serumspiegel bestimmt, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht.

Die linearen Korrelationen sind in Abbildung 20 grafisch aufgetragen. Zum Vergleich ist neben der Regression mit Frequenzkorrektur nach Fridericia auch eine Regression nach Bazetts Korrektur eingezeichnet. Die Obergrenze des therapeutischen Bereichs ist durch eine gestrichelte Linie gekennzeichnet.

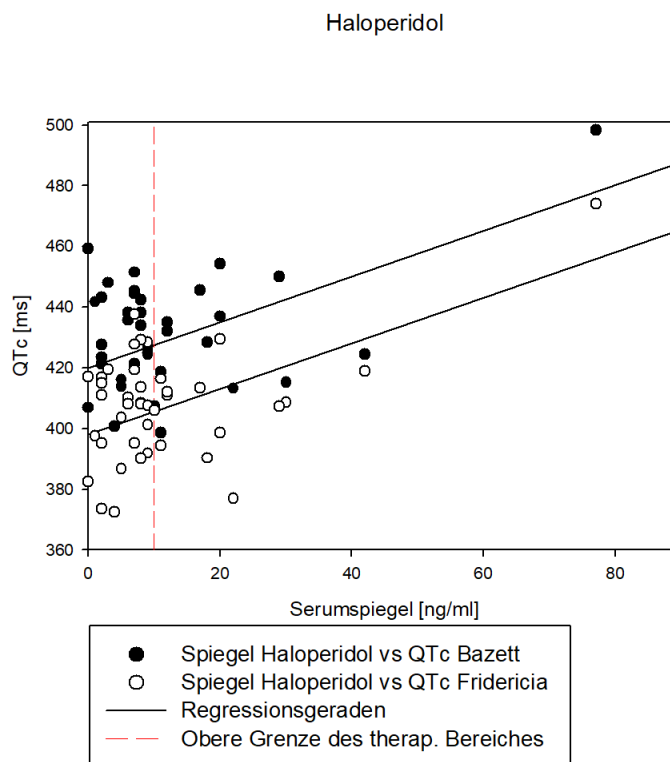


Abbildung 20: Lineare Korrelationen zwischen dem Serumspiegel von Haloperidol mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia

Eine Varianzanalyse nach Gruppeneinteilung der Subgruppe von Haloperidolpatienten in 33.3 %-Terzile zeigte einen nicht signifikanten Einfluss des Serumspiegels auf die Repolarisationsdauer ($F(2,38) = 3.018$, $p = .061$, partielles $\eta^2 = .137$).

Post-Hoc-Tests mit Tukey-Korrektur zeigen beim Haloperidolspiegel einen nicht signifikanten Unterschied zwischen der QTc-Zeit in der ersten ($M = 395.3$ ms, $SD = 5.5$ ms) und der zweiten

Ergebnisse

(M = 412.2 ms, SD = 5.3 ms) Terzile von 16.8 ms ($p = .086$), sowie zwischen der ersten und der dritten Terzile (M = 411.4 ms, SD = 5.3 ms) von . 16.1 ms ($p = .106$).

3.1.5 Mirtazapin

Die Subgruppe der mit Mirtazapin behandelten Patienten umfasste 45 Probanden mit einem mittleren Alter von $40,8 \pm 13,8$ Jahren und einem Frauenanteil von 55,6 %.

Der Serumspiegel von Mirtazapin ($F(1,43) = 0.790$, $p = .379$, $R = .134$) übt keinen Einfluss auf die QTc-Zeit aus, ebenso nicht die verabreichte Dosis ($F(1,43) = .041$, $p = .840$, $R = .031$).

Die linearen Korrelationen sind in Abbildung 21 grafisch aufgetragen. Zum Vergleich ist neben der Regression mit Frequenzkorrektur nach Fridericia auch eine Regression nach Bazetts Korrektur eingezeichnet.

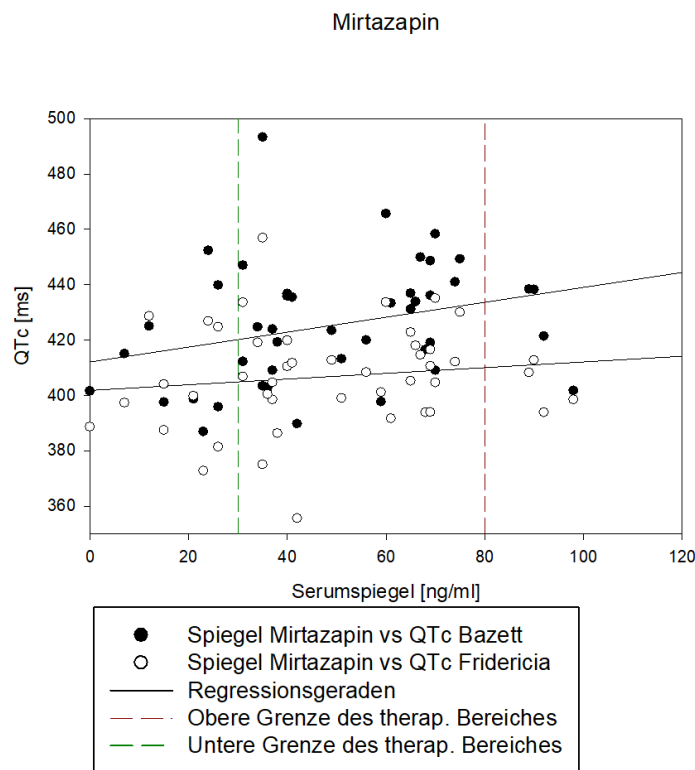


Abbildung 21: Lineare Korrelationen zwischen dem Serumspiegel von Mirtazapin mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia

Bei der Grafik zur Korrelation des therapeutisch relevanten Serumspiegels von Mirtazapin mit der QT-Zeit ist der therapeutische Bereich durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Eine Varianzanalyse nach Gruppeneinteilung der Subgruppe von Mirtazapinpatienten in 33.3 %-Terzile ist aufgrund ungleicher Varianzen nach Levene-Test ($F(2,42) = 3.211$, $p = .050$) nicht anwendbar.

(kein signifikanter Einfluss des Serumspiegels von Mirtazapin ($F(2,42) = 4.419$, $p = .660$, partielles $\eta^2 = .020$). (Siehe Tabellarischer Anhang 4.4)

4 Gemeinsamer Zusammenhang des genetischen Risikoscores und der Medikamenten-Serumspiegel auf die Repolarisationsdauer

Bis hier konnte im Rahmen dieser Arbeit sowohl ein Einfluss des polygenen Risikoscores als auch ein Einfluss der Medikation gezeigt werden. Dieser Einfluss scheint jeweils quantifizierbar in Abhängigkeit der Höhe des Risikoscores beziehungsweise in Abhängigkeit der Serumspiegel bei den Medikamenten Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin und Haloperidol.

Im Folgenden wurde nun auf einen möglichen synergistischen oder additiven Effekt der Parameter „genetischer Risikoscore“ (der individuellen Genetik) und dem Serumspiegel des jeweiligen Medikamentes auf die Repolarisationsdauer geprüft.

Zunächst wurde innerhalb des Subkollektivs der Patienten, für die ein Serumspiegel des jeweiligen Arzneistoffes existierte, überprüft ob auch hier ein signifikanter Zusammenhang der QT-Zeit mit dem gebildeten genetischen Risikoscore bestand.

Im nächsten Schritt wurde zur Überprüfung der Ergebnisse eine multiple lineare Regression durchgeführt, mit den jeweiligen abhängigen Variablen der QTc-Zeiten in Frequenzkorrektur nach Fridericia, sowie als unabhängige Variablen die jeweiligen Serumspiegel der Arzneimittel, sowie dem genetischen Risikoscore. Um eventuelle Verzerrungen des Ergebnisses auszuschließen, wurde auf die möglichen Confounder Geschlecht, Alter und die Anzahl potentiell QTc-verlängernder Medikamente in der Komedikation geprüft, indem diese als Kovariate in separaten Berechnungen einbezogen wurden.

Im Anschluss wurde, nach Einteilung in Quantile (Mediansplit, bei ausreichender Gruppengröße zusätzlich Terzile), eine univariate Varianzanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable wurde die QT-Zeit, in der Frequenzkorrektur nach Fridericia, angewendet. Unabhängige Variablen waren der genetische Risikoscore und der Serumspiegel des jeweiligen Arzneistoffes. Auch hier wurden die möglichen Confounder „Alter“, „Geschlecht“ und „Komedikation“ überprüft.

Voraussetzung für die Durchführung einer Varianzanalyse war grundsätzlich das Bestehen des Tests auf Homogenität der Varianzen nach Levène.

Ergebnisse

4.1 Amitriptylin

Regression:

Im Amitriptylin-Sample ist eine Korrelation zwischen Summenscore und QTc-Zeit gegeben ($F(1,91) = 6.333, p = .014$).

Eine multiple Regressionsanalyse zeigt, dass die Parameter „Serumspiegel“ und „genetischer Risikoscore“ einen Einfluss auf die Repolarisationsdauer haben ($F(2,90) = 4.582, p = .013, n = 93$) und dass die Kombination aus Serumspiegel und Risikoscore in der Lage ist, einen größeren Teil der Varianz aufzuklären, als dies der Serumspiegel alleine vermag:

Eine Hinzunahme des Risikoscores in das Rechenmodell erhöht die durch den therapeutisch relevanten Summenspiegel aufgeklärte Varianz von 4,1 % auf 7,2 % (korrigiertes R^2), was nach Cohen einem mittelstarken Effekt entspricht.

Varianzanalysen:

Eine univariate Varianzanalyse mit Mediansplit des genetischen Risikoscores und Mediansplit des Summenspiegels aus Amitriptylin und Nortriptylin als abhängige Variablen erreichte keine Signifikanz ($F(3,89) = 1,379, p = .254, \text{partielles } \eta^2 = .044$).

Eine Varianzanalyse mit Gruppeneinteilung in Terzile der oben genannten abhängigen Variablen war durch fehlende Varianzhomogenität (Levene-Test: $F(8,84) = 2.08, p = .047$) nicht anwendbar.

Eine Unterteilung der Serumspiegel in die Gruppen „unterhalb“, „innerhalb“ und „oberhalb“ des therapeutischen Referenzbereiches als abhängige Variable in Kombination mit der weiteren abhängigen Variable des in Terzile eingeteilten genetischen Risikoscores war aufgrund homogener verteilter Varianzen möglich (Levene Test: $F(8,84) = 1,347, p = .232$). Der Zusammenhang mit der Kombination der beiden Faktoren war nicht signifikant ($F(8,84) = 1.020, p = .428, \text{partielles } \eta^2 = .089$), wobei die Faktoren „therapeutischer Bereich“ ($F(2,84) = 1,9656, p = .148, \text{partielles } \eta^2 = .044$) und „genetischer Score“ ($F(2,84) = .850, p = .431, \text{partielles } \eta^2 = .020$) in dieser Berechnung alleine ebenfalls keine Signifikanz erreichten.

Auch Rechenmodelle, die Kombinationen aus dem genetischen Score mit gruppierten Serumspiegeln sowohl der Muttersubstanz Amitriptylin (Terzile: $F(8,84) = 1.451, p = .188, \text{partielles } \eta^2 = .121$, Mediansplit: $F(3,89) = .750, p = .525$) als auch des aktiven Metaboliten Nortriptylin (Terzile: $F(8,84) = 1.183, p = .319, \text{partielles } \eta^2 = .101$, Mediansplit $F(3,89) = 1.991, p = .121, \text{partielles } \eta^2 = .063$) erreichten keine Signifikanz.

Der Serumspiegel und der genetische Score scheinen unabhängig voneinander wirken. Im Trend zeigt sich, dass beide Kofaktoren, also der jeweilige Serumspiegel, aber auch der genetische Score, die QTc-Zeit verlängern, und sich diese Effekte zu einem gewissen Grad aufsummieren.

In einer grafischen Auftragung wie in Abbildung 22 kann man diesen Trend gut ablesen: Die blaue Linie markiert die untere Perzentile des Mediansplits des genetischen Risikoscores, die grüne Linie die obere Perzentile. Die Linien verlaufen parallel, Patienten mit höherem Risikoscore haben auch unter höheren Serumspiegeln eine längere QTc-Zeit.

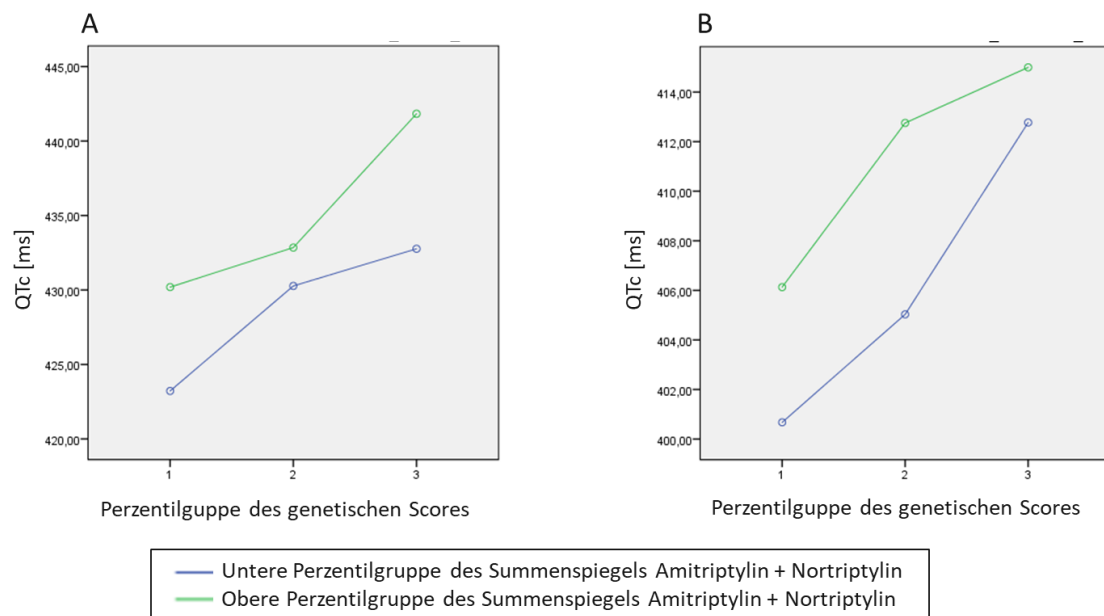


Abbildung 22 A und B: Der Risikoscore in Interaktion mit den Serum-Summenspiegeln von Amitriptylin und Nortriptylin, aufgetragen gegen die QTc-Zeit in Frequenzkorrektur nach Bazett (A) und Fridericia (B)

Die Grafiken zeigen auch, dass kein direkter Interaktionseffekt besteht, der auf eine gegenseitige Beeinflussung des Risikoscores mit den Serumspiegeln hindeuten würde, sondern dass sich der die Repolarisationsdauer verlängernde Effekt durch das Medikament spiegelabhängig auf das bestehende genetische Risiko aufzusatteln scheint.

Ergebnisse

4.2 Clomipramin

Regression:

Im Clomipramin-Sample ist dagegen keine Korrelation zwischen Summenscore und QTc-Zeit gegeben ($F(1,46) = .003, p = .975$).

Eine multiple Regressionsanalyse zeigt, dass die Parameter „Serumspiegel“ und „genetischer Risikoscore“ einen Einfluss auf die Repolarisationsdauer haben ($F(2,45) = 19.761, p = .000, n = 48$).

Eine Hinzunahme des Risikoscores in das Rechenmodell verringert die durch den therapeutisch relevanten Summenspiegel aufgeklärte Varianz von 45.1 % auf 44.4 % (korrigiertes R^2). Die Varianzaufklärung entspricht nach Cohen einem starken Effekt.

Varianzanalysen:

Der Serumspiegel aus Clomipramin und Norclomipramin zeigt bei Mediansplit einen signifikanten Zusammenhang ($F(1,46) = 11.372, p = .002, \eta^2 = .215$), ebenso die Muttersubstanz Clomipramin ($F(1,46) = 15.869, p < .01$) und der aktive Metabolit Norclomipramin ($F(1,46) = 11.928, p < .01$).

Eine univariate Varianzanalyse mit Mediansplit des genetischen Risikoscores und Mediansplit des Serumspiegels aus Clomipramin und Norclomipramin als abhängige Variablen erreichte Signifikanz ($F(3,44) = 4.027, p = .013$).

Eine Hinzunahme des therapeutisch relevanten Serumspiegels erklärt 16.2 % der Varianz des innerhalb der Subgruppe (korrigiertes R^2).

Eine Varianzanalyse mit Gruppeneinteilung in Terzile der oben genannten abhängigen Variablen wurde aufgrund zu kleiner Samplegröße nicht durchgeführt.

Rechenmodelle mit Kombinationen aus dem genetischen Score mit gruppierten Serumspiegeln der Muttersubstanz Clomipramin ($F(1,44) = 5.384, p = .003$) als auch des aktiven Metaboliten Norclomipramin ($F(1,44) = 4.150, p = .011$) erreichten ebenfalls Signifikanz.

4.3 Clozapin

Regression:

Im Clozapin-Sample ist keine Korrelation zwischen Summenscore und QTc-Zeit gegeben ($F(1,125) = 1,369, p = .244$).

Eine multiple Regressionsanalyse zeigt, dass die Parameter „Serumspiegel“ und „genetischer Risikoscore“ in Kombination ebenfalls keinen Einfluss auf die Repolarisationsdauer haben ($F(2,124) = .728, p = .485, n = 127$).

Varianzanalyse

Im Clozapin-Sample ist keine Korrelation zwischen Summenscore und QTc-Zeit gegeben ($F(1,122) = .060, p = .806$).

Der Serumspiegel von Clozapin zeigt bei Mediansplit ebenfalls keine Signifikanz ($F(1,125) = 3.707, p = .056$).

Eine univariate Varianzanalyse mit Mediansplit des genetischen Risikoscores und Mediansplit des Serumspiegels von Clozapin als abhängige Variablen erreichte ebenso keine Signifikanz ($F(3,123) = 1.773, p = .156$).

Eine Varianzanalyse mit Hinzunahme des Geschlechts in das Rechenmodell erreichte Signifikanz ($F(7,116) = 3.276, p = .003$), es besteht ein Interaktionseffekt zwischen Geschlecht und Serumspiegel ($F(7,16) = 8.623, p = .004$).

Ergebnisse

4.4 Haloperidol

Regression:

Im Haloperidol-Sample zeigte der genetische Risikoscore keinen signifikanten Zusammenhang mit der Repolarisationsdauer ($F(1,37) = .893, p = .351$).

Eine multiple Regressionsanalyse zeigt, dass die Parameter „Serumspiegel“ und „genetischer Risikoscore“ einen Einfluss auf die Repolarisationsdauer haben ($F(2,36) = 7.008, p = .003, n = 39$) und dass die Kombination aus Serumspiegel und Risikoscore in der Lage ist, einen größeren Teil der Varianz aufzuklären, als dies der Serumspiegel alleine vermag:

Eine Hinzunahme des Risikoscores in das Rechenmodell erhöht die durch den therapeutisch relevanten Summenspiegel aufgeklärte Varianz von 22,6 % auf 24,0 % (korrigiertes R^2), was nach Cohen einem mittelstarken Effekt entspricht.

($F(2,36) = 7,172, p = 0,002$).

Varianzanalysen:

Im Haloperidol-Sample ist keine Korrelation zwischen Summenscore und QTc-Zeit gegeben ($F(1,37) = .893, p = .351$).

Der Serumspiegel von Haloperidol zeigt bei Mediansplit ebenfalls keine Signifikanz ($F(1,39) = 1.699, p = .200$).

Eine univariate Varianzanalyse mit Mediansplit des genetischen Risikoscores und Mediansplit des Serumspiegels von Haloperidol als abhängige Variablen erreichte ebenfalls keine Signifikanz ($F(3,123) = .546, p = .654, \eta^2 = .045$).

Eine Varianzanalyse mit zusätzlicher Hinzunahme des Geschlechts in das Rechenmodell erreichte Signifikanz ($F(7,116) = 3.276, p = .003$), es besteht ein Interaktionseffekt zwischen Geschlecht und Serumspiegel ($F(7,116) = 8.623, p = .004$).

5 Validierung der Dried-Blood-Spot-Methode

Bereits im Vorfeld wurden diverse mögliche Extraktionsmittel, wie unter B 9.5.2 beschrieben, eliminiert:

Chlorbutan löst zwar die Analyten in der Theorie gut, aber durch mangelndes Penetrationsvermögen war keine Extraktion möglich, die Analyse ergab keine Peaks für die Analyten.

Isoamylalkohol und ein Gemisch aus 90 % Acetonitril mit 10 % Dimethyl-Sulfoxid ließen sich in der Vakuumzentrifuge nur nach sehr langer Zeit (< 6 h) abdampfen und wurden somit mangels Praktikabilität verworfen. Ein Phosphatpuffergemisch (pH 7,4) sowie eine Acetonitril-Wasser-Mischung (90/10) resultierten in einer starken Rotfärbung, bedingt durch gelöstes Hämoglobin. Sie wurden dennoch der HPLC-Analyse zugeführt, führten aber zu wenig befriedigenden Ergebnissen (Tabelle 20 in Kapitel B 9.5.2 „Auswahl des Extraktionsmittels“).

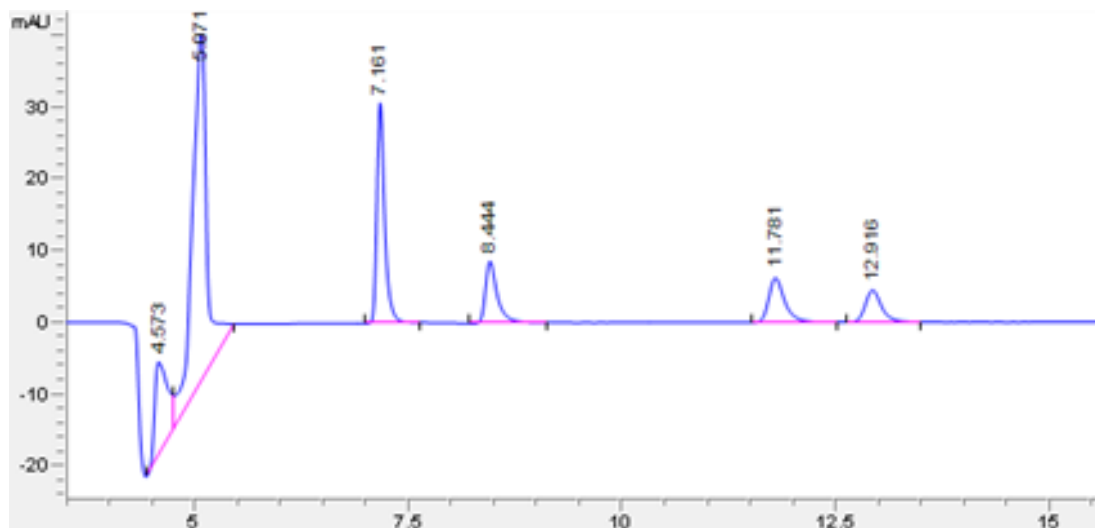


Abbildung 23: Beispiel-Chromatogramm inklusive der Retentionszeiten mit jeweils $c = 500\text{ng/ml}$ von Norclozapin (8.444min), Clozapin (11.781min) und Quetiapin (12.916min), sowie des internen Standards Melperon (7.161min)

Ergebnisse

5.1 Linearität

Wie unter B 9.6 beschrieben, wurde die Linearität gemäß den Richtlinien der GTFCh (146) bestimmt.

Die Konzentrationen von Norclozapin, Clozapin und Quetiapin waren über den gesamten Messbereich von 100 ng/ml bis 700 ng/ml linear, wie in Abbildung 24 dargestellt

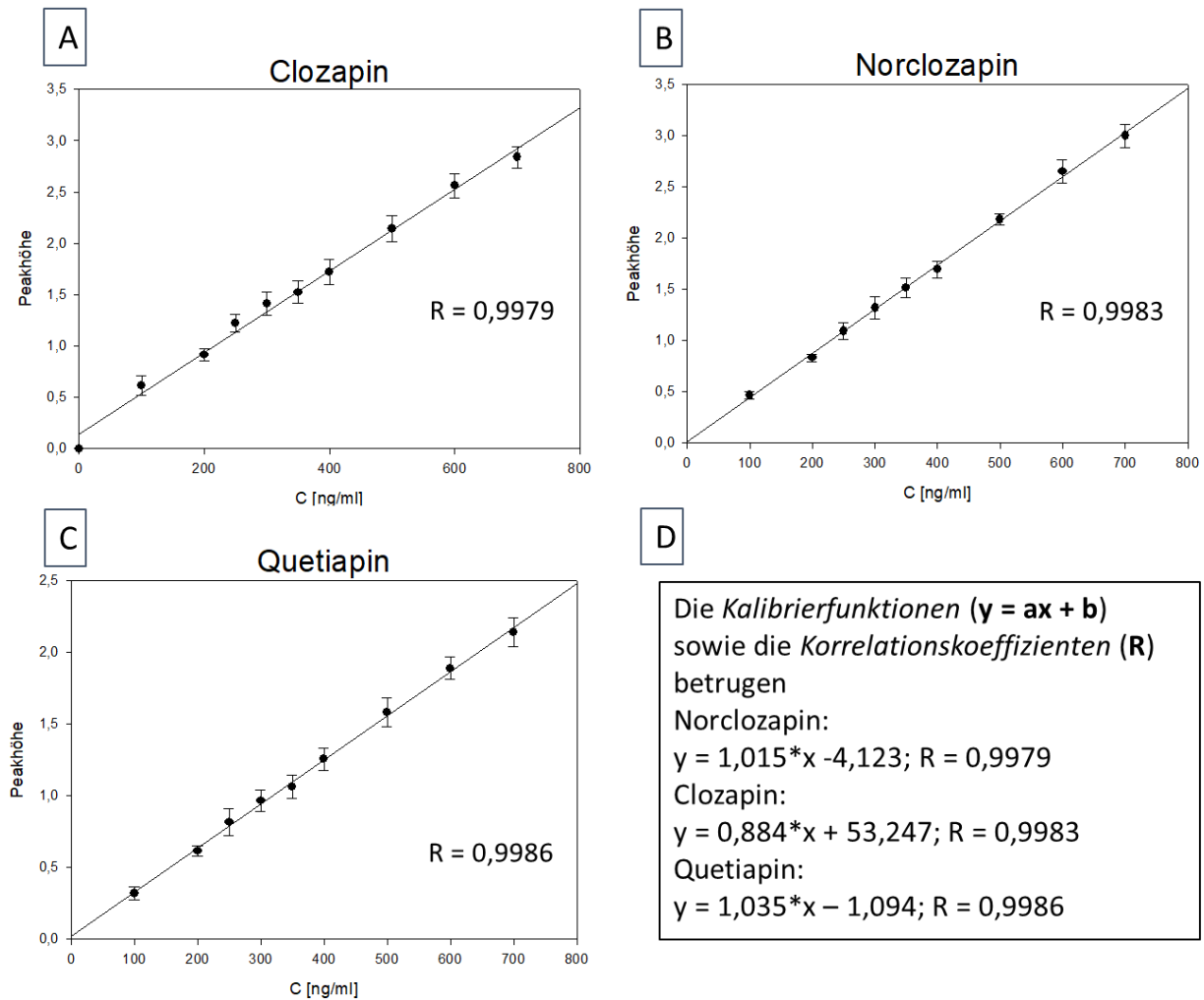


Abbildung 24: Kalibriergeraden für Clozapin (A), Norclozapin (B), und Quetiapin (C). Auftragungen der Peakhöhen gegen die Sollkonzentration zur Veranschaulichung der Genauigkeit und Linearität für Norclozapin, Clozapin und Quetiapin. Die Punkte stellen den Mittelwert ($n = 6$) \pm Standardabweichung dar. Bild D zeigt die Kalibrierfunktionen.

Die Tests auf Varianzhomogenität (Cochran-Test), Linearität der Kalibrierfunktion (Mandel-F-Test) sowie die Tests auf Ausreißer nach Grubbs wurden für alle drei Substanzen bestanden.

5.2 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Nach den Berechnungen der Norm DIN 32645, analog der Beschreibung unter B 9.6, ($k = 3$ und $\alpha = 0,01$) wurden die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen für die Analyten ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 aufgelistet.

Tabelle 24: Auflistung der experimentell ermittelten Nachweis- Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen für die Analyten Norclozapin, Clozapin und Quetiapin

	Nachweisgrenze [ng/ml]	Erfassungsgrenze [ng/ml]	Bestimmungsgrenze [ng/ml]
Norclozapin	7	14	21
Clozapin	11	22	30
Quetiapin	13	27	33

5.3 Stabilität

Es konnten unter den in B 9.6 beschriebenen Bedingungen keine relevanten Abweichungen im Vergleich mit frisch hergestellten Proben derselben Konzentrationen (500 und 1000 ng/ml, $n = 6$) festgestellt werden, somit kann von einer hinreichenden Probenstabilität der DBS von Clozapin, Norclozapin und Quetiapin ausgegangen werden:

Die Stabilität der Analyte war über den Zeitraum von vier Wochen bei Standardlagerbedingungen in versiegelten Plastikbeuteln bei Raumtemperatur gegeben. Die Abweichung vom Sollwert war innerhalb der erlaubten Abweichung von 15 % (146) (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Varianzen der Analyten Norclozapin, Clozapin und Quetiapin bei Messungen (je $N = 6$) über einen Zeitraum von einem Tag bis vier Wochen

SD [%]	Norclozapin		Clozapin		Quetiapin	
	350 ng/ml	500 ng/ml	350 ng/ml	500 ng/ml	350 ng/ml	500 ng/ml
24 Stunden	3,64	0,32	1,73	-1,21	-4,27	-1,83
7 Tage	-2,17	-1,65	0,07	-3,52	-2,93	-5,38
28 Tage	1,77	3,73	3,98	-6,16	1,58	1,9

Ergebnisse

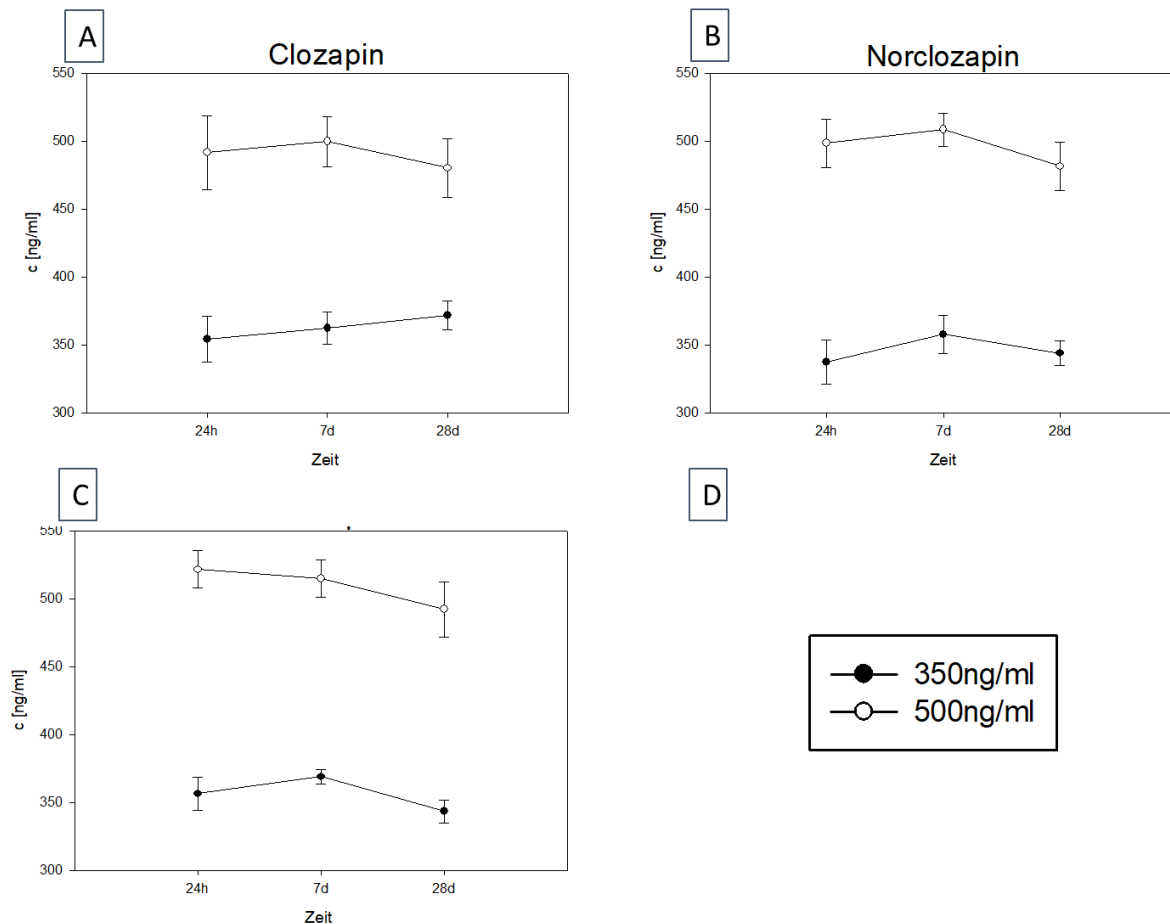


Abbildung 25: Langzeitstabilität von Clozapin (A) Norclozapin (B) und Quetiapin (C) über einen Zeitraum von vier Wochen für die Konzentrationen 350 und 500 ng/ml inklusive deren Standardabweichungen bei jeweils n = 6. D: Legende

Die Ergebnisse der Stabilitätsanalysen bei Lagerbedingungen von -20°C , sowie die Einfrier-Auftaustabilität lagen für alle drei Substanzen ebenfalls innerhalb der Grenzen von 15 % erlaubter Abweichung (146). Tabelle 26 listet im Folgenden diese Ergebnisse auf.

Tabelle 26: Einfrier-Auftaustabilität der Analyten nach drei Zyklen à 22 h einfrieren und 2 h auftauen. Vergleich der Sollkonzentration (C_{soll}) mit den Mittelwerten (\bar{x}) der tatsächlich gemessenen Konzentrationen (C_{ist}) bei N = 5 für die Konzentrationen 200, 350 und 500 ng/ml

	Norclozapin [ng/ml]			Clozapin [ng/ml]			Quetiapin [ng/ml]		
	200	350	500	200	350	500	200	350	500
C_{soll}	200	350	500	200	350	500	200	350	500
$\bar{x} C_{\text{ist}} (N = 5)$	203,89	340,27	501,29	215,54	325,70	499,32	185,94	347,91	518,87
σ	6,58	9,70	7,20	4,19	35,32	17,91	9,98	7,74	17,80
$\sigma [\%]$	3,22	2,85	1,44	1,94	10,84	3,59	5,36	2,23	3,43

5.4 Genauigkeit

Die Genauigkeit der Methode wurde, wie unter B 9.6 beschrieben, nach den Richtlinien der GTFCh (146) ermittelt. Die relativen Standardabweichungen innerhalb eines Tages und zwischen den Tagen (bei acht Tagen in Folge) sind in Tabelle 27 aufgelistet.

Tabelle 27: die Relativen Standardabweichungen innerhalb eines Tages und zwischen den Tagen für die Konzentrationen 200, 350 und 500 ng/ml

C [ng/ml]	Intraday-Variation [%]	Interday-Variation [%]	Bias [%]
Clozapin			
200	4,7	4,7	2
350	5,1	5,2	0,3
500	4,9	4,9	-0,9
Norclozapin			
200	5,9	8,8	0,8
350	4,9	7,1	2,1
500	5,4	9,6	1,4
Quetiapin			
200	4,8	7,4	-0,3
350	3,4	4,6	2,1
500	2,9	4	2,1

Der Variationskoeffizient der Messergebnisse eines Tages lag, innerhalb des gemessenen Arbeitsbereiches, bei allen Messreihen unterhalb der Grenze von 15 % der Mittelwerte der jeweiligen Konzentrationen. Auch die Variabilität der Messergebnisse an acht verschiedenen Tagen in Folge ergab Variationskoeffizienten innerhalb der Grenzen von 15 %.

5.5 Extraktionsausbeute

Die Extraktionsausbeute für die drei Analyten Norclozapin, Clozapin und Quetiapin in den Konzentrationen 200 und 500 ng/ml ist in Tabelle 28 aufgelistet

Tabelle 28: Extraktionsausbeute für Norclozapin, Clozapin und Quetiapin in den Konzentrationen 200 und 500 ng/ml

	200 ng/ml		500 ng/ml	
	Ausbeute [%]	SD [%]	Ausbeute [%]	SD [%]
Norclozapin	33,4	2,3	32,9	4,3
Clozapin	42	4,8	39,7	4,2
Quetiapin	61,8	6,9	55,3	3,9

Ergebnisse

5.6 Robustheit

Die Robustheit der Methode wurde, wie unter B 9.6 beschrieben, durch "Wet Packing" ermittelt. Die Abweichungen von Präzision und Richtigkeit entsprachen hier nicht den Anforderungen, womit die Methode gegen diese Fehlerquelle als nicht robust gelten darf. Die Varianz betrug bei Norclozapin 39,68 %, bei Clozapin 43,69 % und bei Quetiapin 33,69 %. (Siehe Anhang 7.5)

D Diskussion

1 Untersuchung zur Veränderung der QTc-Zeit anhand einer klinischen Studie mit psychiatrischen Patienten.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um den Einfluss genetischer und pharmazeutischer Faktoren auf die Repolarisationsdauer des Herzens zu untersuchen. Anhand der erhobenen Daten lassen sich mehrere Aussagen treffen.

Es ließ sich zeigen, dass sich die QTc-Zeit spiegelabhängig unter Amitriptylin, Clomipramin und Haloperidol verlängert. Bemerkenswert dabei ist, dass die Zusammenhänge immer mit dem Spiegel, jedoch nie mit der Dosis herstellbar sind. Dies deckt sich mit der Grundannahme und den Aussagen in der Literatur, dass z.B. CYP-Polymorphismen sowie andere spiegel erhöhende Interaktionen zusammen mit Psychopharmaka die QTc-Zeit verlängern.

Im Bereich der genetischen Untersuchung ließ sich zeigen, dass sich die QTc-Zeit in Abhängigkeit von einzelnen genetischen Polymorphismen ändert. Weiterhin lässt sich anhand der einzelnen genetischen Polymorphismen ein Score bilden, der ein höheres Risiko prädiziert, die Effekte sind proportional.

Zudem ließ sich zeigen, dass Effekte der QTc-Scores, sowie die spiegelabhängige QTc-Zeit-Verlängerung unabhängig voneinander wirken, sie erklären in Summe aber teilweise eine höhere Varianz als für sich alleine genommen. Damit scheinen sie in proportionaler Weise additiv.

Diese Ergebnisse sind im Folgenden zu diskutieren.

1.1 Einflussfaktoren auf die QTc-Zeit und der Ruf nach Berücksichtigung in der Berechnung der Frequenzkorrektur

Ein großer Einflussfaktor auf die Ergebnisse im Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen ist unbestreitbar die Art der Frequenzkorrektur der QT-Zeit. Je nach dem, in welchem Bereich der gemessenen Herzfrequenzen die jeweilige Korrekturformel ihre größte Korrekturwirkung erzielt, resultiert dies in deutlich unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des Ausmaßes einer ermittelten QTc-Verlängerung. Die beiden bis heute gängigsten Korrekturformeln nach Bazett (44) und Fridericia (40) kennzeichnet, dass diese sehr vereinfachte Umrechnungen darstellen, die somit schnell und einfach anwendbar sind. Dies, und vor allem der universelle Einsatz, mit der damit verbundenen guten Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Arbeitsgruppen, hat den Gebrauch dieser bald 100 Jahre alten Formeln bis heute erhalten (45, 48).

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche weitere Korrekturmethode entwickelt, um die Nachteile der sehr vereinfachten Formeln auszugleichen und somit genauere Ergebnisse zu liefern.

So ist Bazetts Korrekturformel prinzipiell nur im Frequenzbereich von 60 bis 80 Schlägen pro Minute valide einsetzbar. Vor allem bei Frequenzen oberhalb von 80 Herzschlägen wird praktisch „überkorrigiert“, womit unter Umständen falsch hohe Werte ermittelt werden (53). Dies kann, wie durch Indik et al. bereits 2006 untersucht wurde, bei Medikamenten, die beispielsweise durch ihre anticholinerge Wirkweise die Herzfrequenz erhöhen, zu eklatanten Fehleinschätzungen führen. Auch, weil in Patientenkollektiven wie dem hier untersuchten, grundsätzlich höhere Herzfrequenzen und QT-Zeiten registriert werden (59).

Dieses Problem kann auch durch die Formel nach Fridericia (40) auftreten, jedoch in deutlich geringerem Ausmaß, sie ist de facto deutlich robuster in der Anwendung (206).

Die Formel nach Hegglin und Holzmann (47) errechnet die „normale“ QT-Zeit zur aktuell gemessenen Herzfrequenz, im zweiten Schritt wird dann die Differenz zur gemessenen QT-Zeit zur Diagnostik herangezogen. Da man mit Abweichungen von der Norm hantiert, kann dies im klinischen Betrieb zwar ein Vorteil sein, aber letztlich stellt diese Formel nur eine Abwandlung von Bazetts Korrektur dar und konnte sich somit im Alltag nicht durchsetzen.

Die Korrekturformel nach Hodges (49) stellt eine weitere Optimierung dar, wurde doch im Rahmen einer Studie ermittelt, dass die lineare Korrektur unter bestimmten Voraussetzungen überlegen sein kann. Eine etwas ausgefeiltere Form der Frequenzkorrektur wurde im Rahmen der Framingham Heart Study (48) entwickelt, in der ein großes Patientenkollektiv zu diversen kardialen Risiken und Erkrankungen longitudinal beobachtet wurde. Der Vorteil im Vergleich zu den sehr alten Formeln von Bazett und Fridericia ist natürlich die im Vergleich sehr valide Datenbasis einer großen Studienpopulation. Jedoch konnte sich diese Formel, wenngleich in diversen automatisierten Messsystemen integriert (100), zur Auswertung bis heute nicht durchsetzen.

Eine weitere Möglichkeit, die QT-Zeit frequenzadaptiert anzugeben, stellt die Verwendung von Nomogrammsystemen dar (50). Diese arbeiten mit populationsbezogen festgelegten Mittelwerten bei der jeweiligen Herzfrequenz. Damit sind sie vor allem bei Anwendung elektronischer Auswertungssysteme sinnvoll, und in den meisten modernen Elektrokardiographen impliziert. Die Qualität der ausgegebenen Daten hängt hier im Wesentlichen von der validen Erkennung des Übergangs der T-Welle in die Basislinie ab. Im klinischen Alltag wird dies somit gerne verwendet, da hier eine schnelle Auswertung auch durch weniger routiniertes Personal möglich ist. In der Forschung konnten diese Systeme sich jedoch nicht durchsetzen, da sie aktuell noch einer händischen Auswertung bezüglich ihrer Genauigkeit

unterlegen sind (45). Folgende Formeln gelten, wie bereits beschrieben, zu den gängigsten Frequenzkorrekturen:

$$\text{Bazett (44): } QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR/100}}$$

$$\text{Fridericia (51): } QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR/1000}}$$

$$\text{Framingham (48): } QTc = QT + 0,154 * (1 - RR)$$

$$\text{Hodges (49): } QTc = QT + 1,75 * \frac{60}{RR-60}$$

$$\text{Hegglin (47): } QT = 0,39 * \sqrt{RR} \pm 0,04$$

Ein Problem, das bei der Berechnung der QTc zusätzlich zu berücksichtigen ist, ist die etwas längere Repolarisationsdauer von Frauen im Vergleich zu Männern. Dies wird unter anderem auf den „protektiven“, die QTc-Zeit verkürzenden Effekt des Testosterons zurückgeführt, da der Effekt im höheren Lebensalter abschwächt und sich die QT-Zeiten von weiblichen und männlichen Patienten angleichen (55, 57, 206, 207)

Eine Möglichkeit, diesem Problem zu begegnen ist, unterschiedliche Standard- und Grenzwerte für Männer und Frauen festzulegen. Bei Anwendung von Bazetts Korrekturformel wurde anhand populationsbezogener Studien ein Normalwert von 400 ms für Frauen und 390 ms für Männer ermittelt, und davon ausgehend die Normbereiche von 360 bis 450 ms für Männer und 370 bis 460 ms für Frauen (46). Die Anwendung dieser Grenzwerte wird in der Praxis jedoch wiederum durch Verwendung unterschiedlicher und nicht vereinheitlichter Korrekturmethode erschwert, resultierend in unterschiedlicher Einordnung der Patienten (53).

Pfeufer et al (159) verwendeten in der Vergangenheit eine weiter differenzierte Berechnungsmethode der QTc-Zeit, in der die Risikofaktoren Geschlecht und Alter, welches ebenfalls einen starken Effekt auf die QT-Zeit ausübt (208), Berücksichtigung finden.

$$\text{Frauen: } QTc [\text{ms}] = QT [\text{ms}] - (0,154 * (RR [\text{ms}] - 1000)) - (0,207 * (\text{Alter} [\text{a}] - 60)) - 4,58$$

$$\text{Männer } QTc [\text{ms}] = QT [\text{ms}] - (0,152 * (RR [\text{ms}] - 1000)) - (0,318 * (\text{Alter} [\text{a}] - 60))$$

Diese Korrekturformel ist selbstverständlich weitaus differenzierter als die doch stark vereinfachten Formeln nach Bazett, Fridericia sowie weiteren, immerhin trägt sie zwei der bekanntesten Risikofaktoren Rechnung. Die Berücksichtigung dieser beiden Variablen ist besonders für populationsbezogene Studien, in denen Werte direkt verglichen werden, durchaus vorteilhaft. Zur Risikoabschätzung in der Praxis, wie auch in der hier durchgeführten Studie, ist der direkte Nutzen jedoch geringer, da weibliches Geschlecht als auch erhöhtes Alter zwar sowohl mit

erhöhter QTc-Zeit, aber eben auch damit verbunden mit einem höheren Risiko für TdP einhergehen (206).

Sowohl zur besseren Risikoabschätzung, als auch zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Arbeitsgruppen, wurde daher mit der Frequenzkorrektur nach Fridericia gearbeitet. Dieser Ansatz wurde jüngst dadurch bestätigt, dass auch die selbe Arbeitsgruppe des „Cardiac Safety Consortium“, die die Formel nach Pfeufer entwickelt hat, in der jüngsten Publikation aus 2017 ebenfalls wieder die einfachere Korrekturmethode nach Fridericia verwendet (148).

1.2 Limitationen der QTc-Studie

Bei der durchgeführten, retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 2060 Patienten gescreent und 392 Patienten in die schlussendliche Analyse eingeschlossen. Die demografischen Daten des Studienkollektivs entsprachen im Wesentlichen einem gängigen gemischt stationären Kollektiv psychiatrischer Patienten (209) mit entsprechend leichten Differenzen zwischen Männern und Frauen.

Die pharmakotherapeutische Behandlung orientierte sich an den Leitlinien (5), wobei durch die Zusammensetzung des Kollektivs aus überwiegend intensiv-psychiatrisch behandelten Patienten eine hohe Medikationsdichte zu verzeichnen war:

20,4 % der Patienten (N = 80) wurden in Monotherapie behandelt, also ohne psychiatrische Komedikation, mit 45,9 % (N = 188) des Gesamtkollektivs auch ohne weitere ohne somatische Komedikation. Allerdings waren bei 41,1 % (N = 161) der Patienten drei oder mehr psychiatrische Medikamente zu verzeichnen, und nur 17,8 % (N = 70) der Patienten hatten am Tag der EKG-Messung weniger als drei Medikamente insgesamt im Portfolio. Diese beachtliche Zahl an polymedizierten Patienten im Kollektiv kann daher eine Verzerrung der Ergebnisse verursachen, wenn auch in keine spezifische Richtung, da sowohl Medikamente mit verlängerndem als auch verkürzendem Effekt auf die QTc-Zeit verabreicht wurden, vor allem aber da die Mehrzahl der Medikamente keinen belegten Einfluss ausübt (nur 19 Patienten, entsprechend 4,9 %, mit wirklich nur einem Medikament, ohne somatische Komedikation).

Bei Durchführung der linearen Regression wurde auch auf einen möglichen Zusammenhang der QTc-Zeit mit dem Alter der Patienten (208), dem Geschlecht (206, 208) sowie der Anzahl an potentiell die QTc-Zeit verlängernden Medikamenten (80) überprüft. Dabei konnte das steigende Alter, das als zusätzlicher Risikofaktor in der Literatur vielfach Berücksichtigung findet, bestätigt werden. Der Effekt des genetischen Scores alleine erklärte einen signifikanten Anteil der Varianz, mit einem nach Cohen mittelstarken Effekt, die Hinzunahme des Alters in dieses Rechenmodell verdreifachte die Varianzaufklärung und es ließ sich ein starker Effekt nach Cohen berechnen.

Zwar ergibt sich mit steigendem Alter auch eine deutliche Steigerung der Begleiterkrankungen und damit der Anzahl der verabreichten Medikamente (210, 211), da dies jedoch im vorliegenden Kollektiv berücksichtigt wurde kann von einem unabhängigen Effekt des Alters ausgegangen werden.

Entgegen der Literaturangaben konnten für den anerkannten Risikofaktor weibliches Geschlecht, als auch für die Anzahl potentiell QT-verlängernder Medikamente keine zusätzlichen Effekte auf die Repolarisationsdauer ermittelt werden.

Weibliches Geschlecht wurde in der Vergangenheit oft ebenso mit einem erhöhten Risiko einer QT-Verlängerung, wie auch mit dem Risiko für das Auftreten von TdP in Verbindung gebracht. Dies wird jedoch weniger der Tatsache der „Weiblichkeit“ der Patienten zugeschrieben, als vielmehr einem protektiven Effekte der androgenen Hormone, gestützt durch die Tatsache dass sich die mittleren QT-Zeiten in steigendem Lebensalter, also bei hormoneller Angleichung, nivellieren (208). Der Effekt des Geschlechtes auf die QT-Zeit gilt in der Literatur als belegt, immerhin findet er bereits Eingang über diverse Korrekturformen (206) und über unterschiedliche Normbereiche für Männer und Frauen (36). Warum sich dies im vorliegenden Kollektiv nicht replizieren ließ kann mehrere Gründe haben. Zum einen sind durch das Kollektiv selbst die weiblichen Patienten in der Anzahl unterrepräsentiert. Zudem ist durch eine psychiatrische Erkrankung selbst die QT-Zeit etwas verlängert (59), was wiederum bei der Zusammensetzung des Patientensamples einen nivellierenden Einfluss erklären könnte. Zuletzt ist es natürlich so, dass durch die Einschlusskriterien keine unmedizierten Patienten im Kollektiv vorhanden sind, und ein spiegelabhängiger Einfluss der Medikation wurde in dieser Studie nachgewiesen. Ist dieser in seiner Effektstärke in der Nähe des Effektes des Geschlechtes auf die QT-Zeit, lässt sich ein weiterer Zusammenhang rechnerisch nicht feststellen.

Dass auch die Anzahl potentiell QT-Zeit-verlängernder Medikamente rechnerisch keinen Einfluss auf die Repolarisationsdauer im vorliegenden Kollektiv ausübt, lässt sich ähnlich begründen. So ist das pharmakokinetische Interaktionspotential, das laut manchen Publikationen für das höhere QT-Zeit-verlängernde Potential verantwortlich ist (116, 212, 213), durch die erfolgte Spiegelmessung praktisch ausgehebelt. Wenn der Serumspiegel des tatsächlich QT-verlängerndes Medikamentes nicht im supratherapeutischen Bereich ist, lässt sich eine kritische pharmakokinetische Interaktion ausschließen. Möglich ist jedoch auch, dass manche der als potentiell QT-Zeit-verlängernd gelisteten Medikamente diesen Effekt nur in sehr geringem Maße ausüben, so dass dieser in einem kleineren Kollektiv zu schwach ist um entdeckt zu werden. Um dies abschließend zu klären, wären in Zukunft kontrollierte Studien notwendig.

Die Assoziationen zwischen einzelnen genetischen Markern und der Repolarisationsdauer sind breit über die unterschiedlichsten Gene verteilt. Die Hypothese, dass diese einzelnen, kleinen Effekte in einem bestimmten Rahmen additiv sein könnten, wurde in der Vergangenheit bereits durch mehrere Arbeitsgruppen in großen Metastudien analysiert und bestätigt (77-79). Diese Studien schlossen insgesamt über 34.000 Patienten ein und die Ergebnisse wurden grundsätzlich anhand unterschiedlicher Studienkollektive repliziert. Die Ergebnisse dieser Studien konnten anhand des eigenen Kollektivs weitestgehend repliziert werden. Da die zitierten Studien die Assoziationen per GWAS ermittelten, vielfach lediglich imputierte Werte angeben konnten und daher aktiv um direkte Genotypisierungen zur Replikation der Ergebnisse warben, ist bereits das Ergebnis der Assoziationen der Einzelpolymorphismen mit der QTc-Zeit ein Mehrwert im Vergleich mit der zugrundeliegenden Literatur. Die Mehrzahl der untersuchten genetischen Marker wurde mit Hilfe des Multiplex-PCR-Verfahrens iPlex[®] bestimmt. Lediglich die Einzelpolymorphismen, die aus technischen Gründen, wie zum Beispiel zu starke Sequenzüberlappung der verwendeten Primer, nicht in einem der Multiplexe analysiert werden konnten, wurden einzeln mit Hilfe des KASP-Verfahrens bestimmt. Damit ist eine direkte Bestimmung jedes einzelnen genetischen Markers gewährleistet.

Auch im Vergleich der Studienkollektive ist das hier Untersuchte, wenn auch anhand retrospektiver Daten, besser durchleuchtet, inklusive Erfassung der Serumelektrolyte und der kompletten Medikation. Der Einfluss der psychiatrischen Medikamente kann hier direkt und serumspiegelabhängig berücksichtigt werden, was auch explizites Hauptziel dieser Studie ist: Der Einfluss unveränderlicher Genetik im Vergleich zur klinisch veränderbaren Medikation kann somit direkt untersucht werden.

Durch das naturalistische Studiendesign war die durchgeführte Studie zwar nahe am tatsächlichen Patienten, jedoch weist dieses Design Schwächen auf, die bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind:

Die Dosierungen der Medikamente waren aufgrund des naturalistischen Designs nicht standardisiert. Dem wurde in der Auswertung und Berechnung der Korrelationen durch die Verwendung der Serumspiegel anstatt der Dosen entgegengetreten, womit der Einfluss der Pharmakokinetik auf die Auswertung nivelliert werden konnte.

Die Diagnosen des Kollektivs waren in der Hauptsache aus dem schizophrenen F2X-Bereich der ICD-10 (11), aber auch Patienten mit Diagnosen aus dem F3X-Bereich, sowie weitere abweichende und zusätzliche diagnostizierte Erkrankungen waren zu großem Anteil vertreten. Dies bedingt sich aus dem Einschlusskriterium der „endogenen Psychose“, was in einer breiten Streuung der

Grunddiagnose, und damit auch der Medikation resultiert. Was sich nachteilig im Sinne eines homogenen Patientenkollektives auswirkte, resultierte jedoch in dem Vorteil, dass auch eine große Gruppe an mit Trizyklika behandelten Patienten in das Studienkollektiv aufgenommen wurde. Damit konnte das Patientenkollektiv zu einem der größten in der Thematik der QTc-Verlängerungen untersuchten psychiatrischen Samples werden.

Für genetische Untersuchungen, besonders bei polygener Betrachtung, ist das Kollektiv mit 392 Patienten dennoch verhältnismäßig klein, gemessen an den durch die Berechnungen entstehenden Freiheitsgrade (87). Dies kommt besonders bei seltenen Polymorphismen zum Tragen: Es gibt in der Auswahl der SNPs einige selten vorkommende Varianten, die einen relativ starken Effekt auf die Repolarisationsdauer ausüben. Ein Auftreten dieser Polymorphismen im eigenen Sample hat damit rechnerisch das Potenzial, die errechneten Signifikanzen zu verschieben. Die Berücksichtigung der Effektstärke auf die großen Kollektive der QTGEN (78)- und QTSCD (77)-Studien trägt diesem Umstand Rechnung. Daher wurde auch im eigenen Kollektiv diese Effektstärke berücksichtigt, und in Abhängigkeit der Anzahl der Risikoallele einbezogen.

Zur Berechnung der Korrelation zwischen dem jeweiligen Medikamenten-Serumspiegel wurden aus dem Gesamtsample Subgruppen gebildet. Innerhalb der Subgruppen wurde jeweils nur der erste ermittelte Wert nach Studieneinschluss zur Berechnung herangezogen. Ein möglicher Mehrfacheinschluss einzelner Patienten mit entsprechender Gewichtung wurde verworfen. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, dass einzelne Patienten, bedingt durch den langen Studienzeitraum, mit unterschiedlicher Medikation in verschiedenen Subsamples vorhanden sein können, aber in der Gesamtberechnung kein Mehrfacheinschluss erfolgt.

Für die Berechnung einer möglichen Interaktion zwischen der patientenindividuellen Genetik und der Höhe des Serumspiegels eines Medikamentes war im Wesentlichen eine Forderung zu erfüllen: Der Effekt des Serumspiegels zusammen mit dem Effekt der Genetik sollte mehr Varianz erklären als der Serumspiegel für sich alleine. Nicht relevant in dieser Berechnung ist, ob in der entsprechenden Subgruppe auch der genetische Risikoscore alleine mathematisch das geforderte Signifikanzniveau erreicht. Dies konnte vernachlässigt werden, da der Effekt des Serumspiegels in der entsprechenden Subgruppe deutlich überwiegt.

Als reine Beobachtungsstudie wurden nur Patienten, keine unmedizierten Kontrollen eingeschlossen. Die zugrundeliegende Studie weist zwar ein großes Vergleichskollektiv, erhoben aus gesunden Blutspendern aus Unterfranken, auf. Jedoch liegen für diesen Personenkreis keine weiteren Daten wie Medikation, mögliche Erkrankungen mit kardialen Effekten oder auch Elektrokardiogramme vor. Damit war im Rahmen des vorliegenden Ethikvotums kein adäquates

Vergleichskollektiv verfügbar. Auch die somatische Komedikation ließ sich weder verhindern noch ausschließen. Eine rechnerische Überprüfung wurde getroffen, indem die Anzahl potenziell QTc-verlängernder Medikamente nach Arizona CERT (80) gegen die QTc-Zeit überprüft wurde. Ein Zusammenhang wurde hier, wie oben bereits erwähnt, jedoch nicht festgestellt.

Trotz verhältnismäßig großer Gesamtzahl an Studienpatienten waren die Möglichkeiten der Berechnung von Interaktionsmodellen stark eingeschränkt, da diese in sinnvollem Rahmen nur in spezifischen Subgruppen mit dementsprechend weniger Probanden möglich war. Auch durch das Rechenmodell selbst ergibt sich bei den Varianzanalysen, durch notwendige Dichotomisierung eigentlich stetiger Variablen, ein gewisser Genauigkeitsverlust. Damit ist nur eine Aussage über das ungefähre Ausmaß einer möglichen Repolarisationsverlängerung möglich, nicht aber eine exakte Quantifizierung oder gar die Festlegung von Schwellenwerten.

Die exakte Tageszeit der EKG-Bestimmung sowie der Blutentnahme war nicht standardisiert. Da die QTc-Zeit in Abhängigkeit des circadianen Rhythmus fluktuiert (52), kann dies ein nicht unerheblicher Störfaktor sein. Ebenso war daher der Abstand zwischen Blutentnahme und EKG-Kontrolle nicht standardisiert. Idealerweise wäre eine exakt zeitgleiche Erhebung zu verwenden, um den direkten Effekt besser quantifizieren zu können.

Auch als methodisches Problem kann die Tatsache gesehen werden, dass nur sehr wenige Patienten eine pathologisch verlängerte Repolarisationsdauer über 460 ms (36) aufwiesen. Zwar ist dies ein prinzipiell positiver Befund, der sich nicht zuletzt auf die klinische Kontrolle des EKG zurückführen lässt, jedoch schränkt sich dadurch die Berechnung möglicher Effektstärken stark ein. Die für eine Auswertung besonders interessanten kritischen Fälle werden naturgemäß direkt aufgrund der festgestellten Symptomatik therapiert, was wiederum die rechnerische Signalstärke mindert.

Ideales Instrument zur Detektion einer die Repolarisationszeit verlängernden Wirkung eines Arzneistoffes wäre eine Studie, die im Gegensatz zur vorliegenden nicht als Querschnitt, sondern longitudinal durchgeführt würde. Somit könnte jeder Patient als seine eigene Kontrolle berechnet werden, sei es unmediziert oder bei Änderung eines Parameters.

Im Verlauf der Studie waren keine festen Messzeitpunkte möglich, da jede Messung, sei es durch ein Elektrokardiogramm oder eine Blutentnahme, einer therapeutischen Indikation bedurfte. Da entsprechend der Leitlinien (214) therapiert wurde, kann aber von einer grundsätzlichen Standardisierung ausgegangen werden.

Da die Festlegung des Messzeitpunktes eben nicht standardisiert war, wurde der Studieneinschluss ganz praktisch auf den ersten verfügbaren Messwert festgelegt. Er war also,

den Leitlinien folgend, in der Regel therapeutisch indiziert. Eine longitudinale Beobachtung einzelner Patienten war trotz mehrerer vorliegender Spiegel nur eingeschränkt möglich: Häufig wurden Änderungen in der Medikation vorgenommen, bevor ein weiterer Serumspiegel gemessen wurde, die Änderung in der Medikation war damit der Anforderungsgrund der Serumspiegelmessung. Als zweckmäßiger Kompromiss wurde daher bei Vorliegen mehrerer Messwerte pro Patient grundsätzlich der jeweils erste zur Berechnung herangezogen. Dadurch ist tendentiell die geringste Beeinflussung durch therapeutische Interventionen zu erwarten, auch wurde die Medikation zu Behandlungsbeginn meist mit weniger zusätzlich beeinflussender Komedikation verabreicht. Somit war die größtmögliche Standardisierung des naturalistischen Kollektives gegeben. Damit erwies sich die Herangehensweise als geeignet zur Detektion wie auch zur Quantifizierung der medikamenteninduzierten QT-Zeit-Verlängerung unter Berücksichtigung der genetischen Prädisposition des Patienten.

1.3 Zusammenhänge der Repolarisationsdauer mit der Medikation

Ein Punkt, den es bei der Betrachtung medikamenteninduzierter QT-Verlängerung zu beachten gilt, ist das Verhältnis von Bindungsaffinität und Bindungskinetik. Radioligandenbindung, wie sie in der Wirkstoffforschung häufig eingesetzt wird, erfasst nur die Bindung an den Ionenkanal, nicht die physiologische Aktivität oder die Beeinträchtigung der Ionenkanalfunktion (215). Es wird vermutet, dass eine hohe Anzahl neuer Wirkstoffe aufgrund eines solchen Tests nicht zur Marktreife weiterentwickelt werden, ohne abschließend das torsadogene Potential tatsächlich erfasst zu haben (216). Auch die Berücksichtigung der Kinetik, also wie stark und lange ein Stoff im Kanal verbleibt, hat bis dato die Vorhersagen der Tatsächlichen QT-Verlängerung in vivo nur unvollständig optimieren können (82).

Die Bindungsaffinität und -kinetik alleine reicht also nicht aus, einen entsprechenden QT-verlängernden Effekt vorhersagen und quantifizieren zu können. Eine naheliegende Forderung ist, die Dosierungen der Medikamente so anzupassen, dass die Blutspiegel in ausreichendem „Sicherheitsabstand“ zur halbmaximalen inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) für die I_{Kr} -Blockade stehen (217).

Im Bereich der anticholinergen Haupt- und Nebenwirkungen existieren bereits Untersuchungen zur Konzentrationsabhängigkeit. Beispielsweise wurde bereits erwiesen, dass der Blutspiegel wie die lokale Konzentration anticholinerg wirkender Medikamente ein hohes Nebenwirkungspotential prädiziert (115). Dieses Wissen um diese Spiegelabhängigkeit der „anticholinergen Last“ lässt sich auch auf die Spiegelabhängigkeit der „kardialen Last“ extrapolieren.

Diskussion

In der durchgeführten Studie wurden vermutete QTc-verlängernde Effekte in Abhängigkeit von der Serumkonzentration für mehrere Medikamente bestätigt.

Keine signifikanten Ergebnisse konnten dagegen für die Medikamente Doxepin, Mirtazapin, Venlafaxin, Aripiprazol, Olanzapin, Perazin, Quetiapin und Risperidon ermittelt werden. Diese Medikamente wurden sämtlich in der Vergangenheit bereits mit klinisch relevanten QTc-Verlängerungen und TdP in Verbindung gebracht (36, 93, 96, 98, 99, 101, 104, 107, 213, 218-220).

Der Mirtazapin-Serumspiegel korrelierte zwar unter Bazetts Frequenzkorrektur signifikant mit der QTc-Zeit, nicht aber unter Anwendung Fridericias Formel. Die Tatsache, dass hier auch die Herzfrequenz signifikant mit dem Serumspiegel korreliert, stärkt die Vermutung, dass es sich eher um noradrenerge Effekte denn um eine Ionenkanalblockade am Herzen, und somit nur eine scheinbare QTc-Verlängerung, handelt. Ein Grund des Auftauchens von Mirtazapin auf der Liste potentiell gefährlicher Medikamente ist die weit verbreitete Gabe dieses Arzneistoffes in der Gruppe polymedizierter Alterspatienten (107, 115, 221), also einer Gruppe mit vielfältigen Risikofaktoren.

In der Gruppe der mit Venlafaxin behandelten Patienten korrelierte bemerkenswerterweise nur die Dosis mit der Herzfrequenz, weitere Zusammenhänge konnten im untersuchten Patientenkollektiv nicht ermittelt werden.

Für Aripiprazol und Perazin ist in der Literatur nur ein schwacher Zusammenhang beschrieben (80, 219), im Falle von Perazin eher als metabolischer Inhibitor anderer QTc-verlängernder Substanzen (125). Somit ist ein negatives Ergebnis bezüglich eines Zusammenhanges des Serumspiegels mit der Repolarisationsdauer wenig überraschend.

Bemerkenswerter ist die Tatsache, dass im untersuchten Kollektiv auch keine Zusammenhänge der QTc-Zeit mit Serumspiegeln von Olanzapin (91, 92, 95, 98, 107, 154, 220), Quetiapin (36, 93-95, 153, 160, 220, 222) und Risperidon (91, 95, 96, 98) gefunden wurden. Diese Arzneistoffe werden in der Literatur vielfach genannt, auch waren die Subsample-Größen von bis zu 119 Patienten nicht klein. Zwar könnte das generell erhöhte Risiko schizophrener Patienten für verlängerte QTc-Zeiten (59), sowie die Komedikation (220) einen beeinflussenden Faktor ausüben. Diese Gruppe an Patienten wird in der Literatur (33) ebenso wie im vorliegenden Studienkollektiv in der Mehrzahl polymediziert. Dennoch wäre, im Falle des Zutreffens des angenommenen Zusammenhanges der QTc-Zeit mit dem Blutspiegel, unter den vorliegenden Bedingungen ein signifikantes Ergebnis zu erwarten gewesen.

Für Risperidon wurde bereits ein Zusammenhang toxischer Spiegel mit einer verlängerten QTc-Zeit berichtet (91, 95, 96, 98) , im Rahmen dieser Studie wurden solche Serumspiegel nicht

gemessen. Im therapeutischen, wie auch im leicht suprathérapeutischen Bereich scheinen noch keine QTc-verlängernde Effekte aufzutreten.

Möglicherweise ist der Zusammenhang der Gabe dieser Medikamente mit dem Risiko einer QTc-Verlängerung schwächer als bisher angenommen, ein Zusammenhang lässt sich zumindest anhand des untersuchten Patientenkollektives nicht belegen.

Für die Arzneistoffe Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin und Haloperidol wurden spiegelabhängige QTc-verlängernde Effekte ermittelt, daher wurden die Patientengruppen unter diesen Medikamenten eingehender untersucht und auch die Genetik einbezogen.

1.3.1 Die Trizyklika Amitriptylin und Clomipramin

In der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva standen Amitriptylin, vor allem sein aktiver Metabolit Nortriptylin und das strukturell verwandte Clomipramin in starkem Zusammenhang mit einer prolongierten Repolarisationsdauer. Die Tatsache, dass diese Arzneistoffe die QTc-Zeit verlängern können ist bereits länger bekannt (100-103), dass dieser Effekt signifikant vom Serumspiegel abhängt wurde hier das erste Mal an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt. In dieser Subgruppe erklärte eine Kombination aus Serumspiegel und dem genetischen Risikoscore einen signifikant höheren Anteil der Varianz der QTc-Zeit, als dies die jeweiligen Parameter alleine vermochten, und dies mit einem nach Cohen mittelstarken Effekt.

Als einzige untersuchte Subgruppe war es in diesem Sample möglich, den Einfluss des therapeutischen Referenzbereiches zu überprüfen: Ein durchgeführter Test auf homoskedastizität erlaubte eine Varianzanalyse nach Einteilung in „unterhalb“, „innerhalb“ und „oberhalb des therapeutischen Bereiches“. Für eine solche Reduktion erwies sich jedoch auch dieses Sample als zu klein, es wurden keine signifikanten Ergebnisse ermittelt.

Im Vergleich zum Amitriptylin-Sample reduziert sich in der Clomipramin-Subgruppe, wenn auch bei deutlich größerem Effekt des Clomipramin alleine, die aufgeklärte Varianz, wenn auch nur in geringem Maße. Diese Verringerung der Varianzaufklärung des Serumspiegels von Clomipramin durch Hinzunahme des genetischen Risikoscores in das Rechenmodell der multiplen linearen Regression lässt sich dadurch erklären, dass der Effekt des Arzneistoffes alleine bereits so groß ist, dass er das verhältnismäßig schwache Signal, das durch den Risikoscore generiert wird, schlichtweg überlagert. Dies ergibt im Zusammenhang mit den Varianzanalysen ein stimmiges Bild. Bei Dichotomisierung der Variablen erreicht auch das kombinierte Modell Signifikanz. Die geringere Varianzaufklärung (16.2 % gegenüber 44.4 %) im Vergleich zur Regression ergibt sich durch den Genauigkeitsverlust durch die Vereinfachung, zumal der Mediansplit des Serumspiegels nicht automatisch im Bereich liegt, der unter Umständen einen kritischen Grenzwert für I_{Kr} -

Hemmung und weitere konzentrationsabhängige Effekte existiert. Auch spielt sicherlich die im Vergleich zu Amitriptylin deutlich kleinere Samplegröße eine Rolle, da dadurch kleine Effekte sowie seltenere Polymorphismen unterrepräsentiert sein können.

1.3.2 Clozapin

Für das Antipsychotikum Clozapin konnten die Vorbefunde nicht repliziert werden. So wurden in der Vergangenheit bereits Fälle für TdP im Zusammenhang mit Clozapingabe berichtet (90), und auch eine konzentrationsabhängige I_{Kr} -Hemmung experimentell bestätigt (91).

Doch im hier untersuchten Kollektiv ließ sich dieser Zusammenhang mit nicht toxischen Serumspiegeln nicht darstellen. Allerdings konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der zweiten und dritten Terzile der Serumspiegel besteht. Dies stützt die Vermutung, dass erst erhöhte Werte ab einem gewissen Schwellenwert zu einem Effekt auf die Repolarisationsdauer führen, und dass nicht exorbitant erhöhte Serumspiegel eben nicht zu toxisch erhöhten intrazellulären Konzentrationen führen, die somit keine klinisch relevante QTc-Verlängerung hervorrufen. Dies deckt sich mit der Aussage der zitierten Studie von Titier et al, dass für Clozapin, wenn überhaupt, nur ein geringer Effekt unter therapeutischen Konzentrationen zu erwarten ist (154). Auch Warner et al. stellten bereits fest, dass untertherapeutischen Dosen von Clozapin keine QTc-Verlängerung zu erwarten ist, und dass kritische Elektrokardiogramme nur bei gleichzeitigem Auftreten weiterer Risikofaktoren wie die QTc-Zeit beeinflussende Komedikation oder kardialer Erkrankungen zu erwarten sind (90).

Einen Hinweis auf mögliche anticholinerge Effekte liefert die Tatsache, dass unter Clozapin ein signifikanter Zusammenhang der Herzfrequenz ($F(1,125) = 18.709$, $p = .000$, $R = .361$), ermittelt wurde, aber kein signifikanter Zusammenhang mit der QTc-Zeit nach Fridericia. Da die Herzfrequenz generell erhöht war, und die QTc-Zeit nach Bazett bei höheren Herzfrequenzen überkorrigiert, ist dieser Effekt vermutlich rein auf die Herzfrequenz zurückzuführen. Dies deckt sich auch mit der Tatsache, dass Clozapin über anticholinerge Effekte die Herzfrequenz klinisch relevant erhöhen kann (115).

1.3.3 Haloperidol

Für Haloperidol wurde in der Vergangenheit bereits ein direkter, konzentrationsabhängig inhibitorischer Effekt auf I_{Kr} bei Oozyten des Krallenfroschs (*Xenopus*) gezeigt (223), was einen ersten Hinweis auf einen möglichen serumspiegelabhängigen Effekt auf die QTc-Zeit gibt. Dieser Effekt wurde von anderer Seite an isolierten feline Herzen repliziert (91). Auch die Tatsache, dass bei weiterbestehender Zulassung, keine Empfehlung von Herstellerseite mehr für die intravenöse Gabe der Haloperidol-Injektionslösung gegeben wird (89) und die Bestätigung dass unter

intravenöser Applikation erhöhte QTc-Zeiten gemessen wurden (224), lässt auf einen konzentrationsabhängigen Effekt schließen. Schließlich wird durch das direkte schnelle Anfluten im Vergleich zur intramuskulären Injektion bei gleicher Dosierung ein wesentlich höherer Spitzenspiegel erreicht.

Im eigenen Studienkollektiv konnte nun erstmalig ein sehr starker spiegelabhängiger Effekt auf die QTc-Zeit gezeigt werden, dagegen erreichte der genetische Risikoscore keine Signifikanz. Der Effekt des Haloperidol auf die QTc-Zeit zeigt einen mittelstarken Effekt nach Cohen, wobei die Tatsache, dass sich die Varianzaufklärung durch Hinzunahme des genetischen Scores in das Rechenmodell erhöht, für die Hypothese des additiven Modells spricht.

1.3.4 Fazit

Anhand der erhobenen Daten lassen sich mehrere Aussagen treffen:

Der Zusammenhang sowohl einzelner genetischer Polymorphismen, als auch eines genetischen Scores mit der Repolarisationsdauer des Herzens ließ sich anhand des analysierten Patientenkollektives bestätigen. Ebenfalls ließ sich ein vom jeweiligen Serumspiegel der Arzneistoffe Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin und Haloperidol abhängiger Effekt auf die Repolarisationsdauer belegen.

Kombiniert lässt sich die Annahme einer quantifizierbaren, verringerten Repolarisationsreserve bestätigen, die Effekte des grundsätzlichen genetischen Risikos und des spiegelabhängigen Effektes der Medikamente auf die QT-Zeit sind additiv.

In genauerer Betrachtung zeigt sich zudem, dass kein Interaktionseffekt zwischen dem genetischen Risikoscore für QT-Verlängerung und dem Serumspiegel eines Arzneimittels vorliegt. Das heißt, dass sich der Risikoscore und der jeweilige Serumspiegel nicht gegenseitig beeinflussen, und dass sich der Serumspiegel je nach Höhe des Risikoscores nicht unterschiedlich auf die die QTc-Zeit auswirkt. Die Effekte der beiden Parameter heben sich also weder auf, noch verstärken sie sich gegenseitig. Somit sind sie beide als unabhängige Prädiktoren mit additivem Effekt für eine verlängerte Repolarisationsdauer zu sehen. Anders ausgedrückt, verringert jeder Parameter für sich die Repolarisationsreserve zu einem bestimmten Maß. Somit ersetzt die genetische Analyse nicht die Spiegelkontrolle, und anders herum ersetzt die Spiegelkontrolle auch keine genetische Untersuchung im Hinblick auf ein mögliches kardiales Risiko:

Für die Abschätzung eines grundsätzlich bestehenden Risikos ist die Genotypisierung ein sehr sinnvolles Instrument, auch um eine sinnvolle Vorauswahl der Medikation zu treffen. TDM als ergänzende Maßnahme während der Therapie kann dagegen auch bei

repolarisationsverändernden Nebenwirkungen ein geeignetes Steuerungsinstrument sein. Somit kann man auch genetisch nicht festgelegten phänotypischen Mustern sowie pharmakokinetischen Interaktionen optimal begegnen.

Die Analyse genetischer Polymorphismen, wie auch die Kontrolle der Serumspiegel, lässt jeweils für sich genommen, die Abbildung eines patientenindividuellen Risikos zu. Studien, die die Abhängigkeit der Repolarisationsdauer von einem polygenen Risikoscore belegen, wurden in der Vergangenheit bereits durchgeführt (68, 77-79). Dabei wurde jedoch die Medikation der Patienten nicht einbezogen. Eine Abhängigkeit der QT-Zeit vom Serumspiegel psychiatrischer Medikamente wurde bis dato für eine Vielzahl an Arzneistoffen vermutet, aber kaum durch Studien belegt (36, 58, 150, 225). Ebenso ist dem Autor zum heutigen Tag keine Untersuchung bekannt, die den Zusammenhang einer verlängerten Repolarisationszeit mit Arzneistoff-Blutspiegeln im Zusammenhang mit genetischer Prädisposition des Patienten für eine solche Störung untersucht. Die Frage, ob das im Elektrokardiogramm gemessene Ergebnis also vom Medikament, der möglicherweise Überdosierung dieses Medikamentes oder dem patientenimmanenten Risiko ausgeht, war also bis zu der vorliegenden Untersuchung unbeantwortet.

Es war also, wie bereits ausgeführt, kein Interaktionseffekt zwischen dem patientenindividuellen genetischen Risiko und dem durch den Medikamentenspiegel ermittelten zusätzlichen Risiko zu ermitteln, stattdessen ist jedes Risiko als additiv zu betrachten. Damit lässt sich in der Praxis das Werkzeug TDM nicht durch eine genetische Untersuchung ersetzen, ebenso wenig lässt sich anders herum ein Risiko nicht abschließend durch TDM ausschließen. In Kombination eingesetzt können die genetische Analyse und das Therapeutische Drug Monitoring jedoch zu einer erheblichen Verbesserung der Therapiesicherheit beitragen.

2 Entwicklung und Validierung einer Extraktions-Methode zur quantitativen HPLC-Bestimmung von Antipsychotika aus getrockneten Blutproben

Die im Rahmen dieser Dissertation entwickelte Methode zur Trockenblutanalytik von Clozapin, Norclozapin und Quetiapin wurde nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und den gängigen Vorgaben validiert. Die Validierung erfolgte nach den Richtlinien der GTFCh, die wiederum angelehnt sind an die internationalen Anforderungen der FDA. Die Anforderungen bezüglich Richtigkeit, Präzision und Wiederfindung konnten allesamt erfüllt werden. Zwar lag die Extraktionseffizienz über alle drei Substanzen unterhalb der Empfehlung von 50 %, dies ist jedoch gemäß Richtlinien bei Erfüllung der Reproduzierbarkeitskriterien als zweitrangig anzusehen (146, 194).

Durch die Verwendung des kompletten Spots nach volumetrischer Auftragung konnten viele störende Einflüsse wie z.B. der Einfluss des Hämatokrit-Wertes, ausgeschlossen werden. Untersuchungen zur Spothomogenität, Blutvolumen im Punch oder Chromatographieeffekten waren daher nicht nötig (133, 226). Eine Analyse der unterschiedlichen Verteilung zwischen Serum und Blutzellen war durch die vollständige Zerstörung der Blutzellen durch Trocknen und anschließende Ultraschallbehandlung weder notwendig noch zielführend. Referenzwerte zur Vergleichbarkeit der Kapillar-Vollblut-Spiegel mit venös entnommenen Serumspiegeln wurden in der Literatur bereits ermittelt (201), wobei das Extraktionsverfahren mit 75 % Methanol und 25 % MTBE als Extraktionsmittel nicht reproduziert werden konnte.

Ein Ansäuern der Extraktionslösung erscheint sinnvoll, da ein höherer Protonierungsgrad der schwachen Basen Clozapin, Norclozapin wie Quetiapin die Löslichkeit verbessern sollte (227, 228). Schlussendlich wurde mit 1 % 1 M Salzsäure angesäuertes reines Methanol als das Extraktionsmittel der Wahl verwendet, da hier seine hohe Extraktionsausbeute zu großen Peakhöhen bei wenig Störpeaks führte. Auch war hier die Linearität im Messbereich gegeben. Eine Mischung aus 90 % Acetonitril und 10 % Ameisensäure erzielte zwar größere Peakhöhen und -flächen bei der Chromatogrammauswertung, die Linearität der Kalibriergerade war jedoch bedeutend schlechter, möglicherweise aufgrund höherer Standardabweichungen. Somit wurde dem, von den Chromatogrammen ausgehend, nur zweitbesten Extraktionsmittel aus 99 % Methanol und 1 % 1 M Salzsäure der Vorzug gegeben.

Ein Vorteil des eigenen Verfahrens liegt in der Tatsache, dass im Prinzip der gesamte Extraktionsprozess im selben Analyseviel geschieht. Dies verringert die theoretischen Möglichkeiten eines Substanzverlustes durch Überführen der Lösung in andere Gefäße.

Die Bestimmungsgrenzen lagen mit 21 ng/ml (Norclozapin), 30 ng/ml (Clozapin) und 32 ng/ml (Quetiapin) deutlich unterhalb der unteren therapeutischen Grenzen von 350 ng/ml für Clozapin und 100 ng/ml für Quetiapin. Für Norclozapin ist kein therapeutischer Bereich definiert, wobei der Spiegel unter normalen Umständen etwa bei der Hälfte des Clozapinspiegels, also im Verhältnis zwei zu eins, liegt (18). Damit kann eine untere Grenze von 175 ng/ml angesetzt werden, welche ebenfalls weit entfernt von der Bestimmungsgrenze liegt. Die Nachweisgrenzen für die drei Substanzen liegen mit 7 ng/ml, 11,5 ng/ml und 13,5 ng/ml nochmals deutlich unterhalb der Bestimmungsgrenzen. Somit ist eine mehr als hinreichende Quantifizierbarkeit der Analyten mit der hier vorgestellten Methode möglich. Es gibt aktuell noch keine definierten therapeutischen Bereiche speziell für die DBS-Messungen von Clozapin und Quetiapin, aber bereits Studien zum Verhältnis der Analyten im Vergleich von venösem Plasma zu kapillarem Vollblut, aus denen wiederum ein therapeutischer Bereich errechnet werden kann (133).

Für Quetiapin wurde in zwei Veröffentlichungen, einmal nach einmaliger und einmal nach mehrmaliger Gabe des Medikamentes, bei einem Kollektiv von 84 bzw. bei wiederholter Messung 40 gegenübergestellten Patientenproben ein Verhältnis Vollblut-/Plasma-Konzentration ein Bereich von 59 bis 68 % gefunden (229, 230). Für Clozapin ist die Datenlage bereits besser, hier wurde ein Gehalt von 73 % der Serumkonzentration in Vollblut bereits 2003 ermittelt, wobei kein Unterschied zwischen venösem und kapillarem Vollblut feststellbar war (231). Diese Ergebnisse liegen zwar etwas entfernt von den in der Literatur bereits ermittelten Bestimmungsgrenzen von 7 ng/ml für Clozapin und 5 ng/ml für Quetiapin, diese wurden jedoch mit der deutlich sensitiveren massenspektrometrischen Detektion ermittelt (201). Eine weitere Studie lässt darauf schließen, dass die errechneten Verhältnis-Faktoren durchaus anwendbar sein können. Hier wurden neben anderen Medikamenten auch für Clozapin und Quetiapin Faktoren für das jeweilige Verhältnis zwischen dem Gehalt in Vollblut und Serum, sowie zwischen kapillarem und venösem Vollblut ermittelt und einer klinischen Validation unterzogen. Dabei wurde in der Befundinterpretation kein Unterschied zwischen den einzelnen Matrices ermittelt, wenn die entsprechenden Umrechnungsfaktoren angewendet wurden (133).

Auch wenn die Langzeitstabilität für die untersuchten Analyten in Plasmaproben gelöst als erwiesen gelten darf (232), und die Stabilität der getrockneten Proben in der Theorie folglich höher sein dürfte, wurde dies überprüft um eventuelle, unerkannte Einflussfaktoren auszuschließen. Zudem ist es möglich, dass manche Substanzen in getrocknetem Zustand eine geringere Stabilität aufweisen (129). Die hier ermittelten Stabilitätsdaten der Proben für Clozapin, Norclozapin und Quetiapin belegen, dass die Probenstabilität, mit einem Test über vier Wochen, weit über den üblichen Analysezeitraum hinaus als gewährleistet bezeichnet werden kann. Auch

hier wäre für die routinemäßige Verwendung in Zukunft eine Stabilitätsuntersuchung von Patientenproben durchzuführen, da es Hinweise gibt, dass diese im Vergleich zu künstlich hergestellten Proben differiert: Je nach Behandlung des DBS-Papieres können bis zu 60 % des inaktiven Metaboliten Clozapin-N-Oxid zurück zu Clozapin umgewandelt werden, und so zu künstlich höheren Messwerten führen (233). Für Quetiapin gibt es derartige Untersuchungen nicht, aber um solche Stabilitätsprobleme auszuschließen wäre auch hier eine erweiterte Validierung sinnvoll.

Die ermittelten Werte für die Extraktionsausbeute liegen zwar für Clozapin und Norclozapin (33 und 42 %) unterhalb der Empfehlung der GTFCh von mindestens 50 %, aber da die Werte reproduzierbar sind und Bias sowie die relative Standardabweichung unter 20 % liegen, ist dies laut Literatur dennoch zulässig (146).

Gegen sogenanntes „Wet Packing“ erwies sich die Methode nicht als robust, dieser Fehler in der Präanalytik gilt es somit zu vermeiden.

Zusammengenommen darf die hier vorgestellte Dried-Blood-Spot-Methode zum TDM von Clozapin, Norclozapin und Quetiapin als geeignet für die routinemäßige Anwendung angesehen werden. Dadurch wäre im Nachgang die Ermittlung von validen therapeutischen Bereichen für kapillares Vollblut möglich, und man müsste sich nicht mehr auf experimentell ermittelte Umrechnungsfaktoren verlassen.

Der Nutzen von Therapeutischem Drug Monitoring in der Therapie mit Clozapin gilt, unter anderem in Bezug auf verringerte Rehospitalisierungsraten, als belegt (114). Dem Zusatznutzen eines DBS im Vergleich zur venösen Blutentnahme steht nun entgegen, dass bei Clozapingabe regelmäßige Blutbildkontrollen vorgeschrieben sind, die weiterhin einer venösen Blutentnahme bedürfen (234, 235). Die DBS-Blutentnahme aus der Fingerbeere zur Clozapinspiegel-Messung wird nach einer Studie von 2012 jedoch besser toleriert als die venöse Blutentnahme (236), ein Ergebnis das drei Jahre später reproduziert wurde (237). Im Sinne einer verbesserten Adhärenz hat diese neue Methode daher einen nicht zu unterschätzenden zusätzlichen Vorteil. Dieser Vorteil lässt sich so auch auf Quetiapin übertragen, bei dem die Durchführung eines TDM von vorneherein zur verbesserten Mitarbeit des Patienten sinnvoll ist und auch beiträgt (238). Auch der Forderung nach besseren Studien zum Nutzen von TDM kann durch das Ermöglichen einer häuslichen Blutentnahme durch den Patienten Rechnung getragen werden (30, 226).

2.1 Verbesserungsmöglichkeiten der HPLC-Methode

Eine Optimierungsmöglichkeit der verwendeten HPLC-Methode stellt der Verzicht auf die Zugabe von TEMED zum analytischen Laufmittel dar. Dieses dient der Besetzung freier Silanolgruppen bei

nicht vollständig endcappten RP-Säulen. Dies stellt bei den zur analytischen Auftrennung der (basischen) Antipsychotika angewendeten pH-Werten eine Rolle. Da in der Routine aber sogenannte „HD-Säulen“, die ein besonders gutes Endcapping-Verfahren durchlaufen haben, ist ein Verzicht auf die zusätzliche Base bei saurem pH möglicherweise unnötig. Vorteil wäre, dass die beim Zerfall von TEMED auftretenden Negativpeaks somit eliminiert wären, die unter Umständen zur Ersetzung der analytischen Säule führen, da diese teilweise nicht mehr regenerierbar ist.

Möglicherweise wäre die Verwendung einer Anreicherungssäule bei Anwendung der DBS-Methode verzichtbar, da bereits ein Aufarbeitungsschritt durch die Extraktion aus dem Vollblut geschieht. Jedoch sollte möglichst nah an der Routinemethode verblieben werden, um eine schnelle Implementierung des Verfahrens in die Routine zu ermöglichen. Eine Änderung der Methode im Sinne des Weglassens der Vorsäule würde einen Umbau voraussetzen, und damit die Analyse von DBS- und Serumproben auf derselben Anlage ausschließen. Zudem ist es nicht möglich, eine 100%ige Partikelfreiheit zu gewährleisten, so dass zum Schutz der analytischen Säule weiterhin eine Vorsäule zu favorisieren ist, auch um den Preis eines Verlustes an Analyt und damit eventuell an Signalstärke. Dafür steigt jedoch in gleichem Maß die Signalgüte, da eine Konzentration des Analyten am Säuleneingang erfolgt und ebenso das Grundrauschen der Basislinie durch Wegfall vieler störender Stoffe verbessert wird.

2.2 Fazit

Ziel war es, eine Methode zur DBS-Analytik zu entwickeln, die sich direkt in die aktuelle klinische Routine des Speziallabors für therapeutisches Drug Monitoring integrieren lässt. Es wurden mit den Whatman 903 DBS-Karten kommerziell erhältliche Filterpapiere verwendet, die für den Einsatz am Patienten bereits validiert wurden (239, 240). Durch Auswahl und Validierung des Extraktionsmittels und des Extraktionsvorganges konnte gezeigt werden, dass die Routinemethode mit UV-Detektion bereits sensitiv genug ist, um auch mit der reduzierten Probenmenge hinreichend sensitive Ergebnisse zu erzielen. Somit wäre diese Methode geeignet, ohne weiteren apparativen und personellen Aufwand DBS-Analytik zu betreiben. Die therapeutischen Referenzbereiche der Antipsychotika sind bis heute lediglich rechnerisch extrapoliert worden, diese Datenbasis wäre für die Zukunft durch Studien zu unterfüttern (133).

Zwar wurden auch in der Vergangenheit bereits DBS-Methoden für die untersuchten Arzneistoffe entwickelt und publiziert (155, 201), jedoch ist die hier validierte Methode die bis jetzt mit dem geringsten personellen, apparativen und damit auch finanziellen Aufwand durchführbare Variante. Zwar stellt die massenspektrometrische Detektion, vor allem mit Hilfe eines Triple-

Quadrupols, den Goldstandard in Bezug auf Sensitivität dar (241), die Verfügbarkeit dieser Geräte ist jedoch aufgrund der (noch) hohen Kosten bis heute eingeschränkt (129, 133).

Zur direkten Verwendbarkeit wäre lediglich noch ein Test mit „echten“ Patientenproben wünschenswert, der jedoch kein Bestandteil der vorgeschriebenen Validierung ist.

Es ist hier eine einfache, mit wenig zusätzlichem Aufwand durchführbare Methode vorgestellt worden, um diese Substanzen aus DBS zu bestimmen. Der Vorteil liegt hier eindeutig in der einfachen Reproduzierbarkeit und durch die Verwendung gängiger Routineanalytik in der direkten Integrierbarkeit in die Routine eines klinisch-chemischen Labors. Dadurch entstehen wenig zusätzliche Kosten, was eine breite Anwendbarkeit gewährleisten dürfte.

3 Ausblick

Die hier durchgeführte Studie zur Abhängigkeit der QTc-Zeit von individueller Genetik und der Medikation kann als Pilotstudie gelten, um in Zukunft durch größere Studien Genotyp-abhängige Serumspiegelbereiche zu definieren. Auch kann es helfen, die aktuellen therapeutischen Grenzen zu verfeinern, da das jedem einzelnen Patienten zugrundeliegende genetische Risiko als Störfaktor bei der Berechnung von Referenzbereichen Berücksichtigung finden kann und somit zur Bias-Kontrolle beiträgt. In Zukunft können somit Serumspiegelbereiche ermittelt werden, die in Abhängigkeit der Genetik ein individuelles und sicheres Behandeln des Patienten mit der für ihn optimalen Medikation ermöglicht. Bis dahin bleibt die Spiegelbestimmung das Instrument der Wahl, um die Therapie zu optimieren.

Der Anwendung der Dried-Blood-Spot-Analytik in der klinischen Praxis des Therapeutischen Drug Monitoring von Clozapin und Quetiapin steht in Zukunft nichts mehr im Wege. Es sollten zur sicheren Anwendung jedoch vergleichende Studien zwischen Arzneistoffkonzentrationen in venösem Serum und kapillarem Vollblut durchgeführt werden, entweder um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu dokumentieren, oder falls dies nicht möglich ist, um neue therapeutische Bereiche für die DBS-Analytik zu definieren.

E Zusammenfassung

1 Verlängerung der kardialen Repolarisationsdauer unter psychiatrischer Medikation bei gleichzeitigem genetischen Basisrisiko

Vielen Psychopharmaka wird eine repolarisationsverlängernde Wirkung zugeschrieben. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung, erkennbar an einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm, ist in den vergangenen Jahren, aufgrund des Zusammenhanges mit lebensbedrohlichen Torsades-de-Pointes-Tachyarrhythmien, in den Fokus der klinischen Forschung gerückt. Aufgrund dieser Nebenwirkung werden viele gut wirksame Arzneimittel einer erneuten eingehenden Nutzen-Risiko-Analyse unterzogen und in manchen Fällen führte dies zu einer Limitierung der pharmakologischen Möglichkeiten.

Als Hauptmechanismus für eine Psychopharmaka-induzierte QT-Zeit-Verlängerung gilt die Blockade von kardialen Kaliumkanälen. Aber auch genetische Veränderungen unterschiedlicher kardialer Ionenkanäle gelten als Risikofaktoren, ebenso wie Effekte anderer ionenabhängiger Signalwege. Da Patienten mit genetischer Prädisposition ein defacto erhöhtes Risiko für eine pharmakologisch induzierte QT-Zeit-Verlängerung aufweisen, spricht man von reduzierter Repolarisationsreserve, mit erhöhtem Basislinienrisiko für kardiale Nebenwirkungen.

Ziel war es, über einen additiven genetischen Risikoscore eine Quantifizierung individueller Vulnerabilität zu erreichen und zu zeigen, dass dieses Risiko durch die Kontrolle von Medikamenten-Serumspiegeln modulierbar sein kann.

Aus einer prospektiven Studie, mit 2062 an endogener Psychose leidenden Patienten des Zentrums für Psychische Gesundheit des Universitätsklinikums Würzburg, wurden 392 Patienten (mittleres Alter bei Studieneinschluss $41,0 \pm 15,0$ Jahre, 36,2 % Frauen) rekrutiert. Primäres Einschlusskriterium für die angeknüpfte, retrospektive Studie war das Vorliegen einer Serumspiegelbestimmung der psychiatrischen Medikation binnen drei Tagen vor oder nach einer elektrokardiographischen Untersuchung (N = 392). Die den Einschlusskriterien entsprechenden 392 Patienten wurden daraufhin auf 62 Einzelpolymorphismen, die in Verbindung mit einer verlängerten QT-Zeit stehen, getestet und die Ergebnisse mit den patientenspezifischen Daten aus den elektrokardiographischen Untersuchungen korreliert.

Des Weiteren wurden, basierend auf vier großen Publikationen des internationalen „Cardiac Safety Consortium“ (77-79, 148), bekannte polygene Risikoscores, die diese Risikopolymorphismen enthalten, anhand des eigenen Patientenkollektivs berechnet und durch Korrelation mit der QT-Zeit überprüft. Diese Scores funktionieren jeweils nach einem Additionsmodell, bei dem nach unterschiedlicher Gewichtung das individuelle Risiko, das durch

Zusammenfassung

das Vorhandensein eines bekannten Risikopolymorphismus quantifizierbar wird, zu einem Gesamtrisiko aufsummiert wird.

Darüber hinaus ist das Patientenkollektiv auf einen Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel der psychiatrischen Medikation und der QT-Zeit geprüft worden. Dazu wurde das Gesamtkollektiv in medikamentenspezifische Subgruppen unterteilt (Amitriptylin (N = 106), Clomipramin (N = 48), Doxepin (N = 53), Mirtazapin (N = 45), Venlafaxin (N = 50), Aripiprazol (N = 56), Clozapin (N = 127), Haloperidol (N = 41), Olanzapin (N = 37), Perazin (N = 47), Quetiapin (N = 119) und Risperidon (N = 106)).

Abschließend wurden die Subkollektive in einem kombinierten Rechenmodell daraufhin geprüft, ob Zusammenhänge zwischen den genetischen Risikoscores nach Strauss et al. (148) mit dem jeweiligen Medikamenten-Serumspiegel auf die QT-Zeit bestehen.

13 der 62 untersuchten Einzelpolymorphismen zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit einer verlängerten Repolarisationsdauer. Ebenfalls korrelieren polygene Risikoscores einer verlängerten kardialen Repolarisation und erklären einen dabei signifikanten Anteil der Varianz. Die Ergebnisse der Literatur, bezüglich der Scores nach Pfeufer et al. (77) ($R = 0,124$, $p = 0,014$; $N = 392$), nach Noseworthy et al. (79) ($R = 0,169$; $p = 0,001$; $N = 392$), sowie nach Strauss et al. (148) ($R = 0,199$; $p = 0,000$; $N = 392$) konnten anhand des eigenen Kollektives reproduziert werden, wohingegen der Score von Newton-Cheh et al. (78) keinen signifikanten Zusammenhang mit der QT-Zeit zeigte ($R = 0,029$; $p = 0,568$; $N = 392$).

In der Subgruppenanalyse konnte ein stark vom Serumspiegel abhängiger, verlängernder Effekt auf die QT-Zeit für die Arzneistoffe Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin, und Haloperidol nachgewiesen werden. Die Analyse der mit Amitriptylin behandelten Patienten (N = 106) ergab für Nortriptylin ($F(1,104) = 5.986$; $p = .016$, $R = .233$), als auch für den Summenspiegel aus Amitriptylin und Nortriptylin ($F(1,104) = 4.408$, $p = .038$, $R = .202$) einen signifikanten, nach Cohen einen mittelstarken Zusammenhang mit der QT-Zeit. Starke Effekte auf die QT-Zeit wurden im Zusammenhang mit den Serumspiegeln der Medikamente Clomipramin ($F(1,46) = 39.589$, $p < .001$, $R = .680$, $N = 48$) und Haloperidol ($F(1,39) = 12.672$, $p = .001$, korrigiertes $R^2 = .245$, $N = 41$) errechnet.

Ein kombiniertes Rechenmodell, das sowohl den Einfluss des jeweiligen Serumspiegels, als auch des genetischen Risikoscores nach Strauss et al. (148) berücksichtigte, erlaubte bei diesen Arzneistoffen eine signifikant höhere Varianzaufklärung der QT-Zeit, als die jeweiligen Effekte für sich genommen.

Die QT-Zeit gilt als erwiesenermaßen genauso abhängig von der individuellen genetischen Ausstattung, wie auch von Serumspiegeln potentiell als QT-verlängernd eingestufte Medikamente. Diese Effekte scheinen additiv verknüpfbar, so dass das von Roden et al. entwickelte Konzept der reduzierten Repolarisationsreserve (54) als bestätigt gelten darf. Die jeweiligen Einzeleffekte vom genetischen Risiko, sowie der Medikation haben zusammen einen größeren Einfluss auf die gemessenen QT-Zeit als für sich alleine genommen. Durch die Genetik lässt sich somit tatsächlich eine grobe vorab-Risikoabschätzung treffen. Dies könnte nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse durch Kontrollen des EKGs und des Serumspiegels moduliert werden und somit vielfältigere therapeutische Möglichkeiten erhalten.

2 Entwicklung und Validierung einer Dried-Blood-Spot-Methode zum therapeutischen Drug Monitoring von Clozapin und Quetiapin

Die Technik der Extraktion und Analyse von Stoffen aus getrocknetem Blut ist bereits seit den 1960er Jahren bekannt, wurde bis zur jüngeren Vergangenheit aber eher zu diagnostischen Zwecken angewendet. Durch Fortschritte in der Analytik im Sinne ausgefeilterer Chromatographie und sensitiverer Detektion wurde das Verfahren der Dried-Blood-Spot-Analytik auch für die Spiegelbestimmung von Arzneistoffen interessant. So wurden auch im Bereich des Therapeutischen Drug Monitorings bereits Methoden, beispielsweise für Antibiotika, Antiepileptika, Virostatika und in jüngerer Zeit auch Antidiabetika publiziert. Die Vorteile in der Probenhandhabung und durch geringeren Aufwand bei der Blutentnahme sowie geringeres Probenentnahmenvolumen werden durch weitere Fortschritte im Bereich der Analytik vordergründiger.

Ziel war es, ein Extraktionsverfahren zu entwickeln und zu validieren, dass die gemeinsame Quantifizierung der häufig verabreichten Antipsychotika Clozapin und Quetiapin aus einem einzelnen getrockneten Blutstropfen ermöglicht.

Die Extraktion mit einer Mischung aus 99 % Acetonitril und 1 % 1 M Salzsäure und anschließender HPLC-Analyse mit Säulenschaltung und photometrischer Detektion wurde nach den Richtlinien der Gesellschaft für toxikologische und forensische Chemie (GTFCh) (146) validiert. Sie entsprach sämtlichen Anforderungen bezüglich Linearität, Bestimmungsgrenze, Stabilität, Genauigkeit, Extraktionsausbeute und Robustheit.

Somit gilt diese Methode in der Praxis als anwendbar und dürfte, nach Überprüfung der therapeutischen Bereiche für kapillares Vollblut im Vergleich zu den bereits definierten Bereichen für venöse entnommene Serumproben, Eingang in die klinische Praxis finden.

3 Summary

3.1 Prolongation of cardiac repolarisation time in the course of psychiatric medication at concurrent genetic baseline risk

Many psychiatric medications are attributed a repolarisation prolonging effect. This adverse drug reaction, evident in a prolonged QT interval in the electrocardiogram, has become the focus of clinical research in recent years due to its association with life-threatening Torsades-de-Pointes tachyarrhythmias. As a consequence of this side effect, many well established and potent drugs have been re-evaluated in depth, and in some cases, this has resulted in a limitation of pharmacological options.

The main mechanism for a drug-induced QT-prolongation is the blockade of cardiac potassium channels. Also, genetic alterations of cardiac ion channels are considered risk factors for a prolonged repolarisation, as well as effects of other ion dependent signalling pathways. Patients with a genetic predisposition for a prolonged repolarisation time suffer a greater risk for a drug-induced QT-prolongation. This is referred to as a “reduced repolarization reserve” (54), with an increased baseline risk for cardiac side effects.

The aim of this study was to quantify individual vulnerability via an additive genetic risk score, and to outline the possibility that this risk can be modulated by regular control of drug serum levels.

From a prospective study of 2062 inpatients of the Centre for Mental Health of the University Clinic Würzburg, diagnosed with endogenous psychosis, we recruited 392 patients (mean age 41.0 ± 15.0 years, 36.2 % women) for a further retrospective survey. Primary inclusion criterion was a conducted serum level measurement of the administered psychiatric medication within three days before or after an electrocardiographic record. These patients were tested on 62 single nucleotide polymorphisms associated with prolonged QT time, and the results were correlated with individual electrocardiographic data.

In a further analysis, known polygenic risk scores, based on four major publications of the international cardiac safety consortium (77-79, 148), were calculated and tested on this patient sample. Either of these scores functions by adding up individual risk by a weighted combination of polymorphisms associated with QT prolongation.

Furthermore, a correlation between medication serum level and repolarisation was investigated in this patient sample. Medication specific sub samples contained patients with Amitriptylin (N = 106), Clomipramin (N = 48), Doxepin (N = 53), Mirtazapin (N = 45), Venlafaxin (N = 50),

Aripiprazol (N = 56), Clozapine (N = 127), Haloperidol (N = 41), Olanzapine (N = 37), Perazin (N = 47), Quetiapine (N = 119) and Risperidon (N = 106).

In a subsequent analysis, these medication-specific patient groups were tested in a combined calculation model on the hypothesis of an interconnected correlation of medication serum level and the genetic risk score of Strauss et al. (148) with prolonged QT time

Out of 62 single nucleotide polymorphisms analysed, 13 showed a direct significant correlation with a prolonged QT time in our patient sample. Also, polygenic risk scores correlate well with prolonged cardiac repolarisation and explain a significant percentage of variability.

The genetic risk scores of Pfeufer et al. (77) ($R = 0,124$, $p = 0,014$; $N = 392$), Noseworthy et al. (79) ($R = 0,169$; $p = 0,001$; $N = 392$), as well as Strauss et al. (148) ($R = 0,199$; $p = 0,000$; $N = 392$) showed results in line with previous work and correlated well with prolonged QT-time, whereas the results of Newton-Cheh et al. (78) could not be reproduced ($R = 0,029$; $p = 0,568$; $N = 392$).

Furthermore, in an analysis of medication specific subsamples, a strongly serum level dependent effect on QT-time could be shown for Amitriptyline, Nortriptyline, Clomipramine, and Haloperidol.

Analysis of Amitriptyline subsample (N = 106) showed a significant correlation with QT-time for Nortriptyline ($F(1,104) = 5.986$; $p = .016$, $R = .233$), as well as for the sum of Amitriptyline and Nortriptyline ($F(1,104) = 4.408$, $p = .038$, $R = .202$).

Strong, serum level dependent effects on repolarisation could also be shown for Clomipramine ($F(1,46) = 39.589$, $p < .001$, $R = .680$, $N = 48$) and Haloperidol ($F(1,39) = 12.672$, $p = .001$, $N = 41$).

A computational model, combining the effects of serum level and the genetic risk score analogous to

Strauss et al. (148), resulted in a higher yield of explained variance than both effects on their own.

QT time has been proven dependent equally on individual genetic predisposition as well as on serum levels of potentially Qt-prolonging medication. These effects seem connectable in an additive way, hence the concept of a reduced repolarisation reserve (54) could be confirmed. A combination of genetic baseline risk and influence on QT-time of medication shows a greater impact on repolarisation time than the respective single effects alone.

Therefore, a preliminary risk evaluation is possible. After a thorough evaluation of risk versus benefit, this could preserve varied therapeutic possibilities by risk modulation via electrocardiographic examination and particularly serum level measurement of medication.

3.2 Development and Validation of a Dried Blood Spot Method for Therapeutic Drug Monitoring of Clozapine and Quetiapine

While the technique of extraction and analysis of compounds from dried blood is already known since the 1960s, until recently it was predominantly used rather for diagnostic purposes. Advances in analytical methods, especially due to more sophisticated chromatography and higher sensitivity in signal detection, Dried Blood-Spot Analysis became interesting for blood level measurement of drugs.

In the field of therapeutic drug monitoring, methods applicable to antibiotics, antiepileptic and antiviral drugs, and more recently to antidiabetic compounds, have been published.

Advantages in the terms of sample-handling, as well as a reduced outlay at (point of care) blood withdrawal become more evident by advances in the field of analytics.

The aim was to develop and validate an extraction procedure that allows the combined quantification of the commonly prescribed antipsychotics Clozapine and Quetiapine from a single dried blood spot.

Extraction with a mixture of 99 % Acetonitrile and 1 % 1 M Hydrochloric acid, with subsequent HPLC analysis with back-flush-column switching and photometric detection, was validated according to the guidelines of the Society of Toxicological and Forensic Chemistry (GTFCh) (146).

All requirements regarding linearity, precision, specificity and limit of detection, limit of quantitation, accuracy, extraction yield and robustness were met. Therefore, this method is validly applicable and might, after further reviewing therapeutic ranges of capillary whole blood in relation to already defined venous serum samples, find its way into clinical practice.

F Tabellarischer Anhang

Tabellarischer Anhang

Inhalt des Anhanges

1	Korrelationen genetischer Risikoscores und eventueller Confounder mit elektrokardiographischen Parametern	149
2	Regressionsanalysen der genetischen Risikoscores	150
	2.1 Regressionen mit dem genetischen Risikoscore nach Strauss	150
	2.1.1 Regressionen mit QT-Zeit nach Bazett.....	150
	2.1.2 Regressionen mit QT-Zeit nach Fridericia	154
3	Varianzanalysen der genetischen Risikoscores	158
	3.1 Score nach Newton-Cheh	158
	3.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett	158
	3.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia.....	158
	3.2 Score nach Newton-Cheh mit Gewichtung der Allele nach Effektstärke auf die QTc-Zeit	
	159	
	3.2.1 Frequenzkorrektur nach Bazett	159
	3.2.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia.....	160
	3.3 Score nach Pfeufer	160
	3.3.1 Frequenzkorrektur nach Bazett	160
	3.3.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia.....	161
	3.4 Score nach Noseworthy	161
	3.4.1 Frequenzkorrektur nach Bazett	161
	3.4.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia.....	162
	3.5 Varianzanalyse des eigenen Gesamtscores	162
	3.5.1 Frequenzkorrektur nach Bazett	162
	3.5.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia.....	164
	3.6 Score nach Strauss	167
	3.6.1 Univariate Varianzanalyse, Frequenzkorrektur nach Bazett	167
	3.6.2 Univariate Varianzanalyse, Frequenzkorrektur nach Fridericia.....	170
4	Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen	174

4.1 Amitriptylin.....	174
4.1.1 Amitriptylin Therapeutischer Bereich	174
4.1.2 Amitriptylin Muttersubstanz	178
4.1.3 Nortriptylin	181
4.1.4 Amitriptylin Summenspiegel	184
4.2 Clomipraminspiegel,.....	188
4.2.1 Clomipramin, Muttersubstanz, Terzile.....	188
4.2.2 Norclomipraminspiegel, Terzile.....	191
4.2.3 Clomipraminspiegel, Therapeutischer Bereich	195
4.2.4 Clomipramin-Summenspiegel, Terzile.....	199
4.3 Clozapinspiegel.....	202
4.3.1 Therapeutischer Bereich	202
4.3.2 Clozapinspiegel, Terzile	206
4.3.3 Norclozapinspiegel, Terzile, Univariate Varianzanalyse	209
4.4 Mirtazapinspiegel, Terzile, Univariate Varianzanalyse.....	214
4.5 Haloperidol,.....	218
4.5.1 Terzile, Univariate Varianzanalyse	218
5 Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc	222
5.1 Clomipramin Serumspiegel*Risikoscore	222
5.1.1 Clomipramin Summenspiegel Mediansplit, Risikoscore Terzile.....	222
5.1.2 Clomipramin SummenspiegelTerzile, Risikoscore Mediansplit.....	227
5.1.3 Therapeutischer Bereich * Risikoscore Mediansplit	231
5.2 Clozapin Spiegel * Risikoscore vs Qtc, ANOVAs	235
5.2.1 Clozapin Summenspiegel, Terzile	235
5.2.2 Clozapin Muttersubstanz Serumspiegel, Terzile	243
5.2.3 Norclozapin Serumspiegel, Terzile	248
5.2.4 Clozapin, Therapeutischer Bereich: „unter“, „innerhalb“ und „oberhalb des therapeutischen Bereiches“	255

5.2.5	Clozapin, therapeutischer Bereich * Risikoscore (Mediansplit)	261
5.3	Haloperidol Varianzanalysen, Spiegel und Genetik vs QTc.....	264
5.3.1	Beides Mediansplit.....	264
5.3.2	Dichotom in „Spiegel niedrig und innerhalb“ sowie „oberhalb des therapeutischen Bereiches“, Risikoscore Mediansplit	267
6	Multivariate Regressionen	271
6.1	Amitriptylin	271
6.1.1	Summenspiegel.....	271
6.1.2	Amitriptylin Muttersubstanz.....	274
6.1.3	Nortriptylin.....	277
6.2	Clomipramin.....	281
6.2.1	Summenspiegel.....	281
6.2.2	Clomipramin Muttersubstanz	285
6.2.3	Frequenzkorrektur nach Bazett	285
6.2.4	Frequenzkorrektur nach Fridericia.....	287
6.3	Norclomipramin	289
6.3.1	Frequenzkorrektur nach Bazett	289
6.3.2	Frequenzkorrektur nach Fridericia.....	291
6.4	Haloperidol.....	293
6.4.1	Frequenzkorrektur nach Bazett, univariat nur Haloperidol vs QTc	293
6.4.2	Frequenzkorrektur nach Bazett, Multivariat, Spiegel*Risikoscore	294
6.4.3	Frequenzkorrektur nach Fridericia, univariat nur Spiegel	295
6.4.4	Frequenzkorrektur nach Fridericia Multivariat, Spiegel*Risikoscore	297
6.5	Clozapin.....	299
6.5.1	Norclozapin	299
6.5.2	Frequenzkorrektur nach Bazett	299
6.5.3	Frequenzkorrektur nach Fridericia.....	301
7	Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik.....	303

7.1	Validierungsprotokoll Norclozapin	303
7.1.1	Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell.....	303
7.1.2	Genauigkeit.....	303
7.1.3	Grenzwerte, Bestimmung nach DIN 32645	305
7.1.4	Wiederfindung.....	307
7.1.5	Stabilität.....	307
7.1.6	Matrixeffekte.....	308
7.2	Validierungsprotokoll Clozapin.....	309
7.2.1	Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell.....	309
7.2.2	Genauigkeit.....	310
7.2.3	Grenzwerte, Bestimmung nach DIN 32645	311
7.2.4	Wiederfindung.....	312
7.2.5	Stabilität.....	313
7.3	Validierungsprotokoll Quetiapin	313
7.3.1	Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell.....	313
7.3.2	Genauigkeit.....	314
7.3.3	Grenzwerte, Bestimmung nach DIN 32645	316
7.3.4	Wiederfindung.....	317
7.3.5	Stabilität.....	317
7.4	Einfrier-Auftau-Stabilität	318
7.5	Robustheit der Methode gegenüber Wet-Packing, N= 6	318
7.6	Verhältnis der Konzentrationen in Serum versus zelluläre Blutbestandteile	319
7.6.1	Norclozapin.....	319
7.6.2	Clozapin	319
7.6.3	Quetiapin	320
7.6.4	Gesamtverhältnis.....	320
G	Abbildungsverzeichnis.....	321
H	Abkürzungsverzeichnis	327

Tabellarischer Anhang

I	Literaturverzeichnis	331
J	Erklärungen an Eides statt	347

Korrelationen genetischer Risikoscores und eventueller Confounder mit elektrokardiographischen Parametern

1 Korrelationen genetischer Risikoscores und eventueller Confounder mit elektrokardiographischen Parametern

Korrelationen der QT-Zeiten mit den Scores und eventuellen Confoundern									
		RR	QT	QTc (Gerät)	QTc (Bazett)	QTc (Fridericia)	QTc (Framing- ham)	QTc (Hodges)	QTc (Hegglin)
Alter	Pearson R	0,002	,159**	0,040	,233**	,264**	,274**	,251**	,256**
	σ	0,962	0,002	0,432	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	392	392	388	392	392	392	392	392
Geschlecht	Pearson R	-0,040	,103*	-0,029	0,088	,123*	,127*	,107*	,099*
	σ	0,426	0,042	0,575	0,081	0,015	0,012	0,035	0,049
	N	392	392	388	392	392	392	392	392
BMI	Pearson R	0,063	0,046	0,029	,168**	,153**	,154**	,160**	,176**
	σ	0,233	0,385	0,583	0,001	0,004	0,003	0,002	0,001
	N	359	359	355	359	359	359	359	359
Gesamtscore	Pearson R	0,041	0,089	-0,037	,199**	,201**	,202**	,195**	,209**
	σ	0,419	0,077	0,472	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	392	392	388	392	392	392	392	392
Noseworthy (Summe der Allele)	Pearson R	-0,024	,121*	-0,004	,135**	,167**	,165**	,158**	,143**
	σ	0,639	0,016	0,938	0,008	0,001	0,001	0,002	0,005
	N	392	392	388	392	392	392	392	392
Noseworthy (Effektstaerke)	Pearson R	-0,044	,130*	-0,036	,130*	,169**	,174**	,144**	,142**
	σ	0,386	0,010	0,485	0,010	0,001	0,001	0,004	0,005
	N	392	392	388	392	392	392	392	392
Pfeufer (Summe der Allele)	Pearson R	0,013	0,071	-0,094	,113*	,124*	,126*	,128*	,123*
	σ	0,805	0,162	0,065	0,025	0,014	0,013	0,011	0,014
	N	392	392	388	392	392	392	392	392
Newton (Summe der Allele)	Pearson R	-0,051	,124*	-0,020	,104*	,146**	,147**	,124*	,114*
	σ	0,310	0,014	0,691	0,039	0,004	0,003	0,014	0,024
	N	392	392	388	392	392	392	392	392
Newton (Effektstaerke)	Pearson R	-0,088	0,090	-0,003	-0,024	0,029	0,037	0,021	-0,007
	σ	0,081	0,076	0,952	0,642	0,568	0,460	0,677	0,887
	N	392	392	388	392	392	392	392	392
** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.									
* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.									

Regressionsanalysen der genetischen Risikoscores

2 Regressionsanalysen der genetischen Risikoscores

2.1 Regressionen mit dem genetischen Risikoscore nach Strauss

2.1.1 Regressionen mit QT-Zeit nach Bazett

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Score (Strauss)	.	Einschluß

a. Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,191 ^a	,036	,034	22,69866

a. Einflußvariablen: (Konstante), Score_inkl_imputiert

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	7587,668	1	7587,668	14,727	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	200939,359	390	515,229		
	Gesamt	208527,027	391			

a. Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

b. Einflußvariablen : (Konstante), Score_inkl_imputiert

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	421,222	1,781		236,477	,000
	Score (Strauss)	,613	,160	,191	3,838	,000

a. Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

2.1.1.1 Regression, korrigiert nach Alter

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Alter, Score (Strauss)	.	Einschluß

- a. Abhängige Variable: QTC_Bazett_berechnet
- b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,314 ^a	,099	,094	21,97816

- a. Einflußvariablen : (Konstante), Alter, Score_inkl_imputiert

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	20624,606	2	10312,303	21,349	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	187902,421	389	483,040		
	Gesamt	208527,027	391			

- a. Abhängige Variable: QTC_Bazett_berechnet
- b. Einflußvariablen: (Konstante), Alter, Score_inkl_imputiert

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T	
1	(Konstante)	402,574	3,982		101,088	,000
	Score (Strauss)	,679	,155	,211	4,378	,000
	Alter	,457	,088	,251	5,195	,000

- a. Abhängige Variable: QTC_Bazett_berechnet

Regressionsanalysen der genetischen Risikoscores

2.1.1.2 Regression, korrigiert nach Alter, Anzahl QT-verlängernder Medikamente

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a			
Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Anzahl_QTc_Verlängerer, Alter, Score (Strauss)	.	Einschluß

a. Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,317 ^a	,101	,093	22,28465

a. Einflußvariablen: (Konstante), Anzahl_QTc_Verlängerer, Alter, Score_inkl_imputiert

ANOVA^a						
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	18654,963	3	6218,321	12,522	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	166859,545	336	496,606		
	Gesamt	185514,508	339			

a. Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

b. Einflußvariablen: (Konstante), Anzahl_QTc_Verlängerer, Alter, Score_inkl_imputiert

Koeffizienten^a						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	402,803	4,832		83,365	,000
	Score (Strauss)	,680	,169	,210	4,033	,000
	Alter	,478	,098	,254	4,889	,000
	Anzahl_QTc_Verlängerer	-,392	1,249	-,016	-,314	,754

a. Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

2.1.1.3 Regression, korrigiert nach Geschlecht, Alter, Anzahl QT-verlängernder Medikamente

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a			
Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode

Regressionsanalysen der genetischen Risikoscores

1	Geschlecht , Anzahl_QTc_Verlängerer, Score (Strauss), Alter ^b	.	Einschluß
---	--	---	-----------

a. Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,317 ^a	,101	,090	22,31771

a. Einflussvariablen: (Konstante), Geschlecht , Anzahl_QTc_Verlängerer, Score_inkl_imputiert, Alter

ANOVA^a

Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1 Regression	18657,676	4	4664,419	9,365	,000 ^b
Nicht standardisierte Residuen	166856,832	335	498,080		
Gesamt	185514,508	339			

a. Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

b. Einflussvariablen : (Konstante), Geschlecht , Anzahl_QTc_Verlängerer, Score_inkl_imputiert, Alter

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Sig.
	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta	T	
1 (Konstante)	402,794	4,841		83,211	,000
Score (Strauss)	,679	,169	,210	4,011	,000
Alter	,477	,100	,253	4,748	,000
Anzahl_QTc_Verlängerer	-,386	1,254	-,016	-,308	,759
Geschlecht	,192	2,607	,004	,074	,941

a. Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

Regressionsanalysen der genetischen Risikoscores

2.1.2 Regressionen mit QT-Zeit nach Fridericia

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Score (Strauss)	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,199 ^a	,040	,037	18,79884

a. Einflussvariablen : (Konstante), Score_inkl_imputiert

ANOVA^a

Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
1	Regression	5694,918	1	5694,918	16,115	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	137824,534	390	353,396		
	Gesamt	143519,451	391			

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

b. Einflussvariablen : (Konstante), Score_inkl_imputiert

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Sig.	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T		
1	(Konstante)	400,453	1,475	271,455	,000	
	Score (Strauss)	,531	,132	,199	4,014	,000

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

2.1.2.1 Regression, korrigiert nach Alter

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Alter, Score (Strauss)	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Regressionsanalysen der genetischen Risikoscores

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R- Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,345 ^a	,119	,115	18,02814

a. Einflussvariablen : (Konstante), Alter, Score_inkl_imputiert

ANOVA^a						
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	17089,050	2	8544,525	26,290	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	126430,401	389	325,014		
	Gesamt	143519,451	391			

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

b. Einflussvariablen : (Konstante), Alter, Score_inkl_imputiert

Koeffizienten^a						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressions- koeffizient B	Standardfehler			
1	(Konstante)	383,020	3,267		117,251	,000
	Score (Strauss)	,593	,127	,223	4,660	,000
	Alter	,428	,072	,283	5,921	,000

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

2.1.2.2 Regression, korrigiert nach Alter, Anzahl QT-verlängernder Medikamente

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a			
Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Anzahl_QTc_Verlängerer, Alter, Score (Strauss)	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R- Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,355 ^a	,126	,119	17,89962

a. Einflussvariablen: (Konstante), Anzahl_QTc_Verlängerer, Alter, Score_inkl_imputiert

Regressionsanalysen der genetischen Risikoscores

ANOVA^a

Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1 Regression	15563,415	3	5187,805	16,192	,000 ^b
Nicht standardisierte Residuen	107653,147	336	320,396		
Gesamt	123216,562	339			

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

b. Einflussvariablen: (Konstante), Anzahl_QTc_Verlängerer, Alter, Score_inkl_imputiert

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
1 (Konstante)	383,260	3,881		98,752	,000
Score (Strauss)	,578	,135	,219	4,264	,000
Alter	,457	,079	,298	5,812	,000
Anzahl_QTc_Verlängerer	-,548	1,003	-,028	-,546	,585

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

2.1.2.3 Regression, korrigiert nach Geschlecht, Alter, Anzahl QT-verlängernder Medikamente

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Geschlecht, Anzahl_QTc_Verlängerer, Score (Strauss)t, Alter ^b		Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Regressionsanalysen der genetischen Risikoscores

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R- Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,356 ^a	,127	,116	17,92359

a. Einflussvariablen: (Konstante), Geschlecht , Anzahl_QTc_Verlängerer, Score_inkl_imputiert, Alter

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	15596,090	4	3899,023	12,137	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	107620,472	335	321,255		
	Gesamt	123216,562	339			

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

b. Einflussvariablen: (Konstante), Geschlecht , Anzahl_QTc_Verlängerer, Score_inkl_imputiert, Alter

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	
	Regressionskoeffizient	B	Beta			
1	(Konstante)	383,228	3,888		98,578	,000
	Score (Strauss)	,574	,136	,218	4,223	,000
	Alter	,451	,081	,294	5,595	,000
	Anzahl_QTc_Verlängerer	-,527	1,007	-,027	-,523	,601
	Geschlecht	,668	2,094	,017	,319	,750

a. Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

Varianzanalysen der genetischen Risikoscores

3 Varianzanalysen der genetischen Risikoscores

3.1 Score nach Newton-Cheh

3.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren α β

		N	
Percentile	Group	of1	108
Score_Newton2009		2	81
		3	76
		4	57
		5	70

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	1745,310 ^a	4	436,328	,817	,515
Konstanter Term	68387648,916	1	68387648,916	127990,136	,000
Newton	1745,310	4	436,328	,817	,515
Fehler	206781,717	387	534,320		
Gesamt	71498650,267	392			
Korrigierte Gesamtvariation	208527,027	391			

a. $R^2 = ,008$ (korrigiertes $R^2 = -,002$)

3.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc(Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	2583,247 ^a	4	645,812	1,773	,133
Konstanter Term	61700087,927	1	61700087,927	169423,705	,000
Newton1	2583,247	4	645,812	1,773	,133

Varianzanalysen der genetischen Risikoscores

Fehler	140936,205	387	364,176		
Gesamt	64436760,562	392			
Korrigierte Gesamtvariation	143519,451	391			

a. $R^2 = ,018$ (korrigiertes $R^2 = ,008$)

3.2 Score nach Newton-Cheh mit Gewichtung der Allele nach Effektstärke auf die QTc-Zeit

3.2.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

		N	
Percentile Group of Score_Newton2009_ Effektstaerke	1	78	
	2	78	
	3	82	
	4	75	
	5	79	

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	der F	p
Korrigiertes Modell	2194,777 ^a	4	548,694	1,029	,392
Konstanter Term	71217028,245	1	71217028,245	133575,774	,000
Newton	2194,777	4	548,694	1,029	,392
Fehler	206332,250	387	533,158		
Gesamt	71498650,267	392			
Korrigierte Gesamtvariation	208527,027	391			

a. $R^2 = ,011$ (korrigiertes $R^2 = ,000$)

Varianzanalysen der genetischen Risikoscores

3.2.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc(Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	807,737 ^a	4	201,934	,548	,701
Konstanter Term	64230714,742	1	64230714,742	174178,319	,000
Newton	807,737	4	201,934	,548	,701
Fehler	142711,715	387	368,764		
Gesamt	64436760,562	392			
Korrigierte Gesamtvariation	143519,451	391			

a. $R^2 = ,006$ (korrigiertes $R^2 = -,005$)

3.3 Score nach Pfeufer

3.3.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

			N
Percentile	Group	of	1
			94
Score_Pfeufer		2	81
		3	83
		4	66
		5	68

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	1891,055 ^a	4	472,764	,885	,473
Konstanter Term	70144657,949	1	70144657,949	131371,040	,000
Pfeufer	1891,055	4	472,764	,885	,473
Fehler	206635,972	387	533,943		
Gesamt	71498650,267	392			
Korrigierte Gesamtvariation	208527,027	391			

a. $R^2 = ,009$ (korrigiertes $R^2 = -,001$)

3.3.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	1309,588 ^a	4	327,397	,891	,469
Konstanter Term	63244153,076	1	63244153,076	172108,225	,000
Pfeufer	1309,588	4	327,397	,891	,469
Fehler	142209,864	387	367,467		
Gesamt	64436760,562	392			
Korrigierte Gesamtvariation	143519,451	391			

a. R²= ,009 (korrigiertes R²= -,001)

3.4 Score nach Noseworthy

3.4.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

			N
Percentile	Group	of	1
			78
Score_Noseworthy_Effektst		2	80
aerke		3	77
		4	79
		5	78

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	P
,707	4	387	,588

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Noseworthy

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	5158,479 ^a	4	1289,620	2,454	,045
Konstanter Term	71278786,000	1	71278786,000	135639,903	,000
Noseworthy	5158,479	4	1289,620	2,454	,045
Fehler	203368,548	387	525,500		
Gesamt	71498650,267	392			
Korrigierte Gesamtvariation	208527,027	391			

a. R²= ,025 (korrigiertes R²= ,015)

Varianzanalysen der genetischen Risikoscores

3.4.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	5768,066 ^a	4	1442,017	4,051	,003
Konstanter Term	64282742,057	1	64282742,057	180596,523	,000
Noseworthy	5768,066	4	1442,017	4,051	,003
Fehler	137751,385	387	355,947		
Gesamt	64436760,562	392			
Korrigierte Gesamtvariation	143519,451	391			

a. $R^2 = ,040$ (korrigiertes $R^2 = ,030$)

3.5 Varianzanalyse des eigenen Gesamtscores

3.5.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile	Group of	\bar{x}	σ	N
Summenscore_gewichtet_gerichtet				
1		421,4032	21,92490	76
2		422,7289	24,31048	80
3		424,5333	21,22311	80
4		428,9095	18,99767	78
5		434,7076	26,30596	78
Gesamt		426,4535	23,09366	392

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
1,700	4	387	,149

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	9127,860 ^a	4	2281,965	4,429	,002	,044
Konstanter Term	71264983,029	1	71264983,029	138313,258	,000	,997
NTI002	9127,860	4	2281,965	4,429	,002	,044
Fehler	199399,167	387	515,243			
Gesamt	71498650,267	392				
Korrigierte Gesamtvariation	208527,027	391				

a. $R^2 = ,044$ (korrigiertes $R^2 = ,034$)

Post-Hoc-Tests: Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	(J)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	$\Delta(I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-1,3257	3,63594	,996	-11,2907	8,6392
	3	-3,1301	3,63594	,911	-13,0951	6,8348
	4	-7,5063	3,65858	,244	-17,5333	2,5207
	5	-13,3044*	3,65858	,003	-23,3314	-3,2774
2	1	1,3257	3,63594	,996	-8,6392	11,2907
	3	-1,8044	3,58902	,987	-11,6408	8,0320
	4	-6,1806	3,61196	,428	-16,0798	3,7187
	5	-11,9787*	3,61196	,009	-21,8779	-2,0795
3	1	3,1301	3,63594	,911	-6,8348	13,0951
	2	1,8044	3,58902	,987	-8,0320	11,6408
	4	-4,3761	3,61196	,745	-14,2754	5,5231
	5	-10,1743*	3,61196	,041	-20,0735	-,2751
4	1	7,5063	3,65858	,244	-2,5207	17,5333
	2	6,1806	3,61196	,428	-3,7187	16,0798
	3	4,3761	3,61196	,745	-5,5231	14,2754
	5	-5,7981	3,63474	,501	-15,7598	4,1635
5	1	13,3044*	3,65858	,003	3,2774	23,3314
	2	11,9787*	3,61196	,009	2,0795	21,8779
	3	10,1743*	3,61196	,041	,2751	20,0735
	4	5,7981	3,63474	,501	-4,1635	15,7598

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 515,243.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	N	Untergruppe	
		1	2
1	76	421,4032	
2	80	422,7289	
3	80	424,5333	
4	78	428,9095	428,9095
5	78		434,7076
p		,235	,499

Varianzanalysen der genetischen Risikoscores

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 515,243.

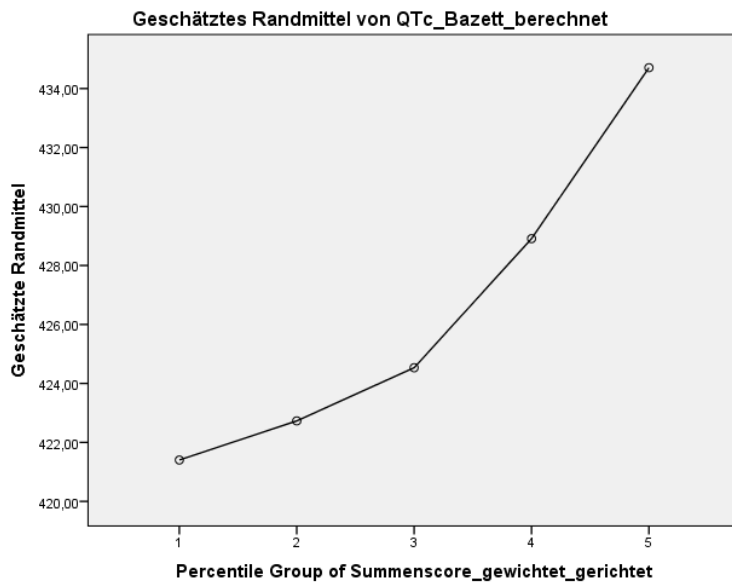
a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 78,371

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Profildiagramm



Univariate Varianzanalyse

3.5.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	\bar{x}	σ	N
1	401,3558	17,92226	76
2	401,3533	19,28222	80
3	403,4711	18,03115	80
4	406,1849	17,52161	78
5	412,6019	20,96845	78
Gesamt	404,9856	19,15874	392

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
,871	4	387	,481

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ		df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
	III						
Korrigiertes Modell	6877,157 ^a		4	1719,289	4,869	,001	,048
Konstanter Term	64272118,705		1	64272118,705	182032,291	,000	,998
NTI002	6877,157		4	1719,289	4,869	,001	,048
Fehler	136642,294		387	353,081			
Gesamt	64436760,562		392				
Korrigierte Gesamtvariation	143519,451		391				

a. $R^2 = ,048$ (korrigiertes $R^2 = ,038$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	(J)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	,0025	3,00987	1,000	-8,2466	8,2515
	3	-2,1153	3,00987	,956	-10,3644	6,1338
	4	-4,8292	3,02861	,502	-13,1296	3,4713
	5	-11,2461*	3,02861	,002	-19,5466	-2,9457
2	1	-,0025	3,00987	1,000	-8,2515	8,2466
	3	-2,1178	2,97103	,954	-10,2604	6,0249
	4	-4,8316	2,99001	,488	-13,0263	3,3631
	5	-11,2486*	2,99001	,002	-19,4433	-3,0539
3	1	2,1153	3,00987	,956	-6,1338	10,3644
	2	2,1178	2,97103	,954	-6,0249	10,2604
	4	-2,7138	2,99001	,894	-10,9085	5,4808
	5	-9,1308*	2,99001	,020	-17,3255	-,9361
4	1	4,8292	3,02861	,502	-3,4713	13,1296
	2	4,8316	2,99001	,488	-3,3631	13,0263
	3	2,7138	2,99001	,894	-5,4808	10,9085
	5	-6,4170	3,00888	,208	-14,6634	1,8294
5	1	11,2461*	3,02861	,002	2,9457	19,5466
	2	11,2486*	2,99001	,002	3,0539	19,4433
	3	9,1308*	2,99001	,020	,9361	17,3255
	4	6,4170	3,00888	,208	-1,8294	14,6634

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 353,081. *. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile	Group of	N	Untergruppe	
Summscore_gewichtet_gerichtet	htet		1	2
2		80	401,3533	
1		76	401,3558	
3		80	403,4711	
4		78	406,1849	406,1849
5		78		412,6019
P			,492	,206

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

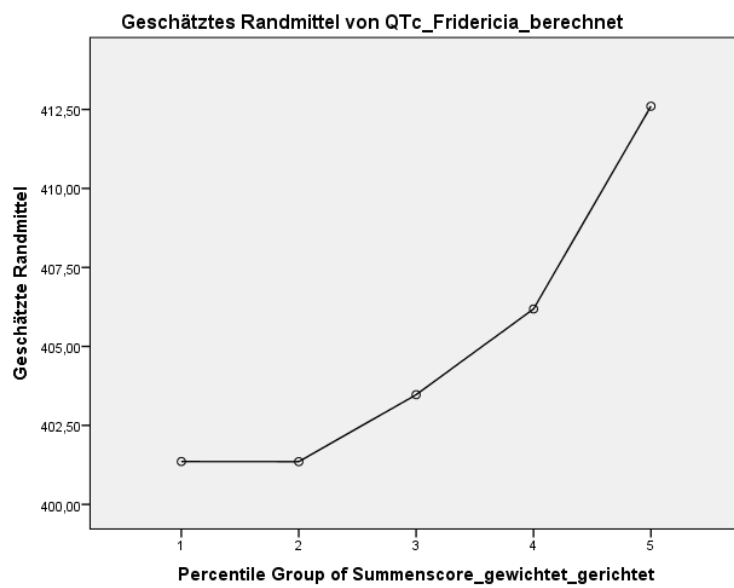
Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 353,081.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 78,371

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Profildiagramm



3.6 Score nach Strauss

3.6.1 Univariate Varianzanalyse, Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjekt Faktoren

			N
Percentile	Group	of	1
Score_inkl_imputiert			78
			2
			79
			3
			78
			4
			79
			5
			78

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

Percentile	Group	of	Mittelwert	Standardabweichung	N
Score_inkl_imputiert					
1			422,8254	22,17667	78
2			422,2921	23,98471	79
3			423,7454	20,86115	78
4			429,2772	22,97034	79
5			434,1444	23,60713	78
Gesamt			426,4535	23,09366	392

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

F	df1	df2	Sig.
,497	4	387	,738

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Score_Quintile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles η -Quadrat
Korrigiertes Modell	8210,384 ^a	4	2052,596	3,965	,004	,039
Konstanter Term	71288493,426	1	71288493,426	137725,186	,000	,997
Score_Quintile	8210,384	4	2052,596	3,965	,004	,039
Fehler	200316,643	387	517,614			
Gesamt	71498650,267	392				
Korrigierte Gesamtvariation	208527,027	391				

a. R-Quadrat = ,039 (korrigiertes R-Quadrat = ,029)

Geschätzte Randmittel

1. Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
426,457	1,149	424,198	428,716

2. Percentile Group of Score_inkl_imputiert

Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

Percentile Group of Score_inkl_imputiert	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	422,825	2,576	417,761	427,890
2	422,292	2,560	417,259	427,325
3	423,745	2,576	418,681	428,810
4	429,277	2,560	424,245	434,310
5	434,144	2,576	429,080	439,209

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Score_inkl_imputiert

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc_Bazett_berechnet

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Score_inkl_imputiert	(J)Percentile Group of Score_inkl_imputiert	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	,5334	3,63155	1,000	-9,4196	10,4863
	3	-,9200	3,64310	,999	-10,9045	9,0646
	4	-6,4518	3,63155	,389	-16,4047	3,5012
	5	-11,3189*	3,64310	,017	-21,3035	-1,3344
2	1	-,5334	3,63155	1,000	-10,4863	9,4196
	3	-1,4533	3,63155	,995	-11,4063	8,4996
	4	-6,9851	3,61997	,303	-16,9063	2,9360
	5	-11,8523*	3,63155	,010	-21,8052	-1,8994
3	1	,9200	3,64310	,999	-9,0646	10,9045
	2	1,4533	3,63155	,995	-8,4996	11,4063

	4	-5,5318	3,63155	,548	-15,4847	4,4211
	5	-10,3990*	3,64310	,036	-20,3835	-,4144
4	1	6,4518	3,63155	,389	-3,5012	16,4047
	2	6,9851	3,61997	,303	-2,9360	16,9063
	3	5,5318	3,63155	,548	-4,4211	15,4847
	5	-4,8672	3,63155	,666	-14,8201	5,0858
5	1	11,3189*	3,64310	,017	1,3344	21,3035
	2	11,8523*	3,63155	,010	1,8994	21,8052
	3	10,3990*	3,64310	,036	,4144	20,3835
	4	4,8672	3,63155	,666	-5,0858	14,8201

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 517,614.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc_Bazett_berechnet

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Score_inkl_imputiert	Group of	N	Untergruppe	
			1	2
2		79	422,2921	
1		78	422,8254	
3		78	423,7454	
4		79	429,2772	429,2772
5		78		434,1444
Sig.			,307	,667

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 517,614.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 78,397

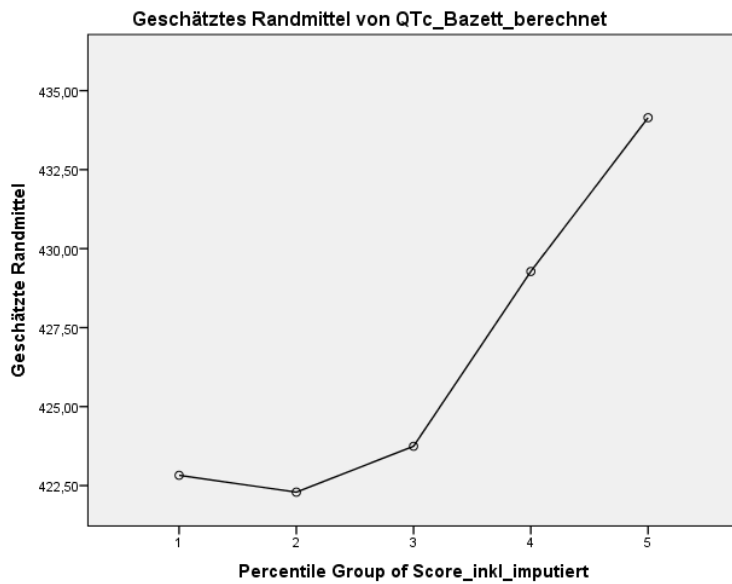
b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Varianzanalysen der genetischen Risikoscores

Profildiagramm



3.6.2 Univariate Varianzanalyse, Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

Percentile Group of Score_inkl_imputiert	Mittelwert	Standardabweichung	N
1	401,9120	18,07376	78
2	401,5058	18,68500	79
3	403,5133	18,36591	78
4	405,1977	19,51499	79
5	412,8413	19,33206	78
Gesamt	404,9856	19,15874	392

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

F	df1	df2	Sig.
,160	4	387	,958

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Score_Quintile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles η -Quadrat
Korrigiertes Modell	6679,674 ^a	4	1669,919	4,723	,001	,047
Konstanter Term	64293397,414	1	64293397,414	181829,767	,000	,998
Score_Quintile	6679,674	4	1669,919	4,723	,001	,047
Fehler	136839,777	387	353,591			
Gesamt	64436760,562	392				
Korrigierte Gesamtvariation	143519,451	391				

a. R-Quadrat = ,047 (korrigiertes R-Quadrat = ,037)

Geschätzte Randmittel

1. Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
404,994	,950	403,127	406,861

2. Percentile Group of Score_inkl_imputiert

Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

Percentile Group of Score_inkl_imputiert	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	401,912	2,129	397,726	406,098
2	401,506	2,116	397,346	405,665
3	403,513	2,129	399,327	407,699
4	405,198	2,116	401,038	409,357
5	412,841	2,129	408,655	417,027

Varianzanalysen der genetischen Risikoscores

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Score_inkl_imputiert

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc_Fridericia_berechnet

Tukey-HSD

(I)Percentile of Score_inkl_imputier t	Group of Score_inkl_imputier t	(J)Percentile Group of Score_inkl_imputier t	Mittlere Differen z (I-J)	Standardf ehle r	Sig.	95%-Konfidenzintervall	
						Untergren ze	Obergren ze
1		2	,4062	3,00151	1,000	-7,8200	8,6324
		3	-1,6013	3,01105	,984	-9,8536	6,6511
		4	-3,2857	3,00151	,809	-11,5119	4,9405
		5	-10,9293*	3,01105	,003	-19,1816	-2,6770
2		1	-,4062	3,00151	1,000	-8,6324	7,8200
		3	-2,0075	3,00151	,963	-10,2337	6,2187
		4	-3,6919	2,99193	,732	-11,8918	4,5080
		5	-11,3355*	3,00151	,002	-19,5617	-3,1093
3		1	1,6013	3,01105	,984	-6,6511	9,8536
		2	2,0075	3,00151	,963	-6,2187	10,2337
		4	-1,6844	3,00151	,980	-9,9106	6,5418
		5	-9,3280*	3,01105	,018	-17,5804	-1,0757
4		1	3,2857	3,00151	,809	-4,9405	11,5119
		2	3,6919	2,99193	,732	-4,5080	11,8918
		3	1,6844	3,00151	,980	-6,5418	9,9106
		5	-7,6436	3,00151	,083	-15,8698	,5826
5		1	10,9293*	3,01105	,003	2,6770	19,1816
		2	11,3355*	3,00151	,002	3,1093	19,5617
		3	9,3280*	3,01105	,018	1,0757	17,5804
		4	7,6436	3,00151	,083	-,5826	15,8698

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 353,591.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc_Fridericia_berechnet

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile	Group of	N	Untergruppe	
			1	2
Score_inkl_imputiert				
2		79	401,5058	
1		78	401,9120	
3		78	403,5133	
4		79	405,1977	405,1977
5		78		412,8413
Sig.			,734	,083

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

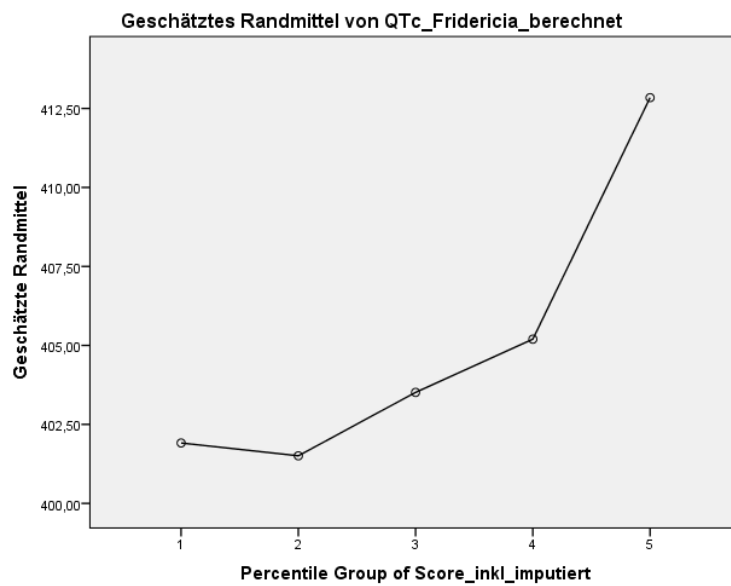
Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 353,591.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 78,397

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Profildiagramm



Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4 Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.1 Amitriptylin

4.1.1 Amitriptylin Therapeutischer Bereich

4.1.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Die Subgruppe war groß genug, dass die Varianzhomogenität bei der Analyse über den therapeutischen Bereich gegeben war. Damit konnte eine Varianzanalyse mit der Einteilung des therapeutischen Referenzbereiches vorgenommen werden. Die Gruppierung wurde somit für diese Berechnung vorgenommen in „unterhalb des therapeutischen Bereiches“ (1), „innerhalb des therapeutischen Bereiches“ (2) und „oberhalb des therapeutischen Bereiches“ (3).

Zwischensubjektfaktoren

		N
Amitriptylin	1,00	16
(therap. Bereich)	2,00	54
	3,00	36

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Amitriptylin (therap. Bereich)	\bar{x}	σ	N
1,00	431,4162	16,58526	16
2,00	426,6847	22,64253	54
3,00	440,9847	26,64570	36
Gesamt	432,2555	24,01950	106

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
2,250	2	103	,111

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Therap_Bereich_Ami

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	4430,246 ^a	2	2215,123	4,063	,020
Konstanter Term	15511773,554	1	15511773,554	28455,332	,000
Amitriptylin (therap. Bereich)	4430,246	2	2215,123	4,063	,020
Fehler	56148,096	103	545,127		
Gesamt	19866129,800	106			
Korrigierte Gesamtvariation	60578,342	105			

a. R²= ,073 (korrigiertes R²= ,055)

Post-Hoc-Tests
Therap_Bereich_AMI

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I) Amitriptylin (therap. Bereich)		(J) Amitriptylin (therap. Bereich)		Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
Bereich)	Bereich)	Δ (I-J)	σ_n				Untergrenze	Obergrenze
1,00	2,00	4,7315	6,64570	,757	-11,0724	20,5354		
	3,00	-9,5685	7,01519	,364	-26,2511	7,1141		
2,00	1,00	-4,7315	6,64570	,757	-20,5354	11,0724		
	3,00	-	5,02368	,015	-26,2466	-2,3533		
		14,3000*						
3,00	1,00	9,5685	7,01519	,364	-7,1141	26,2511		
	2,00	14,3000*	5,02368	,015	2,3533	26,2466		

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 545,127.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Amitriptylin (therap. Bereich)	N	Untergruppe
		1
2,00	54	426,6847
1,00	16	431,4162
3,00	36	440,9847
P		,064

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 545,127.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 27,574

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.1.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjekt Faktoren

		N
Amitriptylin (therap. Bereich)	1,00	16
	2,00	54
	3,00	36

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Amitriptylin (therap. Bereich)	\bar{x}	σ	N
1,00	411,1572	12,78904	16
2,00	403,3890	18,91153	54
3,00	415,0239	25,10170	36
Gesamt	408,5130	21,04819	106

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
3,510	2	103	,034

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Therap_Bereich_Ami

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	3055,774 ^a	2	1527,887	3,621	,030
Konstanter Term	13896084,501	1	13896084,501	32932,166	,000
Amitriptylin (therap. Bereich)	3055,774	2	1527,887	3,621	,030
Fehler	43461,966	103	421,961		
Gesamt	17736103,316	106			
Korrigierte Gesamtvariation	46517,740	105			

a. $R^2 = ,066$ (korrigiertes $R^2 = ,048$)

Post-Hoc-Tests

Therap_Bereich_AMI

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I) Amitriptylin (therap. Bereich)	(J) Amitriptylin (therap. Bereich)	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1,00	2,00	7,7682	5,84693	,383	-6,1362	21,6726
	3,00	-3,8667	6,17201	,806	-18,5441	10,8108
2,00	1,00	-7,7682	5,84693	,383	-21,6726	6,1362
	3,00	-11,6349*	4,41987	,026	-22,1457	-1,1242
3,00	1,00	3,8667	6,17201	,806	-10,8108	18,5441
	2,00	11,6349*	4,41987	,026	1,1242	22,1457

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 421,961.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Amitriptylin Bereich)	(therap. N	Untergruppe 1
2,00	54	403,3890
1,00	16	411,1572
3,00	36	415,0239
P		,094

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 421,961.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 27,574

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.1.2 Amitriptylin Muttersubstanz

4.1.2.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

		N
Percentile Group of Conc_Ami	1	35
	2	35
	3	36

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Conc_Ami	\bar{x}	σ	N
1	428,9744	20,02480	35
2	427,7470	25,19074	35
3	439,8288	25,19417	36
Gesamt	432,2555	24,01950	106

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
1,499	2	103	,228

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Amitriptylin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	3152,984 ^a	2	1576,492	2,828	,064
Konstanter Term	19795451,237	1	19795451,237	35505,769	,000
Amitriptylin_Terzile	3152,984	2	1576,492	2,828	,064
Fehler	57425,358	103	557,528		
Gesamt	19866129,800	106			
Korrigierte Gesamtvariation	60578,342	105			

a. $R^2 = ,052$ (korrigiertes $R^2 = ,034$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Ami

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Ami	(J)Percentile Group of Conc_Ami	$\Delta (I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	1,2274	5,64435	,974	-12,1952	14,6501
	3	-10,8544	5,60502	,134	-24,1835	2,4748
2	1	-1,2274	5,64435	,974	-14,6501	12,1952
	3	-12,0818	5,60502	,084	-25,4109	1,2473
3	1	10,8544	5,60502	,134	-2,4748	24,1835
	2	12,0818	5,60502	,084	-1,2473	25,4109

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 557,528.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_Ami	N	Untergrenze
2	35	427,7470
1	35	428,9744
3	36	439,8288
P		,085

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 557,528.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 35,327

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.1.2.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Conc_Ami	\bar{x}	σ	N
1	407,7196	16,37793	35
2	403,2433	19,85065	35
3	414,4078	24,93141	36
Gesamt	408,5130	21,04819	106

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
3,040	2	103	,052

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Amitriptylin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	2244,913 ^a	2	1122,457	2,611	,078
Konstanter Term	17681605,437	1	17681605,437	41135,962	,000
Amitriptylin_Terzile	2244,913	2	1122,457	2,611	,078
Fehler	44272,827	103	429,833		
Gesamt	17736103,316	106			
Korrigierte Gesamtvariation	46517,740	105			

a. $R^2 = ,048$ (korrigiertes $R^2 = ,030$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Ami

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Ami	(J)Percentile Group of Conc_Ami	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	4,4763	4,95600	,640	-7,3094	16,2620
	3	-6,6882	4,92146	,366	-18,3917	5,0154
2	1	-4,4763	4,95600	,640	-16,2620	7,3094
	3	-	4,92146	,065	-22,8680	,5391
3	1	6,6882	4,92146	,366	-5,0154	18,3917
	2	11,1645	4,92146	,065	-,5391	22,8680

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 429,833.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_Ami	N	Untergruppe
2	35	1
1	35	403,2433
3	36	407,7196
P		414,4078
		,066

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 429,833.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 35,327

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

4.1.3 Nortriptylin

4.1.3.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Conc_Nor	\bar{x}	σ	N
1	428,4869	21,42062	35
2	425,0717	22,63719	36
3	443,4132	24,45279	35
Gesamt	432,2555	24,01950	106

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,596	2	103	,553

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Nortriptylin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	6712,266 ^a	2	3356,133	6,417	,002
Konstanter Term	19808328,089	1	19808328,089	37876,488	,000
Nortriptylin_Terzile	6712,266	2	3356,133	6,417	,002
Fehler	53866,076	103	522,972		
Gesamt	19866129,800	106			
Korrigierte Gesamtvariation	60578,342	105			

a. R² = ,111 (korrigiertes R² = ,094)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Nor

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Nor	(J)Percentile Group of Conc_Nor	$\Delta (I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	3,4152	5,42854	,804	-9,4942	16,3247
	3	-14,9263*	5,46663	,020	-27,9263	-1,9263
2	1	-3,4152	5,42854	,804	-16,3247	9,4942
	3	-18,3416*	5,42854	,003	-31,2510	-5,4321
3	1	14,9263*	5,46663	,020	1,9263	27,9263
	2	18,3416*	5,42854	,003	5,4321	31,2510

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 522,972.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_Nor	N	Untergruppe	
		1	2
2	36	425,0717	
1	35	428,4869	
3	35		443,4132
P		,805	1,000

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 522,972.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 35,327

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.1.3.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Conc_Nor	\bar{x}	σ	N
1	407,4662	20,06237	35
2	402,3768	18,81269	36
3	415,8714	22,46348	35
Gesamt	408,5130	21,04819	106

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	P
,867	2	103	,423

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Nortriptylin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	3289,003 ^a	2	1644,501	3,918	,023
Konstanter Term	17691526,973	1	17691526,973	42153,146	,000
Nortriptylin_Terzile	3289,003	2	1644,501	3,918	,023
Fehler	43228,738	103	419,696		
Gesamt	17736103,316	106			
Korrigierte Gesamtvariation	46517,740	105			

a. $R^2 = ,071$ (korrigiertes $R^2 = ,053$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Nor

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Nor	(J)Percentile Group of Conc_Nor	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	5,0894	4,86308	,549	-6,4753	16,6542
	3	-8,4052	4,89721	,204	-20,0511	3,2407
2	1	-5,0894	4,86308	,549	-16,6542	6,4753
	3	-13,4947*	4,86308	,018	-25,0594	-1,9299
3	1	8,4052	4,89721	,204	-3,2407	20,0511
	2	13,4947*	4,86308	,018	1,9299	25,0594

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 419,696.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_Nor	N	Untergruppe	
		1	2
2	36	402,3768	
1	35	407,4662	407,4662
3	35		415,8714
p		,551	,201

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 419,696.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 35,327

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

4.1.4 Amitriptylin Summenspiegel

4.1.4.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Summenspiegel_Amitriptylin(Klassifiziert)

	\bar{x}	σ	N
1	425,4582	18,00020	36
2	430,1704	24,15723	35
3	441,3322	26,95183	35
Gesamt	432,2555	24,01950	106

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
3,013	2	103	,054

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + AmiSummeTerzile

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	4699,010 ^a	2	2349,505	4,331	,016
Konstanter Term	19807990,759	1	19807990,759	36511,228	,000
AmiSummeTerzile	4699,010	2	2349,505	4,331	,016
Fehler	55879,332	103	542,518		
Gesamt	19866129,800	106			
Korrigierte Gesamtvariation	60578,342	105			

a. $R^2 = ,078$ (korrigiertes $R^2 = ,060$)

Post-Hoc-Tests

Summenspiegel_Amitriptylin(Klassiert)

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Summenspiegel_ Amitriptylin(Klassiert)	(J)Summenspiegel_ Amitriptylin(Klassiert)	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-4,7122	5,52905	,671	-17,8607	8,4363
	3	-15,8740*	5,52905	,014	-29,0225	-2,7255
2	1	4,7122	5,52905	,671	-8,4363	17,8607
	3	-11,1618	5,56786	,116	-24,4025	2,0789
3	1	15,8740*	5,52905	,014	2,7255	29,0225
	2	11,1618	5,56786	,116	-2,0789	24,4025

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 542,518.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Summenspiegel_Amitriptylin(Kl assiert)	N	Untergruppe	
		1	2
1	36	425,4582	
2	35	430,1704	430,1704
3	35		441,3322
P		,673	,114

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 542,518.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 35,327

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

4.1.4.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Summenspiegel_Amitriptylin(Kl assiert)	\bar{x}	σ	N
1	404,7799	15,21869	36
2	406,0738	20,53408	35
3	414,7920	25,42901	35
Gesamt	408,5130	21,04819	106

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
4,283	2	103	,016

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + AmiSummeTerzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	2089,832 ^a	2	1044,916	2,422	,094
Konstanter Term	17689544,978	1	17689544,978	41010,779	,000
AmiSummeTerzile	2089,832	2	1044,916	2,422	,094
Fehler	44427,909	103	431,339		
Gesamt	17736103,316	106			
Korrigierte Gesamtvariation	46517,740	105			

a. $R^2 = ,045$ (korrigiertes $R^2 = ,026$)

Post-Hoc-Tests

Summenspiegel_Amitriptylin(Klassiert)

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Summenspiegel Amitriptylin(Klassiert)	(J)Summenspiegel Amitriptylin(Klassiert)	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-1,2940	4,93007	,963	-13,0180	10,4301
	3	-10,0121	4,93007	,110	-21,7361	1,7119
2	1	1,2940	4,93007	,963	-10,4301	13,0180
	3	-8,7181	4,96467	,190	-20,5245	3,0882
3	1	10,0121	4,93007	,110	-1,7119	21,7361
	2	8,7181	4,96467	,190	-3,0882	20,5245

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 431,339.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Summenspiegel_Amitriptylin(Klassiert)	N	Untergruppe
1	36	1 404,7799
2	35	406,0738
3	35	414,7920
p		,111

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 431,339.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 35,327

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.2 Clomipraminspiegel,

4.2.1 Clomipramin, Muttersubstanz, Terzile

4.2.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Conc_Clom	\bar{x}	σ	N
1	421,2913	16,55116	16
2	433,7242	23,57294	16
3	450,3298	19,94302	16
Gesamt	435,1151	23,15652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,264	2	45	,769

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Clomipramin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	6792,323 ^a	2	3396,161	8,301	,001
Konstanter Term	9087606,185	1	9087606,185	22212,779	,000
Clomipramin_Terzile	6792,323	2	3396,161	8,301	,001
Fehler	18410,225	45	409,116		
Gesamt	9112808,733	48			
Korrigierte Gesamtvariation	25202,548	47			

a. $R^2 = ,270$ (korrigiertes $R^2 = ,237$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Clom

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Clom	(J)Percentile Group of Conc_Clom	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-12,4329	7,15119	,202	-29,7646	4,8988
	3	-29,0385*	7,15119	,001	-46,3703	-11,7068
2	1	12,4329	7,15119	,202	-4,8988	29,7646
	3	-16,6056	7,15119	,063	-33,9373	,7261
3	1	29,0385*	7,15119	,001	11,7068	46,3703
	2	16,6056	7,15119	,063	-,7261	33,9373

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 409,116.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b}

Percentile Group of Conc_Clom	N	Untergruppe	
		1	2
1	16	421,2913	
2	16	433,7242	433,7242
3	16		450,3298
P		,202	,063

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 409,116.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 16,000

b. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.2.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Conc_Clom	\bar{x}	σ	N
1	399,0266	14,01311	16
2	410,0603	21,08169	16
3	422,9091	17,74366	16
Gesamt	410,6653	20,05652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
1,001	2	45	,376

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Clomipramin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	4571,774 ^a	2	2285,887	7,176	,002
Konstanter Term	8095008,782	1	8095008,782	25412,259	,000
Clomipramin_Terzile	4571,774	2	2285,887	7,176	,002
Fehler	14334,633	45	318,547		
Gesamt	8113915,188	48			
Korrigierte Gesamtvariation	18906,407	47			

a. $R^2 = ,242$ (korrigiertes $R^2 = ,208$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Clom

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Clom	(J)Percentile Group of Conc_Clom	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-11,0337	6,31018	,199	-26,3272	4,2597
	3	-23,8825*	6,31018	,001	-39,1759	-8,5890
2	1	11,0337	6,31018	,199	-4,2597	26,3272
	3	-12,8488	6,31018	,115	-28,1422	2,4447
3	1	23,8825*	6,31018	,001	8,5890	39,1759
	2	12,8488	6,31018	,115	-2,4447	28,1422

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 318,547.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b}

Percentile Group of Conc_Clom	N	Untergruppe	
		1	2
1	16	399,0266	
2	16	410,0603	410,0603
3	16		422,9091
p		,199	,115

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 318,547.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 16,000

b. Alpha = ,05

4.2.2 Norclomipraminspiegel, Terzile

4.2.2.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Conc_NorClom	\bar{x}	σ	N
1	425,1174	16,38597	16
2	433,8956	20,89199	16
3	446,3322	27,06990	16
Gesamt	435,1151	23,15652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	pP
2,281	2	45	,114

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NorClomipramin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	3636,227 ^a	2	1818,114	3,794	,030
Konstanter Term	9087606,185	1	9087606,185	18962,079	,000
NorClomipramin_Terzile	3636,227	2	1818,114	3,794	,030
Fehler	21566,321	45	479,252		
Gesamt	9112808,733	48			
Korrigierte Gesamtvariation	25202,548	47			

a. R² = ,144 (korrigiertes R² = ,106)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_NorClom

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_NorClom	(J)Percentile Group of Conc_NorClom	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-8,7781	7,73993	,498	-27,5367	9,9804
	3	-21,2148*	7,73993	,023	-39,9734	-2,4562
2	1	8,7781	7,73993	,498	-9,9804	27,5367
	3	-12,4366	7,73993	,253	-31,1952	6,3220
3	1	21,2148*	7,73993	,023	2,4562	39,9734
	2	12,4366	7,73993	,253	-6,3220	31,1952

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 479,252.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b}

Percentile Group of Conc_NorClom	N	Untergruppe	
		1	2
1	16	425,1174	
2	16	433,8956	433,8956
3	16		446,3322
p		,498	,253

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 479,252.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 16,000

b. Alpha = ,05

4.2.2.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group of	\bar{x}	σ	N
Conc_NorClom				
1		401,2103	14,69253	16
2		409,0533	16,66425	16
3		421,7324	23,19665	16
Gesamt		410,6653	20,05652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
1,581	2	45	,217

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NorClomipramin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	3431,622 ^a	2	1715,811	4,990	,011
Konstanter Term	8095008,782	1	8095008,782	23539,933	,000
NorClomipramin_Terzile	3431,622	2	1715,811	4,990	,011
Fehler	15474,784	45	343,884		
Gesamt	8113915,188	48			
Korrigierte Gesamtvariation	18906,407	47			

a. $R^2 = ,182$ (korrigiertes $R^2 = ,145$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_NorClom

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_NorClom	(J)Percentile Group of Conc_NorClom	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-7,8430	6,55633	,462	-23,7330	8,0470
	3	-20,5221*	6,55633	,008	-36,4121	-4,6321
2	1	7,8430	6,55633	,462	-8,0470	23,7330
	3	-12,6791	6,55633	,141	-28,5691	3,2109
3	1	20,5221*	6,55633	,008	4,6321	36,4121
	2	12,6791	6,55633	,141	-3,2109	28,5691

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 343,884.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b}

Percentile Group of Conc_NorClom	N	Untergruppe	
		1	2
1	16	401,2103	
2	16	409,0533	409,0533
3	16		421,7324
p		,462	,141

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 343,884.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 16,000

b. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.2.3 Clomipraminspiegel, Therapeutischer Bereich

4.2.3.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Therap_Bereich_CLOMI	\bar{x}	σ	N
1	419,3733	13,76352	17
2	435,6295	18,93108	21
3	460,7959	21,57824	10
Gesamt	435,1151	23,15652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,524	2	45	,596

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Therap_Bereich_CLOMI

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	10813,295 ^a	2	5406,647	16,908	,000
Konstanter Term	8386477,825	1	8386477,825	26227,316	,000
Therap_Bereich_CLOMI	10813,295	2	5406,647	16,908	,000
Fehler	14389,254	45	319,761		
Gesamt	9112808,733	48			
Korrigierte Gesamtvariation	25202,548	47			

a. $R^2 = ,429$ (korrigiertes $R^2 = ,404$)

Post-Hoc-Tests
Therap_Bereich_CLOMI

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Therap_Bereich_CLOMI	(J)Therap_Bereich_CLOMI	Δ (I-J)	σ _n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2,00	-16,2562*	5,8340 6	,02 1	-30,3957	-2,1167
	3,00	-41,4227*	7,1264 0	,00 0	-58,6943	-24,1510
2	1,00	16,2562*	5,8340 6	,02 1	2,1167	30,3957
	3,00	-25,1664*	6,8704 3	,00 2	-41,8177	-8,5152
3	1,00	41,4227*	7,1264 0	,00 0	24,1510	58,6943
	2,00	25,1664*	6,8704 3	,00 2	8,5152	41,8177

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 319,761.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Therap_Bereich_CLOMI	N	Untergruppe		
		1	2	3
1	17	419,3733		
2	21		435,6295	
3	10			460,7959
p		1,000	1,000	1,000

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 319,761.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 14,532

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.2.3.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Therap_Bereich_CLOMI	\bar{x}	σ	N
1	395,8327	11,65974	17
2	412,4861	15,10048	21
3	432,0572	20,50710	10
Gesamt	410,6653	20,05652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
,868	2	45	,427

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Therap_Bereich_CLOMI

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	8385,855 ^a	2	4192,928	17,935	,000
Konstanter Term	7452593,680	1	7452593,680	31877,293	,000
Therap_Bereich_CLOMI	8385,855	2	4192,928	17,935	,000
Fehler	10520,552	45	233,790		
Gesamt	8113915,188	48			
Korrigierte Gesamtvariation	18906,407	47			

a. $R^2 = ,444$ (korrigiertes $R^2 = ,419$)

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

Post-Hoc-Tests Therap_Bereich_CLOMI

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Therap_Bereich_CLOM	(J)Therap_Bereich_CLOM	Δ (I-J)	σ _n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenz	Obergrenz
I	I				e	e
1	2	-16,6534*	4,9885 1	,00 5	-28,7436	-4,5632
	3	-36,2245*	6,0935 5	,00 0	-50,9929	-21,4561
2	1	16,6534*	4,9885 1	,00 5	4,5632	28,7436
	3	-19,5711*	5,8746 8	,00 5	-33,8091	-5,3332
3	1	36,2245*	6,0935 5	,00 0	21,4561	50,9929
	2	19,5711*	5,8746 8	,00 5	5,3332	33,8091

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 233,790.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Therap_Bereich_CLOMI	N	Untergruppe		
		1	2	3
1	17	395,8327		
2	21		412,4861	
3	10			432,0572
p		1,000	1,000	1,000

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 233,790.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 14,532

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

4.2.4 Clomipramin-Summenspiegel, Terzile

4.2.4.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile	Group of			
Summenspiegel_Clomipramin		\bar{x}	σ	N
1		418,6623	13,88881	16
2		434,6444	20,52077	16
3		452,0385	21,71865	16
Gesamt		435,1151	23,15652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,796	2	45	,457

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Summenspiegel_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	8917,040 ^a	2	4458,520	12,320	,000
Konstanter Term	9087606,185	1	9087606,185	25110,809	,000
Summenspiegel_Terzile	8917,040	2	4458,520	12,320	,000
Fehler	16285,508	45	361,900		
Gesamt	9112808,733	48			
Korrigierte Gesamtvariation	25202,548	47			

a. $R^2 = ,354$ (korrigiertes $R^2 = ,325$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summenspiegel_Clomipramin

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summenspiegel Clomipramin	(J)Percentile Group of Summenspiegel Clomipramin	$\Delta (I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-15,9821	6,72588	,056	-32,2830	,3189
	3	-33,3761*	6,72588	,000	-49,6771	-17,0752
2	1	15,9821	6,72588	,056	-,3189	32,2830
	3	-17,3940*	6,72588	,034	-33,6950	-1,0931
3	1	33,3761*	6,72588	,000	17,0752	49,6771
	2	17,3940*	6,72588	,034	1,0931	33,6950

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 361,900.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b}

Percentile Group of Summenspiegel_Clomipramin	N	Untergruppe	
		1	2
1	16	418,6623	
2	16	434,6444	
3	16		452,0385
p		,056	1,000

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 361,900.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 16,000

b. Alpha = ,05

4.2.4.2 Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group of			
Summenspiegel_Clomipramin		\bar{x}	σ	N
1		395,8887	12,03977	16
2		410,0352	16,85490	16
3		426,0722	18,57037	16
Gesamt		410,6653	20,05652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
,898	2	45	,415

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Summenspiegel_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	7297,874 ^a	2	3648,937	14,145	,000
Konstanter Term	8095008,782	1	8095008,782	31379,968	,000
Summenspiegel_Terzile	7297,874	2	3648,937	14,145	,000
Fehler	11608,533	45	257,967		
Gesamt	8113915,188	48			
Korrigierte Gesamtvariation	18906,407	47			

a. $R^2 = ,386$ (korrigiertes $R^2 = ,359$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summenspiegel_Clomipramin

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summenspiegel Clomipramin	(J)Percentile Group of Summenspiegel Clomipramin	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-14,1465*	5,67855	,043	-27,9091	-,3839
	3	-30,1835*	5,67855	,000	-43,9461	-16,4209
2	1	14,1465*	5,67855	,043	,3839	27,9091
	3	-16,0370*	5,67855	,019	-29,7996	-2,2744
3	1	30,1835*	5,67855	,000	16,4209	43,9461
	2	16,0370*	5,67855	,019	2,2744	29,7996

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 257,967.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b}

Percentile Group of Summenspiegel_Clomipramin	N	Untergruppe		
		1	2	3
1	16	395,8887		
2	16		410,0352	
3	16			426,0722
p		1,000	1,000	1,000

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 257,967.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 16,000

b. Alpha = ,05

4.3 Clozapinspiegel

4.3.1 Therapeutischer Bereich

4.3.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Therap_Bereich_CLOZ	\bar{x}	σ	N
1	428,9003	23,23685	61
2	439,0620	28,72422	48
3	434,4471	16,97740	18
Gesamt	433,5271	25,01863	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
2,468	2	124	,089

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Therap_Bereich_CLOZ

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	2791,579 ^a	2	1395,790	2,275	,107
Konstanter Term	18282255,161	1	18282255,161	29799,211	,000
Therap_Bereich_CLOZ	2791,579	2	1395,790	2,275	,107
Fehler	76075,827	124	613,515		
Gesamt	23947976,400	127			
Korrigierte Gesamtvariation	78867,407	126			

a. $R^2 = ,035$ (korrigiertes $R^2 = ,020$)

Post-Hoc-Tests

Therap_Bereich_CLOZ

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Therap_Bereich	(J)Therap_Bereich	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
CLOZAPIN	CLOZAPIN				Untergrenze	Obergrenze
1	2	-10,1617	4,77904	,089	-21,4985	1,1750
	3	-5,5469	6,64393	,682	-21,3075	10,2138
2	1	10,1617	4,77904	,089	-1,1750	21,4985
	3	4,6149	6,84585	,779	-11,6248	20,8545
3	1	5,5469	6,64393	,682	-10,2138	21,3075
	2	-4,6149	6,84585	,779	-20,8545	11,6248

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 613,515.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Therap_Bereich_CLOZ	N	Untergruppe
		1
1	61	428,9003
3	18	434,4471
2	48	439,0620
p		,229

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 613,515.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 32,334

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

4.3.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Therap_Bereich_CLOZ	\bar{x}	σ	N
1	403,1009	18,65108	61
2	410,5124	24,11729	48
3	402,7392	12,04412	18
Gesamt	405,8508	20,38394	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
3,434	2	124	,035

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Therap_Bereich_CLOZ

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	1678,610 ^a	2	839,305	2,054	,133
Konstanter Term	15946069,256	1	15946069,256	39019,458	,000
Therap_Bereich_CLOZ	1678,610	2	839,305	2,054	,133
Fehler	50675,040	124	408,670		
Gesamt	20971146,620	127			
Korrigierte Gesamtvariation	52353,650	126			

a. R² = ,032 (korrigiertes R² = ,016)

Post-Hoc-Tests

Therap_Bereich_CLOZ

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Therap_Bereich	(J)Therap_Bereich	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
CLOZ	CLOZ				Untergrenze	Obergrenze
1	2	-7,4115	3,90044	,143	-16,6641	1,8411
	3	,3617	5,42249	,998	-12,5015	13,2249
2	1	7,4115	3,90044	,143	-1,8411	16,6641
	3	7,7732	5,58729	,349	-5,4809	21,0273
3	1	-,3617	5,42249	,998	-13,2249	12,5015
	2	-7,7732	5,58729	,349	-21,0273	5,4809

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 408,670.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Therap_Bereich_CLOZ	N	Untergruppe
3	18	1 402,7392
1	61	403,1009
2	48	410,5124
p		,273

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 408,670.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 32,334

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.3.2 Clozapinspiegel, Terzile

4.3.2.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

		N
Percentile Group of Conc_Cloz	1	42
	2	43
	3	42

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Conc_Cloz	\bar{x}	σ	N
1	429,0533	23,53582	42
2	429,0267	21,78871	43
3	442,6084	27,51556	42
Gesamt	433,5271	25,01863	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,769	2	124	,466

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NConc_CI

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	5175,313 ^a	2	2587,656	4,354	,015	,066
Konstanter Term	23870105,072	1	23870105,072	40165,680	,000	,997
NConc_CI	5175,313	2	2587,656	4,354	,015	,066
Fehler	73692,094	124	594,291			
Gesamt	23947976,400	127				
Korrigierte Gesamtvariation	78867,407	126				

a. $R^2 = ,066$ (korrigiertes $R^2 = ,051$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Cloz

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Cloz	(J)Percentile Group of Conc_Cloz	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	,0266	5,28872	1,000	-12,5192	12,5724
	3	-13,5552*	5,31973	,032	-26,1746	-,9358
2	1	-,0266	5,28872	1,000	-12,5724	12,5192
	3	-13,5817*	5,28872	,030	-26,1276	-1,0359
3	1	13,5552*	5,31973	,032	,9358	26,1746
	2	13,5817*	5,28872	,030	1,0359	26,1276

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 594,291.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.3.2.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group of			
Conc_Cloz		\bar{x}	σ	N
1		405,5553	17,57987	42
2		400,9311	19,54981	43
3		411,1833	22,84177	42
Gesamt		405,8508	20,38394	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
,510	2	124	,602

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NConc_CI

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	2238,733 ^a	2	1119,366	2,770	,067	,043
Konstanter Term	20920244,073	1	20920244,073	51763,236	,000	,998
NConc_CI	2238,733	2	1119,366	2,770	,067	,043
Fehler	50114,917	124	404,153			
Gesamt	20971146,620	127				
Korrigierte Gesamtvariation	52353,650	126				

a. $R^2 = ,043$ (korrigiertes $R^2 = ,027$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Cloz

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Cloz	(J)Percentile Group of Conc_Cloz	$\Delta (I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	4,6242	4,36137	,541	-5,7218	14,9702
	3	-5,6281	4,38695	,407	-16,0348	4,7786
2	1	-4,6242	4,36137	,541	-14,9702	5,7218
	3	-10,2523	4,36137	,053	-20,5983	,0937
3	1	5,6281	4,38695	,407	-4,7786	16,0348
	2	10,2523	4,36137	,053	-,0937	20,5983

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 404,153.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_Cloz	N	Untergruppe
2	43	1 400,9311
1	42	405,5553
3	42	411,1833
p		,053

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 404,153.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 42,328

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

4.3.3 Norclozapinspiegel, Terzile, Univariate Varianzanalyse

4.3.3.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjekt faktoren

			N
Percentile Group of	1		42
Conc_NorCloz	2		43
	3		42

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile	Group of			
Conc_NorCloz		\bar{x}	σ	N
1		428,9763	24,65578	42
2		429,4884	20,40528	43
3		442,2127	27,81286	42
Gesamt		433,5271	25,01863	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	P
1,742	2	124	,179

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NConc_No

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	4739,665 ^a	2	2369,832	3,964	,021	,060
Konstanter Term	23869701,566	1	23869701,566	39928,951	,000	,997
NConc_No	4739,665	2	2369,832	3,964	,021	,060
Fehler	74127,742	124	597,804			
Gesamt	23947976,400	127				
Korrigierte Gesamtvariation	78867,407	126				

a. $R^2 = ,060$ (korrigiertes $R^2 = ,045$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_NorCloz

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_NorCloz	(J)Percentile Group of Conc_NorCloz	$\Delta (I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-,5122	5,30433	,995	-13,0950	12,0707
	3	-13,2364*	5,33544	,038	-25,8931	-,5798
2	1	,5122	5,30433	,995	-12,0707	13,0950
	3	-12,7243*	5,30433	,047	-25,3071	-,1414
3	1	13,2364*	5,33544	,038	,5798	25,8931
	2	12,7243*	5,30433	,047	,1414	25,3071

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 597,804.

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_NorCloz	N	Untergruppe	
		1	2
1	42	428,9763	
2	43	429,4884	
3	42		442,2127
p		,995	1,000

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 597,804.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 42,328

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.3.3.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjektfaktoren

			N
Percentile	Group	of 1	42
Conc_NorCloz		2	43
		3	42

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group	of	\bar{x}	σ	N
Conc_NorCloz					
	1		403,5818	19,75313	42
	2		402,9479	17,67638	43
	3		411,0919	22,89990	42
	Gesamt		405,8508	20,38394	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
1,471	2	124	,234

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NConc_No

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	1732,312 ^a	2	866,156	2,122	,124	,033
Konstanter Term	20918594,097	1	20918594,097	51241,349	,000	,998
NConc_No	1732,312	2	866,156	2,122	,124	,033
Fehler	50621,338	124	408,237			
Gesamt	20971146,620	127				
Korrigierte Gesamtvariation	52353,650	126				

a. $R^2 = ,033$ (korrigiertes $R^2 = ,017$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_NorCloz

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_NorCloz	(J)Percentile Group of Conc_NorCloz	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	,6339	4,38335	,989	-9,7643	11,0320
	3	-7,5102	4,40906	,208	-17,9693	2,9490
2	1	-,6339	4,38335	,989	-11,0320	9,7643
	3	-8,1440	4,38335	,155	-18,5422	2,2541
3	1	7,5102	4,40906	,208	-2,9490	17,9693
	2	8,1440	4,38335	,155	-2,2541	18,5422

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 408,237.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_NorCloz	N	Untergruppe
2	43	1
1	42	1
3	42	1
P		,156

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 408,237.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 42,328

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.4 Mirtazapinspiegel, Terzile, Univariate Varianzanalyse

4.4.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjekt faktoren

		N
Percentile Group of Conc_Mir	1	15
	2	16
	3	14

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Conc_Mir	\bar{x}	σ	N
1	419,7803	28,26119	15
2	423,3151	18,55941	16
3	432,9051	16,90714	14
Gesamt	425,1204	22,04999	45

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	P
1,802	2	42	,178

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Mirtazapin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	1328,308 ^a	2	664,154	1,390	,260	,062
Konstanter Term	8116729,948	1	8116729,948	16990,276	,000	,998
Mirtazapin_Terzile	1328,308	2	664,154	1,390	,260	,062
Fehler	20064,574	42	477,728			
Gesamt	8154123,933	45				
Korrigierte Gesamtvariation	21392,882	44				

a. $R^2 = ,062$ (korrigiertes $R^2 = ,017$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Mir

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Mir	(J)Percentile Group of Conc_Mir	$\Delta (I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-3,5348	7,85535	,895	-22,6193	15,5498
	3	-13,1247	8,12231	,250	-32,8579	6,6084
2	1	3,5348	7,85535	,895	-15,5498	22,6193
	3	-9,5900	7,99884	,460	-29,0231	9,8432
3	1	13,1247	8,12231	,250	-6,6084	32,8579
	2	9,5900	7,99884	,460	-9,8432	29,0231

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 477,728.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_Mir	N	Untergruppe
1	15	1
2	16	1
3	14	1
p		,240

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 477,728.

- a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 14,955
- b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.
- c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.4.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjektfaktoren

		N
Percentile Group of Conc_Mir	1	15
	2	16
	3	14

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Conc_Mir	\bar{x}	σ	N
1	406,8192	24,27383	15
2	403,8288	17,44042	16
3	410,1452	12,75802	14
Gesamt	406,7907	18,60198	45

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
3,211	2	42	,050

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Mirtazapin_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	297,916 ^a	2	148,958	,419	,660	,020
Konstanter Term	7429569,399	1	7429569,399	20903,739	,000	,998
Mirtazapin_Terzile	297,916	2	148,958	,419	,660	,020
Fehler	14927,565	42	355,418			
Gesamt	7461766,892	45				
Korrigierte Gesamtvariation	15225,481	44				

a. $R^2 = ,020$ (korrigiertes $R^2 = -,027$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Mir

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Mir	(J)Percentile Group of Conc_Mir	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	2,9904	6,77556	,898	-13,4708	19,4516
	3	-3,3260	7,00582	,884	-20,3466	13,6946
2	1	-2,9904	6,77556	,898	-19,4516	13,4708
	3	-6,3164	6,89932	,634	-23,0783	10,4454
3	1	3,3260	7,00582	,884	-13,6946	20,3466
	2	6,3164	6,89932	,634	-10,4454	23,0783

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 355,418.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_Mir	N	Untergruppe
2	16	1
1	15	1
3	14	1
p		,633

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 355,418.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 14,955

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.5 Haloperidol,

4.5.1 Terzile, Univariate Varianzanalyse

4.5.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjekt faktoren

		N
Percentile Group of Conc_Halo	1	13
	2	14
	3	14

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Conc_Halo	\bar{x}	σ	N
1	419,3246	27,69957	13
2	433,1118	11,59075	14
3	432,8500	24,86777	14
Gesamt	428,6508	22,72068	41

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
1,978	2	38	,152

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NConc_Halo

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	1656,196 ^a	2	828,098	1,657	,204
Konstanter Term	7516422,382	1	7516422,382	15038,411	,000
NConc_Ha	1656,196	2	828,098	1,657	,204
Fehler	18992,967	38	499,815		
Gesamt	7554052,150	41			
Korrigierte Gesamtvariation	20649,163	40			

a. $R^2 = ,080$ (korrigiertes $R^2 = ,032$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Halo

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Halo	(J)Percentile Group of Conc_Halo	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-13,7872	8,61094	,258	-34,7878	7,2134
	3	-13,5255	8,61094	,271	-34,5261	7,4751
2	1	13,7872	8,61094	,258	-7,2134	34,7878
	3	,2617	8,44998	,999	-20,3463	20,8697
3	1	13,5255	8,61094	,271	-7,4751	34,5261
	2	-,2617	8,44998	,999	-20,8697	20,3463

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 499,815.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_Halo	N	Untergruppe
		1
1	13	419,3246
3	14	432,8500
2	14	433,1118
P		,253

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 499,815.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 13,650

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Medikamenten-Serumspiegel in Abhängigkeit von der QTc-Zeit, Varianzanalysen

4.5.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Univariate Varianzanalyse

Zwischensubjektfaktoren

		N
Percentile Group of Conc_Halo	1	13
	2	14
	3	14

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Conc_Halo	\bar{x}	σ	N
1	395,3316	22,02808	13
2	412,1617	14,83020	14
3	411,3953	22,29448	14
Gesamt	406,5636	20,94588	41

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
,640	2	38	,533

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NConc_Halo

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p
Korrigiertes Modell	2405,628 ^a	2	1202,814	3,018	,061
Konstanter Term	6759886,546	1	6759886,546	16962,700	,000
NConc_Ha	2405,628	2	1202,814	3,018	,061
Fehler	15143,561	38	398,515		
Gesamt	6794602,246	41			
Korrigierte Gesamtvariation	17549,190	40			

a. $R^2 = ,137$ (korrigiertes $R^2 = ,092$)

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Conc_Halo

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Conc_Halo	(J)Percentile Group of Conc_Halo	$\Delta (I-J)$	σ_n	P	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-16,8301	7,68897	,086	-35,5822	1,9219
	3	-16,0637	7,68897	,106	-34,8157	2,6884
2	1	16,8301	7,68897	,086	-1,9219	35,5822
	3	,7665	7,54524	,994	-17,6351	19,1680
3	1	16,0637	7,68897	,106	-2,6884	34,8157
	2	-,7665	7,54524	,994	-19,1680	17,6351

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 398,515.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Conc_Halo	N	Untergruppe
1	13	395,3316
3	14	411,3953
2	14	412,1617
p		,084

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 398,515.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 13,650

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

5 Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

5.1 Clomipramin Serumspiegel*Risikoscore

5.1.1 Clomipramin Summenspiegel Mediansplit, Risikoscore Terzile

5.1.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

	N	
Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	1	16
	2	16
	3	16
Percentile Group of Summenspiegel_Clomipramin	1	24
	2	24

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile	Group	of Percentile	Group	of	\bar{x}	σ	N
Summenscore_gewichtet_gerichtet		Summenspiegel_Clomipramin					
1		1			419,4451	23,77003	10
		2			453,3911	16,35787	6
		Gesamt			432,1749	26,76349	16
2		1			429,2782	16,09807	7
		2			447,0510	23,53566	9
		Gesamt			439,2754	21,95459	16
3		1			423,3255	13,25426	7
		2			442,1157	23,30474	9
		Gesamt			433,8950	21,27464	16
Gesamt		1			423,4449	18,75742	24
		2			446,7853	21,44043	24
		Gesamt			435,1151	23,15652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,733	5	42	,603

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + Summenspiegel_Mediansplit + NTI002 * Summenspiegel_Mediansplit

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	7394,274 ^a	5	1478,855	3,488	,010	,293
Konstanter Term	8825380,228	1	8825380,228	20814,255	,000	,998
Risikoscore	243,064	2	121,532	,287	,752	,013
Summenspiegel_Mediansplit	6418,151	1	6418,151	15,137	,000	,265
Risikoscore *	625,372	2	312,686	,737	,484	,034
Summenspiegel_Mediansplit						
Fehler	17808,274	42	424,007			
Gesamt	9112808,733	48				
Korrigierte Gesamtvariation	25202,548	47				

a. $R^2 = ,293$ (korrigiertes $R^2 = ,209$)

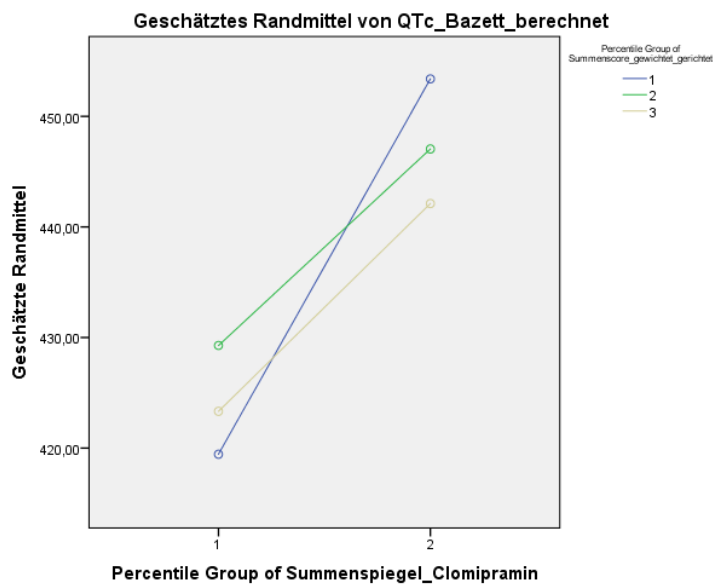
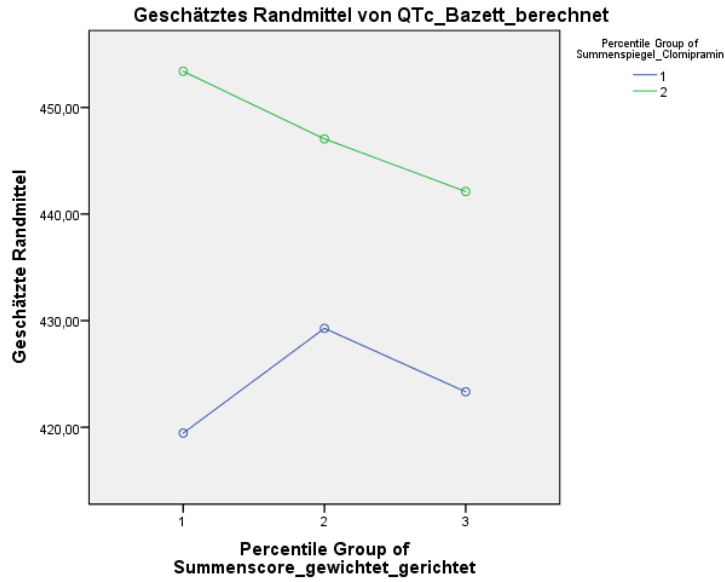
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
435,768	3,020	429,672	441,863

Profildiagramm



5.1.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjektfaktoren

			N
Percentile	Group	of 1	16
Summenscore_gewichtet_gerichtet		2	16
		3	16
Percentile	Group	of 1	24
Summenspiegel_Clomipramin		2	24

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group	of	Percentile	Group	of	\bar{x}	σ	N
Summenscore_gewichtet_gerichtet			Summenspiegel_Clomipramin					
1			1			397,3872	18,46335	10
			2			421,2275	12,53718	6
			Gesamt			406,3273	19,97549	16
2			1			404,6240	14,77722	7
			2			421,7927	20,74368	9
			Gesamt			414,2814	19,85486	16
3			1			405,3805	13,12177	7
			2			416,0592	25,01781	9
			Gesamt			411,3873	20,79940	16
Gesamt			1			401,8293	15,81361	24
			2			419,5013	20,22396	24
			Gesamt			410,6653	20,05652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
1,579	5	42	,187

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + Summenspiegel_Mediansplit + NTI002 * Summenspiegel_Mediansplit

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	4259,632 ^a	5	851,926	2,443	,050	,225
Konstanter Term	7853672,828	1	7853672,828	22520,607	,000	,998
Risikoscore	120,488	2	60,244	,173	,842	,008
Summenspiegel_Mediansplit	3449,007	1	3449,007	9,890	,003	,191
Risikoscore * Summenspiegel_Mediansplit	332,734	2	166,367	,477	,624	,022
Fehler	14646,775	42	348,733			
Gesamt	8113915,188	48				
Korrigierte Gesamtvariation	18906,407	47				

a. $R^2 = ,225$ (korrigiertes $R^2 = ,133$)

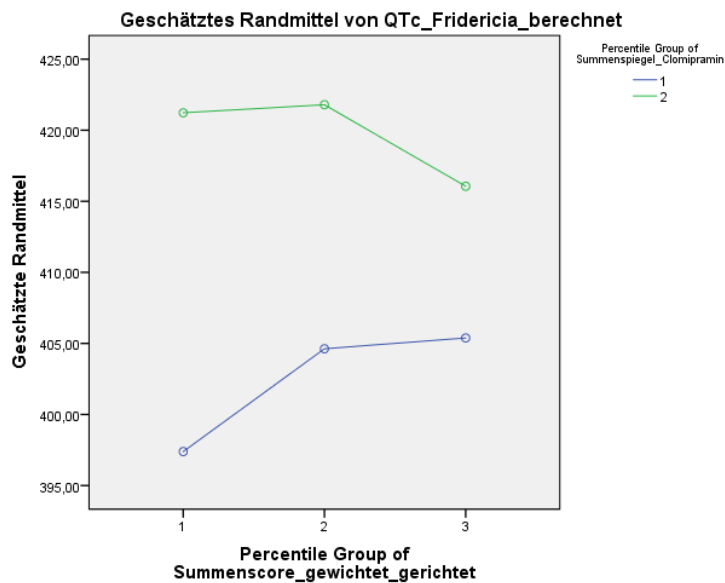
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

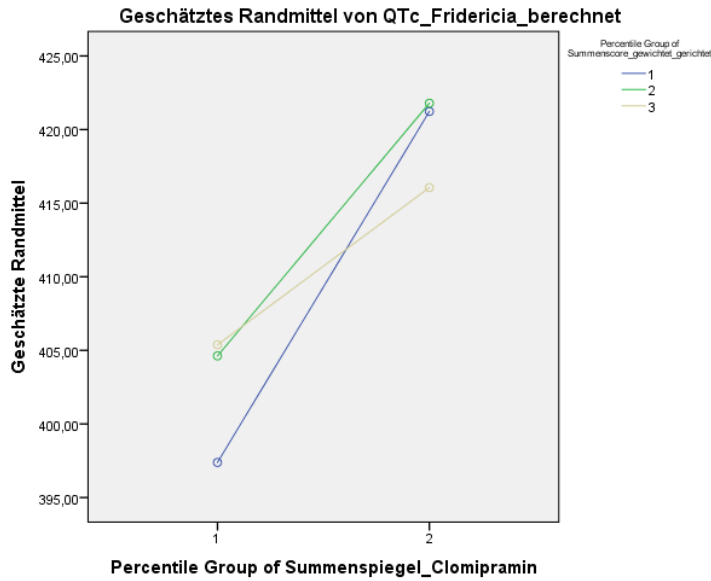
Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
411,079	2,739	405,550	416,607

Profildiagramm



Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc



5.1.2 Clomipramin SummenspiegelTerzile, Risikoscore Mediansplit

5.1.2.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

			N
Percentile	Group	of	
		1	24
Summscore_gewichtet_gerichtet		2	24
Percentile	Group	of	
		1	16
Summenspiegel_Clomipramin		2	16
		3	16

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile	Group	of	Percentile	Group	of	\bar{x}	σ	N
			Summenspiegel_Clomipramin					
1		1				413,4875	14,61890	7
		2				437,6666	22,89428	8
		3				450,1579	25,25387	9
		Gesamt				435,2986	25,88898	24
2		1				422,6872	12,63903	9
		2				431,6222	18,90333	8
		3				454,4563	17,79832	7
		Gesamt				434,9315	20,62652	24
Gesamt		1				418,6623	13,88881	16
		2				434,6444	20,52077	16
		3				452,0385	21,71865	16
		Gesamt				435,1151	23,15652	48

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,857	5	42	,518

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

- a. Design: Konstanter Term + SummscoreGW_Mediansplit + Summenspiegel_Terzile + SummscoreGW_Mediansplit
* Summenspiegel_Terzile

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ		df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
	III						
Korrigiertes Modell	9469,182 ^a		5	1893,836	5,056	,001	,376
Konstanter Term	8988227,820		1	8988227,820	23993,947	,000	,998
Risikoscore	73,300		1	73,300	,196	,661	,005
Summenspiegel_Terzile	9224,800		2	4612,400	12,313	,000	,370
Risikoscore * Summenspiegel_Terzile	481,463		2	240,731	,643	,531	,030
Fehler	15733,367		42	374,604			
Gesamt	9112808,733		48				
Korrigierte Gesamtvariation	25202,548		47				

a. $R^2 = ,376$ (korrigiertes $R^2 = ,301$)

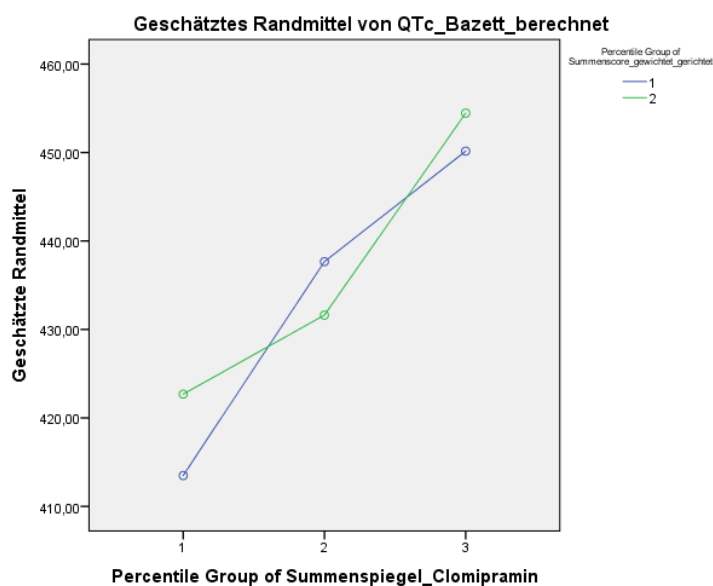
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Mittelwert	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
435,013	2,808	429,345	440,680

Profildiagramm



5.1.2.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjektfaktoren

			N
Percentile Group of Risikoscore	1		24
	2		24
Percentile Group of Summenspiegel_Clomipramin	1		16
	2		16
	3		16

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	Percentile Group of Summenspiegel_Clomipramin	\bar{x}	σ	N
1	1	389,8717	12,55404	7
	2	410,2001	13,42128	8
	3	425,7462	18,75191	9
	Gesamt	410,1008	20,94218	24
2	1	400,5686	9,86264	9
	2	409,8702	20,70184	8
	3	426,4912	19,82263	7
	Gesamt	411,2299	19,56470	24
Gesamt	1	395,8887	12,03977	16
	2	410,0352	16,85490	16
	3	426,0722	18,57037	16
	Gesamt	410,6653	20,05652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
,811	5	42	,549

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + SummscoreGW_Mediansplit + Summenspiegel_Terzile + SummscoreGW_Mediansplit * Summenspiegel_Terzile

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	7751,038 ^a	5	1550,208	5,837	,000	,410
Konstanter Term	8002158,138	1	8002158,138	30128,152	,000	,999
Risikoscore Mediansplit	162,914	1	162,914	,613	,438	,014
Summenspiegel_Terzile	7522,720	2	3761,360	14,162	,000	,403
Risikoscore Mediansplit * Summenspiegel_Terzile	292,103	2	146,052	,550	,581	,026
Fehler	11155,368	42	265,604			
Gesamt	8113915,188	48				
Korrigierte Gesamtvariation	18906,407	47				

a. $R^2 = ,410$ (korrigiertes $R^2 = ,340$)

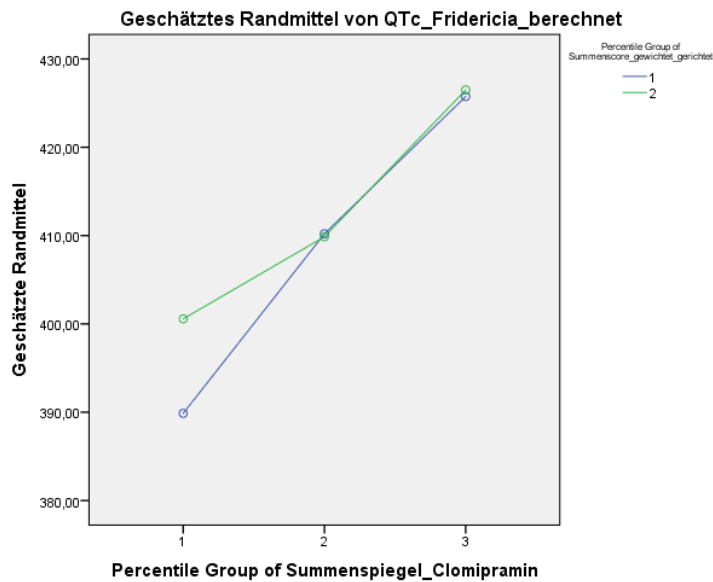
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
410,458	2,365	405,686	415,230

Profildiagramm



5.1.3 Therapeutischer Bereich * Risikoscore Mediansplit

5.1.3.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjekt Faktoren

		N
Risikoscore	1	24
	2	24
Therap_Bereich_CLOMI	1,00	17
	2,00	21
	3,00	10

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile	Group	of			
Summenscore_gewichtet_gerichtet		Therap_Bereich_CLOMI	\bar{x}	σ	N
1	1	1,00	413,4875	14,61890	7
		2,00	436,4985	18,92911	13
		3,00	469,5687	24,40601	4
		Gesamt	435,2986	25,88898	24
2	2	1,00	423,4933	12,18577	10
		2,00	434,2174	20,15019	8
		3,00	454,9474	19,44505	6
		Gesamt	434,9315	20,62652	24
Gesamt	Gesamt	1,00	419,3733	13,76352	17
		2,00	435,6295	18,93108	21
		3,00	460,7959	21,57824	10
		Gesamt	435,1151	23,15652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,596	5	42	,703

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + SummenscoreGW_Mediansplit + Therap_Bereich_CLOMI + SummenscoreGW_Mediansplit * Therap_Bereich_CLOMI

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	11764,380 ^a	5	2352,876	7,354	,000	,467
Konstanter Term	8042914,618	1	8042914,618	25137,534	,000	,998
Risikoscore Mediansplit	55,212	1	55,212	,173	,680	,004
Therap_Bereich_CLOMI	11624,469	2	5812,235	18,166	,000	,464
Risikoscore Mediansplit * Therap_Bereich_CLOMI	948,739	2	474,370	1,483	,239	,066
Fehler	13438,168	42	319,956			
Gesamt	9112808,733	48				
Korrigierte Gesamtvariation	25202,548	47				

a. $R^2 = ,467$ (korrigiertes $R^2 = ,403$)

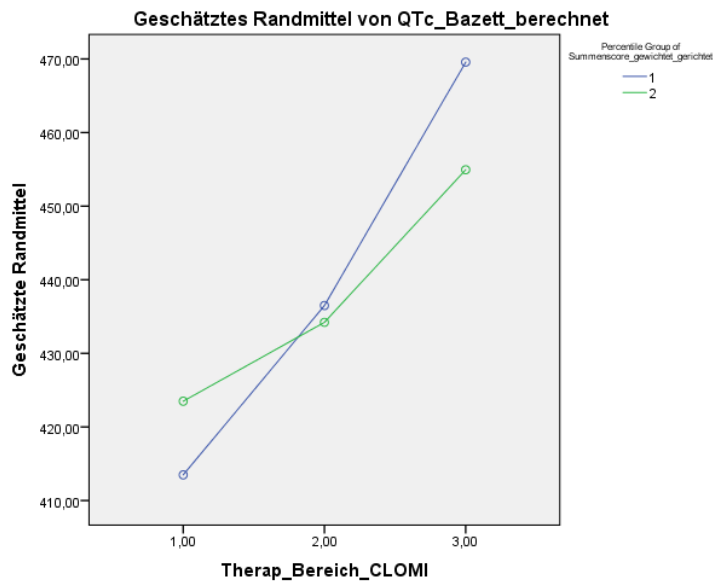
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
438,702	2,767	433,118	444,286

Profildiagramm



5.1.3.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjektfaktoren

		N
Risikoscore	1	24
	2	24
Therap_Bereich_CLOMI	1,00	17
	2,00	21
	3,00	10

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group	of			
et	l		\bar{x}	σ	N
1	1,00		389,8717	12,55404	7
	2,00		411,2301	10,82025	13
	3,00		441,8313	16,61605	4
	Gesamt		410,1008	20,94218	24
2	1,00		400,0054	9,46757	10
	2,00		414,5270	21,05003	8
	3,00		425,5412	21,53932	6
	Gesamt		411,2299	19,56470	24
Gesamt	1,00		395,8327	11,65974	17
	2,00		412,4861	15,10048	21
	3,00		432,0572	20,50710	10
	Gesamt		410,6653	20,05652	48

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
1,305	5	42	,280

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + SummscoreGW_Mediansplit + Therap_Bereich_CLOMI + SummscoreGW_Mediansplit * Therap_Bereich_CLOMI

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	9499,420 ^a	5	1899,884	8,483	,000	,502
Konstanter Term	7156938,354	1	7156938,354	31954,059	,000	,999
Risikoscore Mediansplit	9,491	1	9,491	,042	,838	,001
Therap_Bereich_CLOMI	9257,621	2	4628,811	20,667	,000	,496
Risikoscore Mediansplit * Therap_Bereich_CLOMI	1082,228	2	541,114	2,416	,102	,103
Fehler	9406,987	42	223,976			
Gesamt	8113915,188	48				
Korrigierte Gesamtvariation	18906,407	47				

a. $R^2 = ,502$ (korrigiertes $R^2 = ,443$)

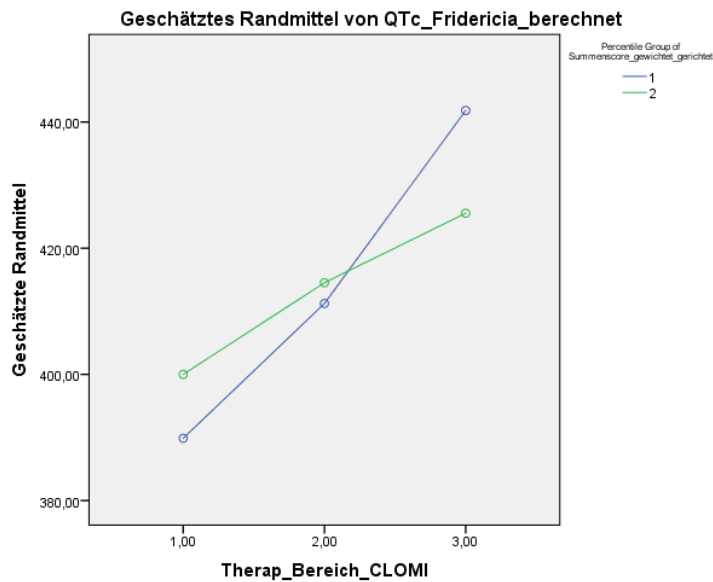
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
413,834	2,315	409,162	418,506

Profildiagramm



5.2 Clozapin Spiegel * Risikoscore vs Qtc, ANOVAs

5.2.1 Clozapin Summenspiegel, Terzile

5.2.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjekt Faktoren

		N
Risikoscore	1	37
	2	54
	3	36
Clozapin_Summenspiegel	1	42
	2	43
	3	42

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	Percentile Group of Clozapin_Summenspiegel	\bar{x}	σ	N
1	1	430,8434	26,48521	14
	2	423,0756	19,57745	8
	3	439,6539	27,78035	15
	Gesamt	432,7357	25,88493	37
2	1	428,4256	26,59493	17
	2	429,7736	22,43175	21
	3	433,6980	22,22272	16
	Gesamt	430,5121	23,40614	54
3	1	429,9107	20,51460	11
	2	434,0194	18,50581	14
	3	453,9800	34,33225	11
	Gesamt	438,8630	26,27947	36
Gesamt	1	429,6205	24,53983	42
	2	429,9098	20,59192	43
	3	441,1371	28,25494	42
	Gesamt	433,5271	25,01863	127

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,857	8	118	,555

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + NClozapi + NTI002 * NClozapi

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	7025,329 ^a	8	878,166	1,442	,186	,089
Konstanter Term	22233650,404	1	22233650,404	36518,581	,000	,997
Risikoscore	1812,059	2	906,029	1,488	,230	,025
NClozapi	4595,400	2	2297,700	3,774	,026	,060
Risikoscore * NClozapi	1781,010	4	445,252	,731	,572	,024
Fehler	71842,078	118	608,831			
Gesamt	23947976,400	127				
Korrigierte Gesamtvariation	78867,407	126				

a. $R^2 = ,089$ (korrigiertes $R^2 = ,027$)

Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
433,709	2,270	429,215	438,203

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	of (J)Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	2,2236	5,26589	,906	-10,2757	14,7230
	3	-6,1274	5,77641	,540	-19,8385	7,5838
2	1	-2,2236	5,26589	,906	-14,7230	10,2757
	3	-8,3510	5,30911	,261	-20,9530	4,2510
3	1	6,1274	5,77641	,540	-7,5838	19,8385
	2	8,3510	5,30911	,261	-4,2510	20,9530

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 608,831.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	N	Untergrenze
2	54	430,5121
1	37	432,7357
3	36	438,8630
p		,280

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 608,831.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 40,915

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Percentile Group of Clozapin_Summenspiegel

Abhängige Variable: QTc (Bazett) Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Clozapin_Summenspiegel	(J)Percentile Group of Clozapin_Summenspiegel	$\Delta (I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
I	J				Untergrenze	Obergrenze
1	2	-2,893	5,3530	,99	-12,9956	12,4169
	3	-11,516	5,3844	,08	-24,2973	1,2641
2	1	2,893	5,3530	,99	-12,4169	12,9956
	3	-11,227	5,3530	,09	-23,9335	1,4790
3	1	11,516	5,3844	,08	-1,2641	24,2973
	2	11,227	5,3530	,09	-1,4790	23,9335

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 608,831.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Clozapin_Summenspiegel	N	Untergruppe
1	42	429,6205
2	43	429,9098
3	42	441,1371
p		,085

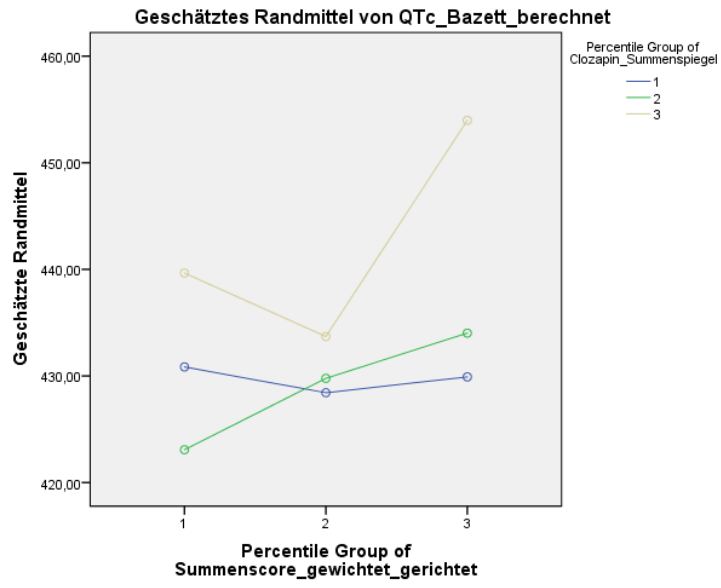
Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 608,831.

- a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 42,328
- b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.
- c. Alpha = ,05

Profildogramm



Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

5.2.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjektfaktoren

		N
Risikoscore	1	37
	2	54
	3	36
Clozapin_Summenspiegel	1	42
	2	43
	3	42

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group	of Percentile	Group	of			
Summenscore_gewichtet_gerichtet		Clozapin_Summenspiegel			\bar{x}	σ	N
1	1	1			405,3479	16,98902	14
	2	2			397,8049	12,55970	8
	3	3			407,9481	22,36023	15
	Gesamt				404,7711	18,55949	37
2	1	1			401,3917	22,73494	17
	2	2			402,6251	19,67321	21
	3	3			405,0633	18,22056	16
	Gesamt				402,9592	19,95539	54
3	1	1			407,0840	18,55966	11
	2	2			408,0244	17,55172	14
	3	3			419,6784	29,52558	11
	Gesamt				411,2980	22,22286	36
Gesamt	1	1			404,2013	19,57525	42
	2	2			403,4862	17,86981	43
	3	3			409,9213	23,25907	42
	Gesamt				405,8508	20,38394	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
1,039	8	118	,411

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + NClozapin + NTI002 * NClozapin

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	3339,953 ^a	8	417,494	1,005	,436	,064
Konstanter Term	19493783,542	1	19493783,542	46931,094	,000	,997
Risikoscore	1752,733	2	876,367	2,110	,126	,035
NClozapin	1426,943	2	713,471	1,718	,184	,028
Risikoscore * Clozapinspiegel	669,895	4	167,474	,403	,806	,013
Fehler	49013,697	118	415,370			
Gesamt	20971146,620	127				
Korrigierte Gesamtvariation	52353,650	126				

a. $R^2 = ,064$ (korrigiertes $R^2 = ,000$)

Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Mittelwert	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
406,108	1,875	402,395	409,820

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	(J)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	1,8119	4,34951	,909	-8,5124	12,1361
	3	-6,5269	4,77119	,361	-17,8520	4,7983
2	1	-1,8119	4,34951	,909	-12,1361	8,5124
	3	-8,3387	4,38521	,143	-18,7477	2,0702
3	1	6,5269	4,77119	,361	-4,7983	17,8520
	2	8,3387	4,38521	,143	-2,0702	18,7477

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 415,370.

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile	Group	of	N	Untergruppe
Summenscore_gewichtet_gerichtet				1
2			54	402,9592
1			37	404,7711
3			36	411,2980
p				,158

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 415,370.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 40,915

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Percentile Group of Clozapin_Summenspiegel

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of	(J)Percentile Group of	Δ (I-J)	σ _n	p	95%-Konfidenzintervall	
Clozapin-Summenspiegel	Clozapin-Summenspiegel				Untergrenze	Obergrenze
1	2	,7151	4,42149	,986	-9,7800	11,2102
	3	-5,7201	4,44742	,406	-16,2767	4,8366
2	1	-,7151	4,42149	,986	-11,2102	9,7800
	3	-6,4351	4,42149	,316	-16,9302	4,0599
3	1	5,7201	4,44742	,406	-4,8366	16,2767
	2	6,4351	4,42149	,316	-4,0599	16,9302

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 415,370.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Clozapin_Summenspiegel	of N	Unterguppe 1
2	43	403,4862
1	42	404,2013
3	42	409,9213
p		,318

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

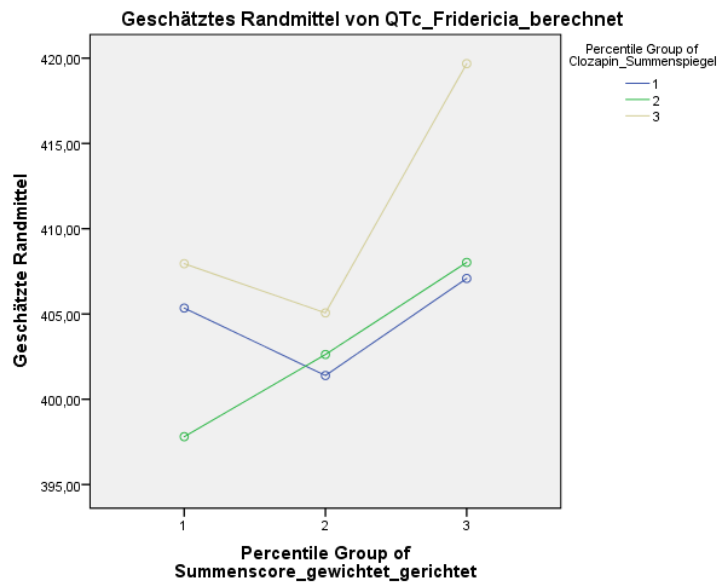
Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 415,370.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 42,328

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Profildiagramm



5.2.2 Clozapin Muttersubstanz Serumspiegel, Terzile

5.2.2.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

	N
Risikoscore	1 37
	2 54
	3 36
Percentile Group of Conc_Cloz	1 42
	2 43
	3 42

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile	Group	of Percentile	Group	of			
Summenscore_gewichtet_gerichtet	Conc_Cloz				\bar{x}	σ	N
1	1				430,1078	26,58682	16
	2				419,9810	16,51922	8
	3				443,8191	26,76927	13
	Gesamt				432,7357	25,88493	37
2	1				427,7069	23,58657	15
	2				430,0678	25,17984	22
	3				433,5621	21,86936	17
	Gesamt				430,5121	23,40614	54
3	1				429,3554	20,67340	11
	2				432,8315	17,90733	13
	3				454,1126	32,74076	12
	Gesamt				438,8630	26,27947	36
Gesamt	1				429,0533	23,53582	42
	2				429,0267	21,78871	43
	3				442,6084	27,51556	42
	Gesamt				433,5271	25,01863	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	P
,869	8	118	,544

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + NConc_CI + NTI002 * NConc_CI

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	9086,332 ^a	8	1135,791	1,921	,063	,115
Konstanter Term	22172334,829	1	22172334,829	37493,483	,000	,997
Risikoscore	1631,434	2	815,717	1,379	,256	,023
NConc_CI	6440,010	2	3220,005	5,445	,005	,084
Risikoscore * NConc_CI	2433,852	4	608,463	1,029	,395	,034
Fehler	69781,075	118	591,365			
Gesamt	23947976,400	127				
Korrigierte Gesamtvariation	78867,407	126				

a. R²= ,115 (korrigiertes R²= ,055)

Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
433,505	2,239	429,071	437,938

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	(J)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	2,2236	5,18980	,904	-10,0952	14,5424
	3	-6,1274	5,69295	,531	-19,6404	7,3857
2	1	-2,2236	5,18980	,904	-14,5424	10,0952
	3	-8,3510	5,23240	,251	-20,7709	4,0689
3	1	6,1274	5,69295	,531	-7,3857	19,6404
	2	8,3510	5,23240	,251	-4,0689	20,7709

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 591,365.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	N	Untergruppe
2	54	1 430,5121
1	37	432,7357
3	36	438,8630
p		,270

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 591,365.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 40,915

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

5.2.2.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjekt faktoren

		N
Percentile Group of Risikoscore	1	37
	2	54
	3	36
Percentile Group of Conc_Cloz	1	42
	2	43
	3	42

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	Percentile Group of Conc_Cloz	\bar{x}	σ	N
1	1	406,0762	16,65313	16
	2	392,3003	7,02666	8
	3	410,8392	22,62880	13
	Gesamt	404,7711	18,55949	37
2	1	403,1987	19,28392	15
	2	401,1156	22,74908	22
	3	405,1338	17,45601	17
	Gesamt	402,9592	19,95539	54
3	1	408,0110	17,75124	11
	2	405,9300	18,06726	13
	3	420,1263	28,26506	12
	Gesamt	411,2980	22,22286	36
Gesamt	1	405,5553	17,57987	42
	2	400,9311	19,54981	43
	3	411,1833	22,84177	42
	Gesamt	405,8508	20,38394	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
1,909	8	118	,065

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + NConc_CI + NTI002 * NConc_CI

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	4897,648 ^a	8	612,206	1,522	,157	,094
Konstanter Term	19434518,880	1	19434518,880	48324,198	,000	,998
Risikoscore	1720,200	2	860,100	2,139	,122	,035
NConc_Cl	2903,046	2	1451,523	3,609	,030	,058
Risikoscore * NConc_Cl	1106,593	4	276,648	,688	,602	,023
Fehler	47456,002	118	402,170			
Gesamt	20971146,620	127				
Korrigierte Gesamtvariation	52353,650	126				

a. $R^2 = ,094$ (korrigiertes $R^2 = ,032$)

Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
405,859	1,846	402,203	409,515

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	(J)Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	$\Delta (I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	1,8119	4,27984	,906	-8,3470	11,9707
	3	-6,5269	4,69477	,349	-17,6706	4,6169
2	1	-1,8119	4,27984	,906	-11,9707	8,3470
	3	-8,3387	4,31497	,134	-18,5810	1,9035
3	1	6,5269	4,69477	,349	-4,6169	17,6706
	2	8,3387	4,31497	,134	-1,9035	18,5810

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 402,170.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile	Group	of	Untergruppe
Summenscore_ gewichtet_gerichtet		N	1
2		54	402,9592
1		37	404,7711
3		36	411,2980
p			,149

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 402,170.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 40,915

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet.

Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

5.2.3 Norclozapin Serumspiegel, Terzile

5.2.3.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjekt faktoren

	N
Percentile Group of Risikoscore	1 37
	2 54
	3 36
Percentile Group of Conc_NorCloz	1 42
	2 43
	3 42

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile	Group	of Percentile	Group	of			
Summenscore_gewichtet_gerichtet	Conc_NorCloz				\bar{x}	σ	N
1	1				428,5849	24,84706	14
	2				424,0039	24,35458	7
	3				440,1878	26,92317	16
	Gesamt				432,7357	25,88493	37
2	1				425,9001	27,14847	17
	2				431,0454	21,90178	23
	3				435,2361	21,50058	14
	Gesamt				430,5121	23,40614	54
3	1				434,2285	21,53885	11
	2				429,6870	16,09589	13
	3				453,0521	33,94701	12
	Gesamt				438,8630	26,27947	36
Gesamt	1				428,9763	24,65578	42
	2				429,4884	20,40528	43
	3				442,2127	27,81286	42
	Gesamt				433,5271	25,01863	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
,936	8	118	,490

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + NConc_No + NTI002 * NConc_No

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	7629,898 ^a	8	953,737	1,580	,138	,097
Konstanter Term	21697911,127	1	21697911,127	35941,087	,000	,997
Risikoscore	1685,679	2	842,840	1,396	,252	,023
NConc_No	5155,592	2	2577,796	4,270	,016	,067
Risikoscore * NConc_No	1482,523	4	370,631	,614	,653	,020
Fehler	71237,508	118	603,708			
Gesamt	23947976,400	127				
Korrigierte Gesamtvariation	78867,407	126				

a. $R^2 = ,097$ (korrigiertes $R^2 = ,036$)

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
433,547	2,287	429,019	438,076

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	(J)Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	2,2236	5,24368	,906	-10,2230	14,6703
	3	-6,1274	5,75205	,537	-19,7807	7,5260
2	1	-2,2236	5,24368	,906	-14,6703	10,2230
	3	-8,3510	5,28672	,258	-20,8998	4,1979
3	1	6,1274	5,75205	,537	-7,5260	19,7807
	2	8,3510	5,28672	,258	-4,1979	20,8998

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 603,708.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	N	Untergruppe
2	54	430,5121
1	37	432,7357
3	36	438,8630
p		,277

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

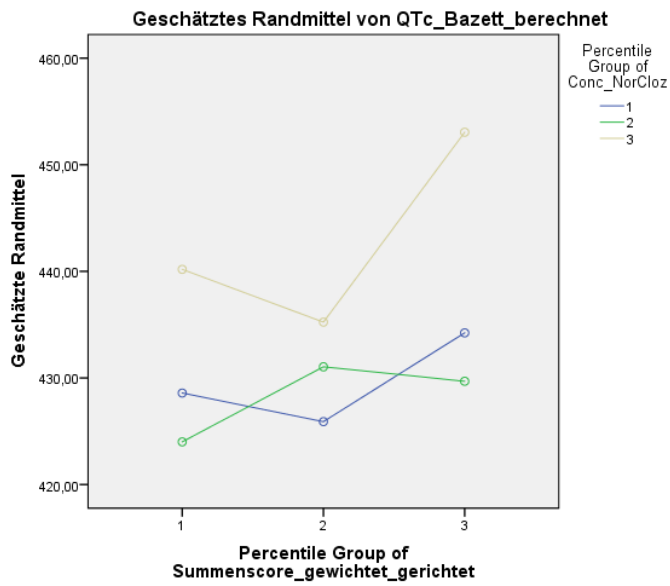
Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 603,708.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 40,915

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Profildiagramm



5.2.3.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjekt Faktoren

	N	
Percentile Group of Risikoscore	1	37
	2	54
	3	36
Percentile Group of Conc_NorCloz	1	42
	2	43
	3	42

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group	of Percentile	Group	of			
Summenscore_gewichtet_gerichtet	Conc_NorCloz				\bar{x}	σ	N
1	1				402,6784	15,07485	14
	2				400,0177	17,57351	7
	3				408,6819	21,80054	16
	Gesamt				404,7711	18,55949	37
2	1				399,3734	23,47092	17
	2				403,4579	19,42587	23
	3				406,4943	16,61810	14
	Gesamt				402,9592	19,95539	54
3	1				411,2355	18,08960	11
	2				403,6234	15,53512	13
	3				419,6693	29,40292	12
	Gesamt				411,2980	22,22286	36
Gesamt	1				403,5818	19,75313	42
	2				402,9479	17,67638	43
	3				411,0919	22,89990	42
	Gesamt				405,8508	20,38394	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
1,446	8	118	,184

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + NConc_No + NTI002 * NConc_No

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	P	η^2
Korrigiertes Modell	4032,938 ^a	8	504,117	1,231	,287	,077
Konstanter Term	19041000,508	1	19041000,508	46498,446	,000	,997
Risikoscore	1674,363	2	837,182	2,044	,134	,033
NConc_No	1840,940	2	920,470	2,248	,110	,037
Risikoscore * NConc_No	808,479	4	202,120	,494	,740	,016
Fehler	48320,712	118	409,498			
Gesamt	20971146,620	127				
Korrigierte Gesamtvariation	52353,650	126				

a. R²= ,077 (korrigiertes R²= ,014)

Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Mittelwert	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
406,137	1,883	402,407	409,867

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summenscore	(J)Percentile Group of Summenscore	$\Delta (I-J)$	σ_n	P	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	1,8119	4,31866	,908	-8,4391	12,0628
	3	- 6,5269	4,73734	,356	-17,7717	4,7179
2	1	- 1,8119	4,31866	,908	-12,0628	8,4391
	3	- 8,3387	4,35410	,139	-18,6739	1,9964
3	1	6,5269	4,73734	,356	-4,7179	17,7717
	2	8,3387	4,35410	,139	-1,9964	18,6739

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 409,498.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Summenscore	of N	Untergruppe
2	54	1 402,9592
1	37	404,7711
3	36	411,2980
p		,154

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

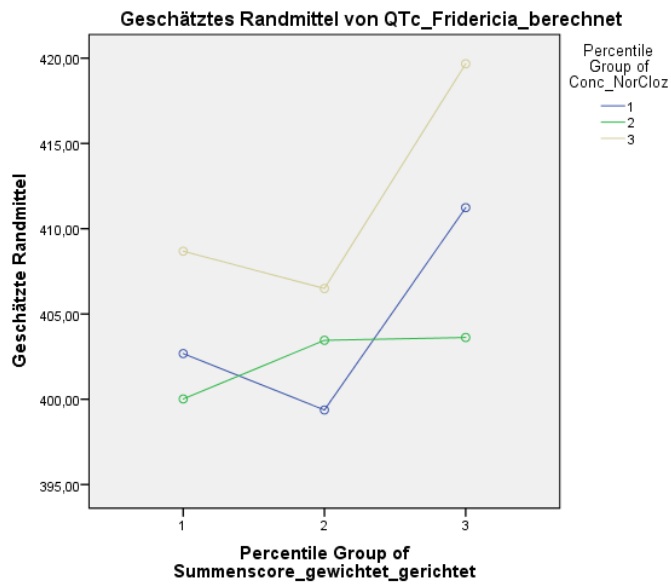
Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 409,498.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 40,915

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Profildiagramm



5.2.4 Clozapin, Therapeutischer Bereich: „unter“, „innerhalb“ und „oberhalb des therapeutischen Bereiches“

5.2.4.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

		N
Percentile Group of Risikoscore	1	37
	2	54
	3	36
Therap_Bereich_CLOZ	1,00	61
	2,00	48
	3,00	18

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Summenscore	Therap_Bereich_CLOZ	\bar{x}	σ	N
1	1,00	429,5433	25,11711	18
	2,00	438,7865	34,09200	11
	3,00	431,5986	12,96768	8
	Gesamt	432,7357	25,88493	37
2	1,00	427,4263	25,08129	25
	2,00	433,0080	21,85969	24
	3,00	433,9602	25,00362	5
	Gesamt	430,5121	23,40614	54
3	1,00	430,3044	19,51973	18
	2,00	450,4716	33,65625	13
	3,00	439,4916	16,03720	5
	Gesamt	438,8630	26,27947	36
Gesamt	1,00	428,9003	23,23685	61
	2,00	439,0620	28,72422	48
	3,00	434,4471	16,97740	18
	Gesamt	433,5271	25,01863	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
2,116	8	118	,039

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + Therap_Bereich_CLOZ + NTI002 * Therap_Bereich_CLOZ

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	5654,946 ^a	8	706,868	1,139	,342	,072
Konstanter Term	17303352,031	1	17303352,031	27888,634	,000	,996
Risikoscore	1184,588	2	592,294	,955	,388	,016
Therap_Bereich_CLOZ	3411,318	2	1705,659	2,749	,068	,045
Risikoscore *	1120,422	4	280,105	,451	,771	,015
Therap_Bereich_CLOZ						
Fehler	73212,460	118	620,445			
Gesamt	23947976,400	127				
Korrigierte Gesamtvariation	78867,407	126				

a. $R^2 = ,072$ (korrigiertes $R^2 = ,009$)

Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Mittelwert	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
434,955	2,605	429,797	440,112

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summscore	(J)Percentile Group of Summscore	Δ (I-J)	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	2,2236	5,31587	,908	-10,3944	14,8417
	3	- 6,1274	5,83124	,546	-19,9687	7,7140
2	1	- 2,2236	5,31587	,908	-14,8417	10,3944
	3	- 8,3510	5,35950	,268	-21,0726	4,3706
3	1	6,1274	5,83124	,546	-7,7140	19,9687
	2	8,3510	5,35950	,268	-4,3706	21,0726

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 620,445.

Homogene Untergruppen

QTc (Bazett)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	N	Unterguppe
2	54	430,5121
1	37	432,7357
3	36	438,8630
p		,287

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

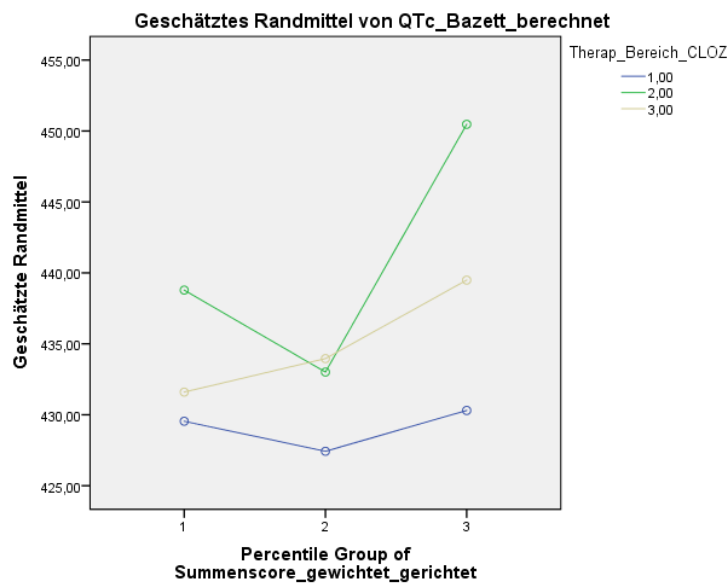
Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 620,445.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 40,915

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveau für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Profildigramm



5.2.4.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjektfaktoren

	N	
Percentile Group of Risikoscore	1	37
	2	54
	3	36
Therap_Bereich_CLOZ	1,00	61
	2,00	48
	3,00	18

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group	of			
Summenscore_gewichtet_gerichtet	Therap_Bereich_CLOZ		\bar{x}	σ	N
1	1		404,7062	16,16155	18
	2		409,3890	25,88340	11
	3		398,5673	10,12768	8
	Gesamt		404,7711	18,55949	37
2	1		400,2142	21,71166	25
	2		405,7182	19,76436	24
	3		403,4413	10,43199	5
	Gesamt		402,9592	19,95539	54
3	1		405,5049	16,73178	18
	2		420,3138	28,63400	13
	3		408,7122	15,75323	5
	Gesamt		411,2980	22,22286	36
Gesamt	1		403,1009	18,65108	61
	2		410,5124	24,11729	48
	3		402,7392	12,04412	18
	Gesamt		405,8508	20,38394	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
2,614	8	118	,011

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + NTI002 + Therap_Bereich_CLOZ + NTI002 * Therap_Bereich_CLOZ

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	4171,800 ^a	8	521,475	1,277	,262	,080
Konstanter Term	15097485,375	1	15097485,375	36974,572	,000	,997
Risikoscore	1191,006	2	595,503	1,458	,237	,024
Therap_Bereich_CLOZ	1901,649	2	950,825	2,329	,102	,038
Risikoscore * Therap_Bereich_CLOZ	735,095	4	183,774	,450	,772	,015
Fehler	48181,850	118	408,321			
Gesamt	20971146,620	127				
Korrigierte Gesamtvariation	52353,650	126				

a. $R^2 = ,080$ (korrigiertes $R^2 = ,017$)

Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
406,285	2,113	402,101	410,469

Post-Hoc-Tests

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet

Multiple Comparisons

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Tukey-HSD

(I)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	of (J)Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	$\Delta (I-J)$	σ_n	p	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	1,8119	4,31245	,907	-8,4244	12,0481
	3	-6,5269	4,73053	,355	-17,7555	4,7018
2	1	-1,8119	4,31245	,907	-12,0481	8,4244
	3	-8,3387	4,34784	,138	-18,6590	1,9815
3	1	6,5269	4,73053	,355	-4,7018	17,7555
	2	8,3387	4,34784	,138	-1,9815	18,6590

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 408,321.

Homogene Untergruppen

QTc (Fridericia)

Tukey-HSD^{a,b,c}

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	N	Unterguppe
2	54	402,9592
1	37	404,7711
3	36	411,2980
P		,153

Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Grundlage: beobachtete Mittelwerte.

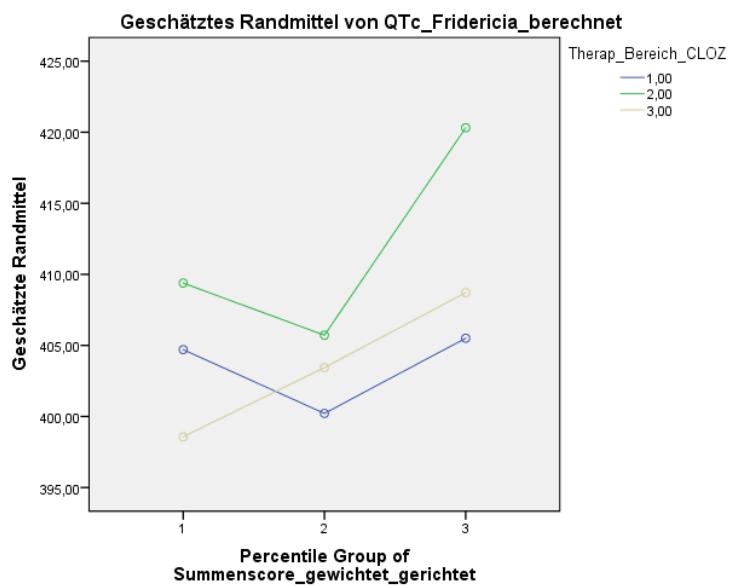
Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate(Fehler) = 408,321.

a. Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 40,915

b. Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.

c. Alpha = ,05

Profildiagramm



5.2.5 Clozapin, therapeutischer Bereich * Risikoscore (Mediansplit)

Da beim Gruppenvergleich des therapeutischen Bereiches mit Einteilung des Scores in Terzile keine Varianzhomogenität gegeben war, wurde die Variable „Risikoscore“ per Mediansplit dichotomisiert und somit eine 3*2-ANOVA gerechnet.

5.2.5.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjektfaktoren

		N
Percentile Group of Risikoscore	1	63
	2	64
Therap_Bereich_CLOZ	1	61
	2	48
	3	18

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Risikoscore	Therap_Bereich_CLOZ	\bar{x}	σ	N
1	1	430,4302	25,54049	29
	2	436,0316	26,58778	23
	3	431,9058	18,04576	11
	Gesamt	432,7328	24,58853	63
2	1	427,5138	21,25332	32
	2	441,8500	30,83643	25
	3	438,4407	15,60326	7
	Gesamt	434,3090	25,60493	64
Gesamt	1	428,9003	23,23685	61
	2	439,0620	28,72422	48
	3	434,4471	16,97740	18
	Gesamt	433,5271	25,01863	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
1,393	5	121	,232

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Mediansplit_Score_GW + Therap_Bereich_CLOZ + Mediansplit_Score_GW * Therap_Bereich_CLOZ

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	3509,199 ^a	5	701,840	1,127	,350	,044
Konstanter Term	17735080,889	1	17735080,889	28476,590	,000	,996
Mediansplit_ Risikoscore	232,533	1	232,533	,373	,542	,003
Therap_Bereich_CLOZ	2712,479	2	1356,240	2,178	,118	,035
Mediansplit Risikoscore * Therap_Bereich_CLOZ	627,393	2	313,696	,504	,606	,008
Fehler	75358,207	121	622,795			
Gesamt	23947976,400	127				
Korrigierte Gesamtvariation	78867,407	126				

a. $R^2 = ,044$ (korrigiertes $R^2 = ,005$)

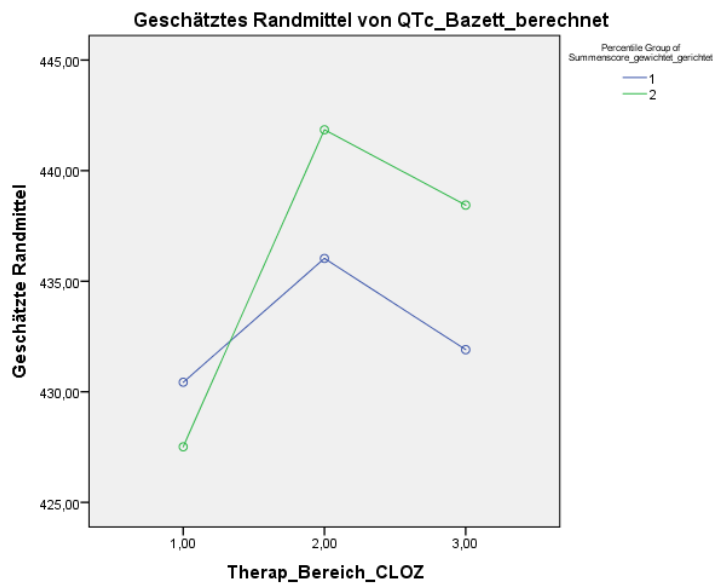
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
434,362	2,574	429,266	439,458

Profildiagramm



5.2.5.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjektfaktoren

		N
Percentile Group of Risikoscore	1	63
	2	64
Therap_Bereich_CLOZ	1	61
	2	48

3	18
---	----

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile	Group of	Therap_Bereich_CLOZ	\bar{x}	σ	N
1		1	405,8140	16,73771	29
		2	410,3703	21,19029	23
		3	400,2560	10,72409	11
		Gesamt	406,5070	17,80718	63
2		1	400,6422	20,17713	32
		2	410,6431	26,97045	25
		3	406,6414	13,79344	7
		Gesamt	405,2049	22,76167	64
Gesamt		1	403,1009	18,65108	61
		2	410,5124	24,11729	48
		3	402,7392	12,04412	18
		Gesamt	405,8508	20,38394	127

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
2,069	5	121	,074

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Mediansplit_Score_GW + Therap_Bereich_CLOZ + Mediansplit_Score_GW * Therap_Bereich_CLOZ

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	2260,842 ^a	5	452,168	1,092	,368	,043
Konstanter Term	15473876,709	1	15473876,709	37377,404	,000	,997
Mediansplit Risikoscore	5,768	1	5,768	,014	,906	,000
Therap_Bereich_CLOZ	1552,041	2	776,021	1,874	,158	,030
Risikoscore * Therap_Bereich_CLOZ	508,721	2	254,361	,614	,543	,010
Fehler	50092,808	12	413,990			
Gesamt	20971146,620	12				
		7				
Korrigierte Gesamtvariation	52353,650	12				
		6				

a. $R^2 = ,043$ (korrigiertes $R^2 = ,004$)

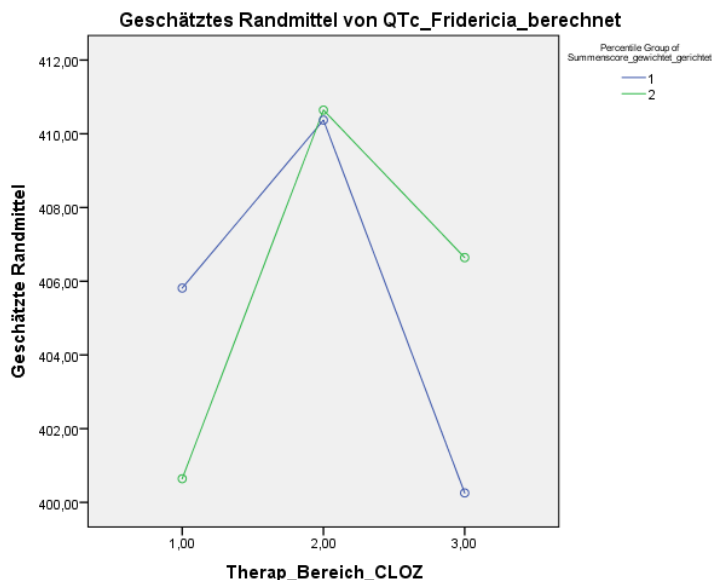
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
405,728	2,099	401,573	409,883

Profildiagramm



5.3 Haloperidol Varianzanalysen, Spiegel und Genetik vs QTc

5.3.1 Beides Mediansplit

5.3.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjekt Faktoren

		N
Percentile Group of Risikoscore	1	20
	2	21
Percentile Group of Conc_Halo	1	19
	2	22

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	of Percentile Group of Conc_Halo	\bar{x}	σ	N
1	1	424,6288	32,02223	10
	2	429,5331	13,92642	10
	Gesamt	427,0809	24,16454	20
2	1	426,9135	16,51694	9
	2	432,5703	25,42601	12
	Gesamt	430,1460	21,74666	21
Gesamt	1	425,7110	25,20583	19
	2	431,1898	20,59488	22
	Gesamt	428,6508	22,72068	41

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
1,481	3	37	,235

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Score_GW + Haloperidol + Score_GW * Haloperidol

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	381,070 ^a	3	127,023	,232	,874	,018
Konstanter Term	7444854,678	1	7444854,678	13590,801	,000	,997
Risikoscore	71,807	1	71,807	,131	,719	,004
Haloperidol	282,773	1	282,773	,516	,477	,014
Risikoscore * Haloperidol	1,436	1	1,436	,003	,959	,000
Fehler	20268,093	37	547,786			
Gesamt	7554052,150	41				
Korrigierte Gesamtvariation	20649,163	40				

a. R²= ,018 (korrigiertes R²= -,061)

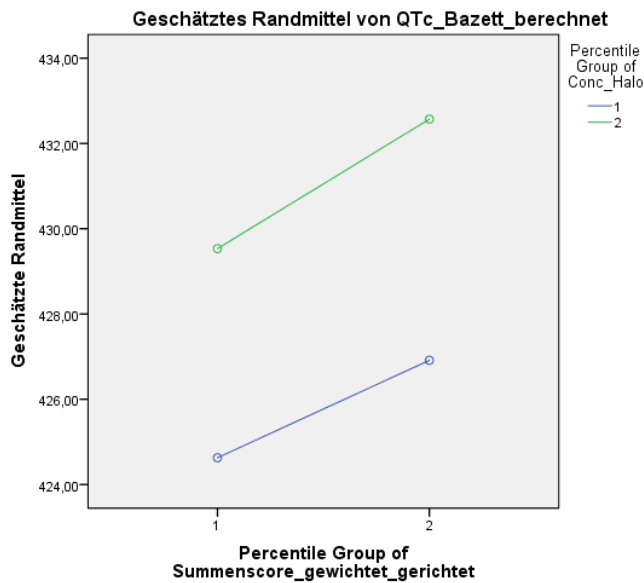
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
428,411	3,675	420,965	435,857

Profildiagramm



Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

5.3.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjekt faktoren

		N
Percentile Group of Risikoscore	1	20
	2	21
Percentile Group of Conc_Halo	1	19
	2	22

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Percentile Group of Summenscore_gewichtet_gerichtet	Conc_Halo	\bar{x}	σ	N
1	1	403,2319	27,65158	10
	2	410,0888	11,14783	10
	Gesamt	406,6604	20,81882	20
2	1	400,6643	15,36028	9
	2	410,8269	25,03657	12
	Gesamt	406,4715	21,57983	21
Gesamt	1	402,0156	22,11111	19
	2	410,4914	19,53820	22
	Gesamt	406,5636	20,94588	41

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
2,325	3	37	,091

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Score_GW + Haloperidol + Score_GW * Haloperidol

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	766,605 ^a	3	255,535	,563	,643	,044
Konstanter Term	6692992,418	1	6692992,418	14755,815	,000	,997
Risikoscore	8,486	1	8,486	,019	,892	,001
Haloperidol	734,367	1	734,367	1,619	,211	,042
Risikoscore * Haloperidol	27,703	1	27,703	,061	,806	,002
Fehler	16782,585	37	453,583			
Gesamt	6794602,246	41				
Korrigierte Gesamtvariation	17549,190	40				

a. $R^2 = ,044$ (korrigiertes $R^2 = -,034$)

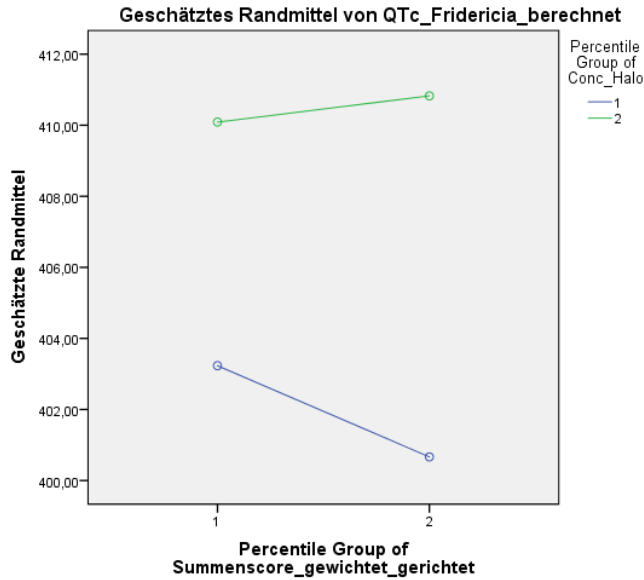
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
406,203	3,344	399,427	412,978

Profildiagramm



5.3.2 Dichotom in „Spiegel niedrig und innerhalb“ sowie „oberhalb des therapeutischen Bereiches“, Risikoscore Mediansplit

5.3.2.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

Zwischensubjekt Faktoren

		N
Percentile Group of Risikoscore	1	20
	2	21
Therap_Bereich_HALO	2,00	28
	3,00	13

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Percentile	Group	of			
Summenscore_gewichtet_gerichtet	Therap_Bereich_HALO	\bar{x}	σ	N	
1	2,00	427,7973	28,42986	13	
	3,00	425,7504	15,14611	7	
	Gesamt	427,0809	24,16454	20	
2	2,00	424,0514	14,11875	15	
	3,00	445,3824	30,71659	6	
	Gesamt	430,1460	21,74666	21	
Gesamt	2,00	425,7906	21,59180	28	
	3,00	434,8114	24,73048	13	
	Gesamt	428,6508	22,72068	41	

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

F	df1	df2	p
1,672	3	37	,190

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Score_GW + HaldolHoch + Score_GW * HaldolHoch

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	p	η^2
Korrigiertes Modell	2065,356 ^a	3	688,452	1,371	,267	,100
Konstanter Term	6551703,476	1	6551703,476	13044,315	,000	,997
Risikoscore	556,962	1	556,962	1,109	,299	,029
HaldolHoch	820,716	1	820,716	1,634	,209	,042
Score_GW * HaldolHoch	1206,160	1	1206,160	2,401	,130	,061
Fehler	18583,807	37	502,265			
Gesamt	7554052,150	41				
Korrigierte Gesamtvariation	20649,163	40				

a. $R^2 = ,100$ (korrigiertes $R^2 = ,027$)

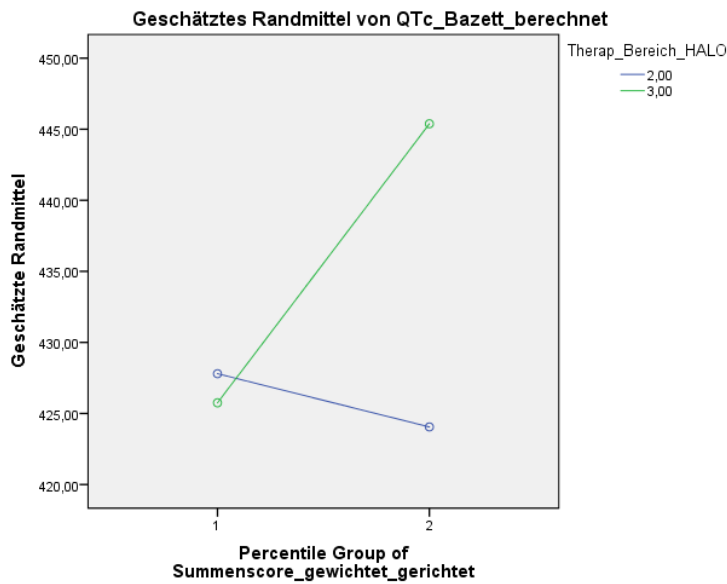
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Bazett)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
430,745	3,771	423,104	438,387

Profildiagramm



5.3.2.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

Zwischensubjekt Faktoren

		N
Percentile Group of Risikoscore	1	20
	2	21
Therap_Bereich_HALO	2,00	28
	3,00	13

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Percentile Group of Summscore_gewichtet_gerichtet	Therap_Bereich_HALO	\bar{x}	σ	N
1	2,00	406,4371	25,10900	13
	3,00	407,0749	10,54872	7
	Gesamt	406,6604	20,81882	20
2	2,00	402,1416	14,39702	15
	3,00	417,2962	32,94746	6
	Gesamt	406,4715	21,57983	21
Gesamt	2,00	404,1360	19,81010	28
	3,00	411,7924	23,15323	13
	Gesamt	406,5636	20,94588	41

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen^a

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

F	df1	df2	p
2,176	3	37	,107

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a. Design: Konstanter Term + Score_GW + HaldolHoch + Score_GW * HaldolHoch

Varianzanalysen Serumspiegel * genetischer Risikoscore vs QTc

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Quelle	Quadratsumme vom Typ		Mittel der Quadrate	F	p	η^2
	III	df				
Korrigiertes Modell	986,479 ^a	3	328,826	,735	,538	,056
Konstanter Term	5884893,891	1	5884893,891	13146,464	,000	,997
Risikoscore	77,497	1	77,497	,173	,680	,005
HaldolHoch	550,409	1	550,409	1,230	,275	,032
Risikoscore * HaldolHoch	465,089	1	465,089	1,039	,315	,027
Fehler	16562,710	37	447,641			
Gesamt	6794602,246	41				
Korrigierte Gesamtvariation	17549,190	40				

a. $R^2 = ,056$ (korrigiertes $R^2 = -,020$)

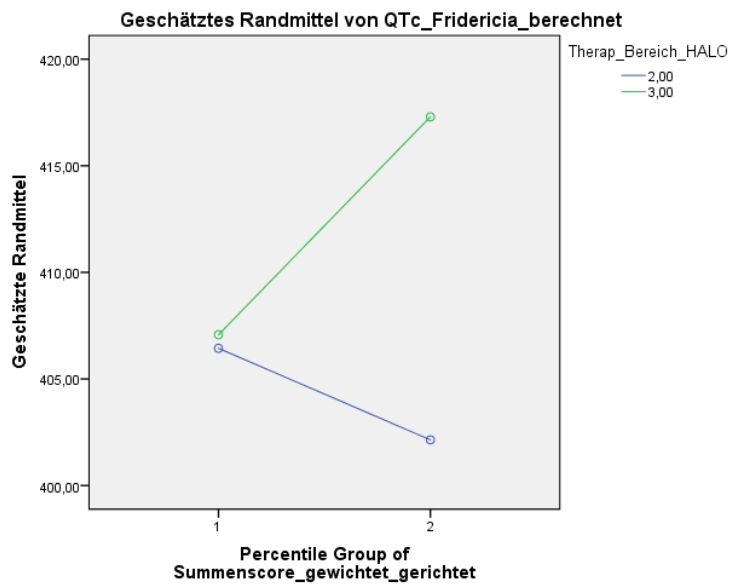
Geschätzte Randmittel

Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

\bar{x}	σ_n	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
408,237	3,560	401,023	415,452

Profildiagramm



6 Multivariate Regressionen

6.1 Amitriptylin

6.1.1 Summenspiegel

6.1.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

6.1.1.1.1 Univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenspiegel_Amitriptylin ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	σ_n des Schätzers
1	,251 ^a	,063	,054	23,36254

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenspiegel_Amitriptylin

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	3814,281	1	3814,281	6,988	,009 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	56764,060	104	545,808		
	Gesamt	60578,342	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenspiegel_Amitriptylin

Koeffizienten^a

Modell		Regressionskoeffizient B	σ_n	B		
1	(Konstante)	424,227	3,791		111,900	,000
	Summenspiegel_Amitriptylin	,042	,016	,251	2,644	,009

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.1.1.1.2 Multivariat (Spiegel und Risikoscore)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Amitriptylin ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Multivariate Regressionen

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	σ_n des Schätzers
1	,296 ^a	,088	,070	23,16620

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Amitriptylin

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	5301,057	2	2650,529	4,939	,009 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	55277,284	103	536,673		
	Gesamt	60578,342	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Amitriptylin

Koeffizienten^a

	Regressionskoeffizient B	σ_n	B		
1	(Konstante)	422,381	3,919	107,765	,000
	Summenspiegel_Amitriptylin	,036	,016	,213	,030
	Summenscore_gewichtet_gerichtet	,577	,347	,161	,099

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.1.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

6.1.1.2.1 Univariat, nur Spiegel

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenspiegel_Amitriptylin ^b		Einschlusses

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	σ_n des Schätzers
1	,202 ^a	,041	,031	20,71467

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenspiegel_Amitriptylin

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	1891,582	1	1891,582	4,408	,038 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	44626,158	104	429,098		

Gesamt	46517,740	105			
--------	-----------	-----	--	--	--

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenspiegel_Amitriptylin

Koeffizienten^a

Regressionskoeffizient

	B	σ_n	B		
1 (Konstante)	402,859	3,361		119,847	,000
Summenspiegel_Amitriptylin	,030	,014	,202	2,100	,038

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

6.1.1.2.2 Multivariat (Spiegel*Risikoscore)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Model	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Amitriptylin ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Model	R	R ²	Korrigiertes R ²	σ_n des Schätzers
1	,256 ^a	,066	,048	20,54088

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Amitriptylin

ANOVA^a

Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1 Regression	3059,177	2	1529,589	3,625	,030 ^b
Nicht standardisierte Residuen	43458,563	103	421,928		
Gesamt	46517,740	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Amitriptylin

Koeffizienten^a

Regressionskoeffizient

	B	σ_n	B		
1 (Konstante)	401,223	3,475		115,450	,000
Summenspiegel_Amitriptylin	,024	,014	,163	1,669	,098

Multivariate Regressionen

Summenscore_gewichtet_gerichtet	,511	,307	,163	1,664	,099
---------------------------------	------	------	------	-------	------

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

6.1.2 Amitriptylin Muttersubstanz

6.1.2.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

6.1.2.1.1 Univariat

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_Ami ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	σ_n des Schätzers
1	,127 ^a	,016	,007	23,94033

a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Ami

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	971,866	1	971,866	1,696	,196 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	59606,476	104	573,139		
	Gesamt	60578,342	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Ami

Koeffizienten^a

	Regressionskoeffizient B	σ_n	B		
1 (Konstante)	428,682	3,597		119,174	,000
Conc_Ami	,041	,031	,127	1,302	,196

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.1.2.1.2 Multivariat, Spiegel*Risikoscore

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Ami ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,230 ^a	,053	,034	23,60263

a. Einflussvariablen : (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Ami

NOVA ^a							
Modell			Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression		3198,652	2	1599,326	2,871	,061 ^b
	Nicht standardisierte	Residuen	57379,690	103	557,084		
	Gesamt		60578,342	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Ami

Koeffizienten ^a							
1		Regressionskoeffizient		σ _n	B		p
		fizientB					
	(Konstante)	425,960		3,799		112,136	,000
	Conc_Ami	,030		,031	,092	,947	,346
	Summenscore_gewichtet_gerichtet	,697		,349	,195	1,999	,048

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.1.2.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

6.1.2.2.1 Univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen ^a			
Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_Ami ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,109 ^a	,012	,002	21,02224

a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Ami

Multivariate Regressionen

		ANOVA ^a				
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	556,540	1	556,540	1,259	,264 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	45961,201	104	441,935		
	Gesamt	46517,740	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Ami

		Koeffizienten ^a				
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
Modell	Regressionskoeffizient	B	σ_n	B	T	p
1	(Konstante)	405,809	3,159		128,475	,000
	Conc_Ami	,031	,028	,109	1,122	,264

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

6.1.2.2.2 Multivariat, Spiegel*Risikoscore

		Aufgenommene/Entfernte Variablen ^a	
Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Ami ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

		Modellzusammenfassung			
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers	
1	,215 ^a	,046	,028	20,75557	

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Ami

ANOVA^a

Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1 Regression	2145,979	2	1072,989	2,491	,088 ^b
Nicht standardisierte Residuen	44371,762	103	430,794		
Gesamt	46517,740	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Ami

Koeffizienten^a

	Regressionskoeffizient B	σ_n	B		
1 (Konstante)	403,509	3,340		120,796	,000
Conc_Ami	,022	,028	,076	,780	,437
Summenscore_gewichtet_gerichtet	,589	,307	,188	1,921	,058

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

6.1.3 Nortriptylin

6.1.3.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

6.1.3.1.1 Univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_Nor ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,298 ^a	,089	,080	23,03706

a. Einflussvariablen : (Konstante), Conc_Nor

ANOVA^a

Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1 Regression	5384,904	1	5384,904	10,147	,002 ^b
Nicht standardisierte Residuen	55193,437	104	530,706		
Gesamt	60578,342	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen : (Konstante), Conc_Nor

Multivariate Regressionen

		Koeffizienten ^a				
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
Modell	Regressionskoeffizient	B	σ_n	B	T	p
1	(Konstante)	423,914	3,444		123,071	,000
	Conc_Nor	,080	,025	,298	3,185	,002

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.1.3.1.2 Multivariat, Serumspiegel*Risikoscore

Aufgenommene/Entfernte Variablen ^a			
Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Nor ^b		Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,332 ^a	,110	,093	22,87447

a. Einflussvariablen : (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Nor

ANOVA ^a						
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	6684,476	2	3342,238	6,388	,002 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	53893,866	103	523,241		
	Gesamt	60578,342	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Nor

		Koeffizienten ^a				
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
Modell	Regressionskoeffizient	B	σ_n	B	T	p
1	(Konstante)	422,030	3,623		116,484	,000
	Conc_Nor	,071	,026	,264	2,760	,007
	Summenscore_gewichtet_gerichtet	,539	,342	,150	1,576	,118

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.1.3.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

6.1.3.2.1 Univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_Nor ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,233 ^a	,054	,045	20,56560

a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Nor

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	2531,557	1	2531,557	5,986	,016 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	43986,184	104	422,944		
	Gesamt	46517,740	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Nor

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	402,794	3,075		130,992	,000
	Conc_Nor	,055	,022	,233	2,447	,016

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Multivariate Regressionen

6.1.3.2.2 Multivariat, Spiegel*Risikoscore

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Nor ^b		Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,278 ^a	,077	,060	20,41220

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Nor

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	3601,975	2	1800,988	4,322	,016 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	42915,765	103	416,658		
	Gesamt	46517,740	105			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Nor

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	401,084	3,233		124,056	,000
	Conc_Nor	,046	,023	,197	2,031	,045
	Summscore_gewichtet_gerichtet	,489	,305	,156	1,603	,112

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

6.2 Clomipramin

6.2.1 Summenspiegel

6.2.1.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

6.2.1.1.1 Univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenspiegel _Clomipramin ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,652 ^a	,425	,413	17,74879

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenspiegel_Clomipramin

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	10711,646	1	10711,646	34,003	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	14490,903	46	315,020		
	Gesamt	25202,548	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenspiegel_Clomipramin

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	411,817	4,746		86,768	,000
	Summenspiegel_Clomipramin	,072	,012	,652	5,831	,000

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Multivariate Regressionen

6.2.1.1.2 Multivariat (Serumspiegel*Risikoscore)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Clomipramin ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,664 ^a	,441	,416	17,70094

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Clomipramin

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	11102,997	2	5551,499	17,718	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	14099,551	45	313,323		
	Gesamt	25202,548	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Clomipramin

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	414,753	5,414		76,614	,000
	Summenspiegel_Clomipramin	,073	,012	,659	5,902	,000
	Summenscore_gewichtet_gerichtet	-,449	,402	-,125	-1,118	,270

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.2.1.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

6.2.1.2.1 Univariat

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenspiegel _Clomipramin ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,680 ^a	,463	,451	14,86266

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenspiegel_Clomipramin

ANOVA^a

Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p	
1	Regression	8745,071	1	8745,071	39,589	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	10161,335	46	220,899		
	Gesamt	18906,407	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenspiegel_Clomipramin

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p	
	Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T		
1	(Konstante)	389,614	3,974	98,030	,000	
	Summenspiegel_Clomipramin	,065	,010	,680	6,292	,000

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Multivariate Regressionen

6.2.1.2.2 Multivariat (Serumspiegel*Risikoscore)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Clomipramin ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,683 ^a	,466	,442	14,98083

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Clomipramin

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	8807,273	2	4403,636	19,622	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	10099,134	45	224,425		
	Gesamt	18906,407	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Summenspiegel_Clomipramin

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	390,785	4,582		85,294	,000
	Summenspiegel_Clomipramin	,066	,011	,683	6,262	,000
	Summenscore_gewichtet_gerichtet	-,179	,340	-,057	-,526	,601

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

- 6.2.2 Clomipramin Muttersubstanz
- 6.2.3 Frequenzkorrektur nach Bazett
- 6.2.3.1 Univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_Clom ^b	.	Einschluss

- a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)
- b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,630 ^a	,397	,383	18,18325

- a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Clom

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	9993,549	1	9993,549	30,226	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	15208,999	46	330,630		
	Gesamt	25202,548	47			

- a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)
- b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Clom

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	415,541	4,423		93,946	,000
	Conc_Clom	,135	,024	,630	5,498	,000

- a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Multivariate Regressionen

6.2.3.2 Multivariat (Serumspiegel*Risikoscore)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summscore_ gewichtet _gerichtet, Conc_Clom ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,635 ^a	,403	,376	18,29102

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Clom

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	10147,282	2	5073,641	15,165	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	15055,266	45	334,561		
	Gesamt	25202,548	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Clom

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	417,573	5,365		77,835	,000
	Conc_Clom	,134	,025	,629	5,456	,000
	Summscore_gewichtet_gerichtet	-,281	,414	-,078	-,678	,501

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.2.4 Frequenzkorrektur nach Fridericia

6.2.4.1 Univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_Clom ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,586 ^a	,344	,330	16,42200

a. Einflussvariablen : (Konstante), Conc_Clom

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	6501,026	1	6501,026	24,106	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	12405,380	46	269,682		
	Gesamt	18906,407	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Clom

Koeffizienten^a

Modell	Regressionskoeffizient B	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		fizientB	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	394,878	3,995		98,849	,000
	Conc_Clom	,109	,022	,586	4,910	,000

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Multivariate Regressionen

6.2.4.2 Multivariat (Serumspiegel*Risikoscore)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Clom ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,586 ^a	,344	,315	16,60223

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Clom

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	6502,879	2	3251,439	11,796	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	12403,528	45	275,634		
	Gesamt	18906,407	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Clom

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	395,101	4,869		81,138	,000
	Conc_Clom	,109	,022	,586	4,855	,000
	Summscore_gewichtet_gerichtet	-,031	,376	-,010	-,082	,935

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

6.3 Norclomipramin

6.3.1 Frequenzkorrektur nach Bazett

6.3.1.1 Univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_NorClom ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,491 ^a	,241	,225	20,38702

a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_NorClom

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	6083,539	1	6083,539	14,637	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	19119,009	46	415,631		
	Gesamt	25202,548	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_NorClom

Koeffizienten^a

Modell	RegressionskoeffizientB	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		σ _n	T	B	T	
1	(Konstante)	420,554	4,811		87,419	,000
	Conc_NorClom	,083	,022	,491	3,826	,000

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Multivariate Regressionen

6.3.1.2 Multivariat (Serumspiegel*Risikoscore)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorClom ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,510 ^a	,260	,227	20,36100

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorClom

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	6546,887	2	3273,443	7,896	,001 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	18655,662	45	414,570		
	Gesamt	25202,548	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorClom

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	423,644	5,624		75,331	,000
	Conc_NorClom	,085	,022	,505	3,916	,000
	Summscore_gewichtet_gerichtet	-,490	,463	-,136	-1,057	,296

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.3.2 Frequenzkorrektur nach Fridericia

6.3.2.1 Univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_NorClom ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,568 ^a	,323	,308	16,68432

a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_NorClom

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	6101,546	1	6101,546	21,919	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	12804,861	46	278,367		
	Gesamt	18906,407	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_NorClom

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	396,083	3,937		100,604	,000
	Conc_NorClom	,083	,018	,568	4,682	,000

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

6.3.2.2 Multivariat (Serumspiegel*Risikoscore)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorClom ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Multivariate Regressionen

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,573 ^a	,328	,298	16,80020

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorClom

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	6205,300	2	3102,650	10,993	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	12701,106	45	282,247		
	Gesamt	18906,407	47			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorClom

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	p
		Regressionskoef fizientB	σ_n	B		
1	(Konstante)	397,545	4,640		85,673	,000
	Conc_NorClom	,084	,018	,575	4,687	,000
	Summscore_gewichtet_ge richtet	-,232	,382	-,074	-,606	,547

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

6.4 Haloperidol

6.4.1 Frequenzkorrektur nach Bazett, univariat nur Haloperidol vs QTc

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_Halo ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,456 ^a	,208	,188	20,47394

a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Halo

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	4301,057	1	4301,057	10,261	,003 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	16348,106	39	419,182		
	Gesamt	20649,163	40			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Halo

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	420,087	4,168		100,789	,000
	Conc_Halo	,753	,235	,456	3,203	,003

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

Multivariate Regressionen

6.4.2 Frequenzkorrektur nach Bazett, Multivariat, Spiegel*Risikoscore

Aufgenommene/Entfernte Variablen ^a			
Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summscore_ge wichtet_gerichtet , Conc_Halo ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,503 ^a	,253	,214	20,14396

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Halo

ANOVA ^a						
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	5229,562	2	2614,781	6,444	,004 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	15419,601	38	405,779		
	Gesamt	20649,163	40			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Halo

Koeffizienten ^a						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	417,356	4,481		93,146	,00
	Conc_Halo	,730	,232	,442	3,150	,00
	Summscore_gewichtet_gerichtet	,598	,396	,213	1,513	,13

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.4.3 Frequenzkorrektur nach Fridericia, univariat nur Spiegel

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_Halo ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung^b

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,495 ^a	,245	,226	18,42889

a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Halo

b. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	4303,859	1	4303,859	12,672	,001 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	13245,330	39	339,624		
	Gesamt	17549,190	40			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_Halo

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	
1	(Konstante)	397,997	3,752		106,086	,000
	Conc_Halo	,753	,212	,495	3,560	,001

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Residuenstatistik^a

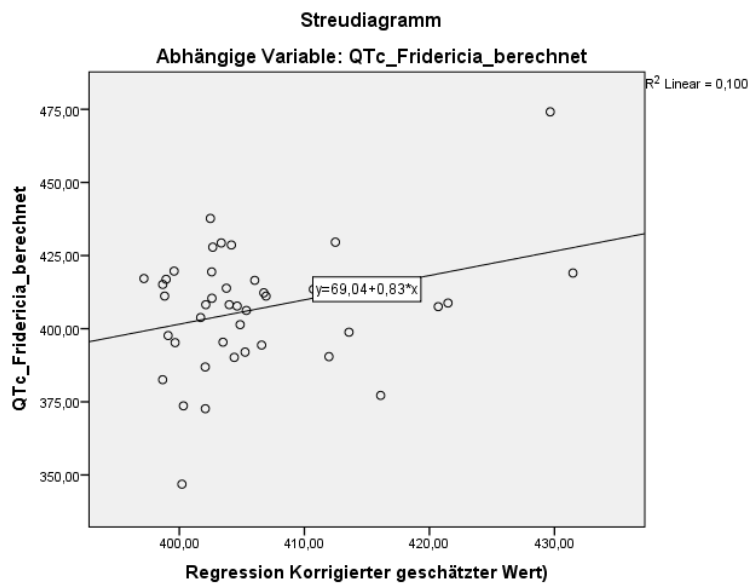
	Minimum	Maximum	\bar{x}	σ	N
Nicht standardisierter vorhergesagter Wert	397,9968	455,9972	406,5636	10,37287	41
Standardisierter vorhergesagter Wert	-,826	4,766	,000	1,000	41
Standardfehler des Vorhersagewerts	2,879	14,182	3,640	1,844	41
Korrigierter Vorhersagewert	397,1682	431,4756	406,0277	7,98541	41
Nicht standardisierte Residuen	-51,15063	34,26660	,00000	18,19707	41
Standardisierte Residuen	-2,776	1,859	,000	,987	41

Multivariate Regressionen

Studentisierte Residuen	-2,835	1,885	,011	1,022	41
Gelöschtes Residuum	-53,36210	44,47444	,53595	19,91182	41
Studentisierte ausgeschlossene Residuen	-3,141	1,951	,003	1,056	41
Mahalanobis-Abstand	,001	22,711	,976	3,575	41
Cook-Distanz	,000	1,724	,060	,268	41
Zentrierter Hebelwert	,000	,568	,024	,089	41

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Diagramme



6.4.4 Frequenzkorrektur nach Fridericia Multivariat, Spiegel*Risikoscore

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenscore _gewichtet_gerichtet, Conc_Halo ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung^b

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,523 ^a	,274	,236	18,31036

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Halo

b. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	4808,957	2	2404,479	7,172	,002 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	12740,233	38	335,269		
	Gesamt	17549,190	40			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_Halo

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten Regressionskoeffizient B	Standardisiert e Koeffizienten σ _n	T B	p		
1	(Konstante)	395,982	4,073		97,226	,000
	Conc_Halo	,736	,211	,484	3,495	,001
	Summenscore_gewichtet_gerichtet	,441	,360	,170	1,227	,227

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

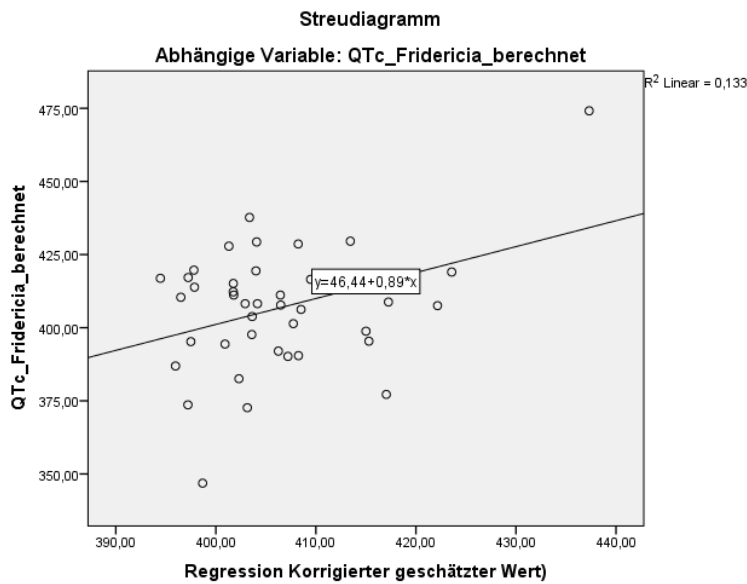
Multivariate Regressionen

Residuenstatistik^a

	Minimum	Maximum	\bar{x}	σ	N
Nicht standardisierter vorhergesagter Wert	394,8820	460,8064	406,5636	10,96467	41
Standardisierter vorhergesagter Wert	-1,065	4,947	,000	1,000	41
Standardfehler des Vorhersagewerts	2,888	14,625	4,514	2,064	41
Korrigierter Vorhersagewert	394,4563	437,3192	406,1462	8,62393	41
Nicht standardisierte Residuen	-49,34989	33,34584	,00000	17,84673	41
Standardisierte Residuen	-2,695	1,821	,000	,975	41
Studentisierte Residuen	-2,762	1,848	,008	1,011	41
Gelöschtes Residuum	-51,83064	36,81564	,41744	19,52463	41
Studentisierte ausgeschlossene Residuen	-3,049	1,911	,000	1,042	41
Mahalanobis-Abstand	,020	24,543	1,951	3,994	41
Cook-Distanz	,000	,860	,038	,134	41
Zentrierter Hebelwert	,000	,614	,049	,100	41

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Diagramme



6.5 Clozapin

6.5.1 Norclozapin

6.5.2 Frequenzkorrektur nach Bazett

6.5.2.1 univariat (Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_NorCloz ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,197 ^a	,039	,031	24,62636

a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_NorCloz

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	3060,221	1	3060,221	5,046	,026 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	75807,185	125	606,457		
	Gesamt	78867,407	126			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_NorCloz

Multivariate Regressionen

Modell		Koeffizienten ^a				
		Nicht standardisierte Koeffizienten			Standardisierte Koeffizienten	
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	p
1	(Konstante)	425,109	4,338		97,997	,000
	Conc_NorCloz	,038	,017	,197	2,246	,026

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.5.2.2 Multivariate Regression (Spiegel*Risikoscore)

Aufgenommene/Entfernte Variablen ^a			
Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorCloz ^b		Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,233 ^a	,054	,039	24,52584

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorCloz

ANOVA ^a						
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	4279,346	2	2139,673	3,557	,031 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	74588,061	124	601,517		
	Gesamt	78867,407	126			

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorCloz

Modell		Koeffizienten ^a				
		Nicht standardisierte Koeffizienten			Standardisierte Koeffizienten	
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	p
1	(Konstante)	422,970	4,574		92,470	,000
	Conc_NorCloz	,038	,017	,194	2,224	,028
	Summenscore_gewichtet_gerichtet	,415	,291	,124	1,424	,157

a. Abhängige Variable: QTc (Bazett)

6.5.3 Frequenzkorrektur nach Fridericia

6.5.3.1 univariat (nur Serumspiegel)

Aufgenommene/Entfernte Variablen^a

Modell	Aufgenommene Variablen	Entfernte Variablen	Methode
1	Conc_NorCloz ^b	.	Einschluss

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Alle gewünschten Variablen wurden eingegeben.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,077 ^a	,006	-,002	20,40477

a. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_NorCloz

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	309,303	1	309,303	,743	,390 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	52044,347	125	416,355		
	Gesamt	52353,650	126			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Conc_NorCloz

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
		Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	P
1	(Konstante)	403,175	3,594		112,169	,000
	Conc_NorCloz	,012	,014	,077	,862	,390

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

Multivariate Regressionen

6.5.3.2 Multivariat (Spiegel*Risikoscore)

Regression

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers
1	,156 ^a	,024	,009	20,29586

a. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorCloz

ANOVA ^a						
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	1275,306	2	637,653	1,548	,217 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	51078,344	124	411,922		
	Gesamt	52353,650	126			

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

b. Einflussvariablen: (Konstante), Summenscore_gewichtet_gerichtet, Conc_NorCloz

Koeffizienten ^a						
Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			
	Regressionskoeffizient B	σ_n	B	T	p	
1	(Konstante)	401,270	3,785		106,009	,000
	Conc_NorCloz	,012	,014	,074	,833	,406
	Summenscore_gewichtet_gerichtet	,369	,241	,136	1,531	,128

a. Abhängige Variable: QTc (Fridericia)

7 Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

7.1 Validierungsprotokoll Norclozapin

7.1.1 Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell

Sollkonzentration	100	200	300	350	400	450	500	600	700
Messung 1	101	199	311	342	422	442	529	637	730
Messung 2	111	191	290	353	413	439	506	602	701
Messung 3	107	190	331	335	380	414	496	615	714
Messung 4	110	191	307	359	386	413	515	602	716
Messung 5	107	190	331	335	380	414	496	615	714
Messung 6	116	196	299	351	398	428	505	615	702
\bar{x}	109	193	312	346	397	425	508	614	713
σ	5,0	3,8	16,8	9,9	17,8	13,6	12,4	12,9	10,6

Ausreisser-Test nach Grubbs

Messwerte	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Extremwert	116	199	290	359	422	442	529	637	730
Prüfwert	1,48	1,65	1,28	1,31	1,44	1,26	1,71	1,76	1,59
Tabellenwert	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822
Ausreisser?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Cochran-Test (Varianzenhomogenität) (Signifikanz 99%)		Mandel-F-Test auf Linearität (Signifikanz 99%)	
Prüfwert	0,23	Prüfwert	2,04
Tabellenwert	0,44	Tabellenwert	13,74
Bestanden?	ja	Bestanden?	ja

Lineare Kalibrationsfunktion	
$Y = a \cdot x + b$	
a	1,01
b	-4,12
R	0,9979
Rest-SD	13,42

7.1.2 Genauigkeit

7.1.2.1 Level 1

QC-Sollwert: 200ng/ml

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
Messung 1	187,01	218,78	197,68	206,95	209,37	192,85	193,07	220,29
Messung 2	157,85	230,20	182,74	210,24	197,97	216,58	200,55	202,85
\bar{x}	172,43	224,49	190,21	208,60	203,67	204,72	196,81	211,57
BIAS [%]	-13,80	12,20	-4,90	4,30	1,80	2,40	-1,60	5,80

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

σ	20,61	8,08	10,56	2,33	8,06	16,78	5,29	12,33
σ [%]	12,00	3,60	5,60	1,10	4,00	8,20	2,70	5,80

Kenndaten	OK	Wiederholpräzision		Laborpräzision	
\bar{x} (ges.)	201,56	SD	11,90	SD	17,67
σ	17,35	RSD, %	5,90	RSD, %	8,80
σ [%]	8,60				

Richtigkeit Abw.	1,56	95%-Intervall Faktor, ss-Toleranz Prüfbereich (30%)	OK
Bias [%]	0,80	Prüfbereich (40%)	2,43

7.1.2.2 Level 2

QC-Sollwert: 350ng/ml

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
Messung 1	306,69	327,18	403,04	362,80	369,32	331,18	383,48	358,88
Messung 2	346,98	372,88	390,84	351,55	365,74	332,31	354,24	359,09
\bar{x}	326,84	350,03	396,94	357,17	367,53	331,74	368,86	358,98
BIAS [%]	-6,60	0,00	13,40	2,00	5,00	-5,20	5,40	2,60
σ	28,49	32,32	8,63	7,96	2,53	0,80	20,68	0,15
RSD [%]	8,70	9,20	2,20	2,20	0,70	0,20	5,60	0,00

Kenndaten	OK	Wiederholpräzision		Laborpräzision	
\bar{x} (ges.)	357,26	σ	17,42	σ	25,38
σ	24,93	σ , %	4,90	σ , %	7,10
σ , %	7,00				

Richtigkeit Abw.	7,26	95%-Intervall Faktor ss-Toleranz Prüfbereich (30%)	OK
Bias, %	2,10	Prüfbereich (40%)	2,43

7.1.2.3 Level 3

QC-Sollwert: 500ng/ml

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
Messung 1	535,43	459,27	598,71	490,48	500,09	508,92	531,80	531,80
Messung 2	481,76	461,49	596,28	406,23	499,49	506,05	501,20	501,20
\bar{x}	508,59	460,38	597,50	448,35	499,79	507,48	516,50	516,50
BIAS, %	1,70	-7,90	19,50	-10,30	0,00	1,50	3,30	3,30
σ	37,95	1,57	1,72	59,57	0,42	2,03	21,64	21,64
σ , %	7,50	0,30	0,30	13,30	0,10	0,40	4,20	4,20

Kenndaten	OK	Wiederholpräzision		Laborpräzision	
\bar{x} (ges.)	506,89	σ	27,24	σ	48,75
σ	47,62	σ , %	5,40	σ , %	9,60
σ , %	9,40				

Richtigkeit Abw.	6,89	95%-Intervall Faktor ss-Toleranz Prüfbereich (30%)	OK
Bias, %	1,40	Prüfbereich (40%)	2,44

7.1.2.4 Zusammenfassung

	QC1	QC2	QC3
ss-Toleranz [ng/ml]	160,2 bis 246,1	303,0 bis 426,3	395,2 bis 632,6
ss-Toleranz [%]	- 19,9 bis 23,0	-13,4 bis 21,8	-21,0 bis 26,5

7.1.3 Grenzwerte, Bestimmung nach DIN 32645

Messung	Sollwert [ng/ml]	Ist-Wert [ng/ml]
1	25,00	25,19
2	37,50	39,68
3	50,00	48,97
4	75,00	74,28
5	100,00	99,10

Lineare Kalibration

$$Y = 0,97441 \cdot X + 1,41553$$

a	0,97
b	1,42
R	1,00
Rest-SD	1,26

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

	Messungen	3,00
	Signifikanz	99,00
	k-Wert	3,00
Ausreisser-F-Test	Kalibrator Nr.	2,00
	Prüfwert	17,86
	Krit.-Wert 99%	98,50
	Ausreisser	nein
Linearitäts-Mandel-Test	Prüfwert	0,04
	Krit.-Wert 99%	98,50
	Bestanden?	ja

Grenzen	Wert [ng/ml]
Nachweisgrenze	7,07
Erfassungsgrenze Bestimmungsgrenze	14,14
Bestimmungsgrenze	21,49

7.1.3.1 Bestimmung mittels Alternativmethode: Nachweisgrenze aus Signal/Rauschverhältnis

Dotiert ng/ml	Target	Untergrund	Singal/Noise
25,00	0,25	0,15	1,60
25,00	0,25	0,13	1,85
25,00	0,25	0,09	2,64
25,00	0,25	0,14	1,81
25,00	0,25	0,12	2,03
25,00	0,25	0,16	1,51
Nachweisgrenze:		25,00	

Vorgabe	200,00
MESSUNG	Konz.
1,00	215,20
2,00	200,00
3,00	201,00
4,00	203,80
5,00	199,40
6,00	-
	204,00
σ	6,58
σ , %	3,20
Krit. Wert, %	20,00
Beurteilung	OK
Wiederholpräzision Bias	
Bias	3,89
Bias, %	1,90

Krit. Wert, %	20,00
Kriterium: RSD und bias<20%	

7.1.4 Wiederfindung

Konzentration [ng/ml]	200		500	
	Lösemittel	Matrix	Lösemittel	Matrix
Messung	Peakhöhe	Peakhöhe	Peakhöhe	Peakhöhe
1	3,80	1,16	5,42	1,83
2	3,73	1,30	5,37	1,98
3	3,76	1,31	5,38	1,51
4	3,70	1,28	5,39	1,48
5	3,77	1,33	5,38	1,83
6	3,72	1,13	5,40	2,02
\bar{x}	3,75	1,25	5,39	1,77
σ	0,04	0,09	0,02	0,23
σ , %	1,00	6,80	0,30	13,10
N (Werte)	6	6	6	6

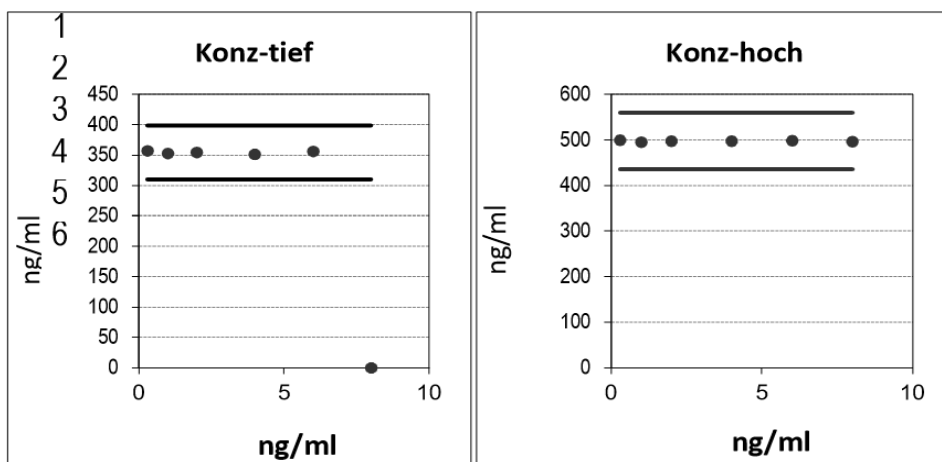
Konzentration [ng/ml]	200	500
Wiederfindung [%]	33,40	32,90
σ [%]	2,30	4,30

7.1.5 Stabilität

Konz-tief	350,00	Konz-hoch	500,00
Zeit	QC-Pool	Zeit	QC-Pool
Stunden	ng/ml	Stunden	ng/ml
0,30	357,00	0,30	500,00
1,00	353,00	1,00	496,00
2,00	355,00	2,00	498,00
4,00	352,00	4,00	498,00
6,00	357,00	6,00	499,00
8,00	-	8,00	497,00

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

C _{soll}	350ng/ml	500ng/ml
Wert _{min.}	352 ng/ml	496 ng/ml
Wert _{max.}	357 ng/ml	500 ng/ml
Spanne	5,42789 ng/ml	3,80404 ng/ml
Spanne, %	1,5 %	0,8 %
Prüfwert	25,0 %	25,0 %
Steigung	-0,05	-0,30
Abschnitt	22,14	151,70
R	-0,05	-0,14
Beurteilung	OK	OK



7.1.6 Matrixeffekte

QC1: 350,00ng/ml

QC2: 500,00 ng/ml

MESSUNG	(QC1)			(QC2)		
	Reinsubstanz	Extrakt	Matrix	Reinsubstanz	Extrakt	Matrix
1	3,80	3,25	1,16	5,42	5,31	1,83
2	3,73	2,85	1,30	5,37	5,21	1,98
3	3,76	3,04	1,31	5,38	5,46	1,51
4	3,70	2,38	1,28	5,39	5,02	1,48
5	3,77	3,27	1,33	5,38	5,24	1,83
6	3,72	2,97	1,13	5,40	5,02	2,02
Anzahl	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
\bar{x}	3,75	2,96	1,25	5,39	5,21	1,77
σ	0,04	0,33	0,09	0,02	0,17	0,23
Varianz	0,00	0,11	0,01	0,00	0,03	0,05

Wiederfindung [%]	42,30	34,10
σ [%]	6,50	4,80
Matrixeffekt [%]	79,10	96,70
σ [%]	8,10	3,20

7.2 Validierungsprotokoll Clozapin

7.2.1 Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell

Sollkonzentration (ng/ml)	100	200	250	300	350	400	500	600	700
Messung 1	131	233	292	319	337	427	503	595	679
Messung 2	101	199	279	301	352	408	484	583	599
Messung 3	166	214	283	344	382	378	484	596	679
Messung 4	155	204	270	340	389	387	487	602	684
Messung 5	131	207	278	324	363	387	486	606	689
Messung 6	190	221	273	314	389	420	514	613	632
\bar{x}	146,0	213,0	279,0	324,0	368,0	401,0	493,0	599,0	660,0
σ	31,3	12,3	7,8	16,5	21,6	20,0	12,4	10,5	36,4

Ausreisser-Test nach Grubbs

Messwerte	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Extremwert	101	233	292	301	337	427	514	583	599
Prüfwert	1,43	1,59	1,64	1,40	1,48	1,28	1,66	1,55	1,69
Tabellenwert	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82	1,82
Ausreisser?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Cochran-Test (Varianzenhomogenität) (Signifikanz 99%)		Mandel-F-Test auf Linearität (Signifikanz 99%)	
Prüfwert	0,34	Prüfwert	0,23
Tabellenwert	0,44	Tabellenwert	13,74
Bestanden?	ja	Bestanden?	ja

Lineare Kalibrationsfunktion	
$Y = a \cdot x + b$	
a	0,88
b	53,25
R	0,9984
Rest-SD	10,67

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

7.2.2 Genauigkeit

7.2.2.1 Level 1

QC-Sollwert: 200ng/ml

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Messung 1	205,33	222,12	192,26	196,66	213,58	204,73	207,03
Messung 2	216,57	214,03	161,81	203,12	203,04	207,03	207,92
\bar{x}	210,95	218,07	177,04	199,89	208,31	205,88	207,47
BIAS [%]	5,50	9,00	-11,50	-0,10	4,20	2,90	3,70
σ	7,95	5,72	21,53	4,57	7,46	1,63	0,63
σ [%]	3,80	2,60	12,20	2,30	3,60	0,80	0,30

Kenndaten	OK	Wiederholpräzision		Laborpräzision	
		\bar{x} (ges.)	203,94	σ	9,55
σ	14,38	σ [%]	4,70	σ [%]	4,70
σ [%]	7,10				

Richtigkeit Abw.	3,94	95%-Intervall Faktor ss-Toleranz Prüfbereich (30%)	OK
Bias [%]	2,00	Prüfbereich (40%)	2,27

7.2.2.2 Level 2

QC-Sollwert: 350ng/ml

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Messung 1	361,36	343,45	388,62	353,16	370,93	335,32	333,31
Messung 2	333,04	349,63	335,15	357,38	371,24	323,35	359,31
\bar{x}	347,20	346,54	361,88	355,27	371,09	329,33	346,31
BIAS [%]	-0,80	-1,00	3,40	1,50	6,00	-5,90	-1,10
σ	20,03	4,36	37,81	2,98	0,22	8,46	18,38
σ [%]	5,80	1,30	10,40	0,80	0,10	2,60	5,30

Kenndaten	OK	Wiederholpräzision		Laborpräzision	
		\bar{x} (ges.)	351,09	σ	18,00
σ	18,40	σ [%]	5,10	σ [%]	5,20
σ [%]	5,20				

Richtigkeit Abw.	1,09	95%-Intervall Faktor ss-Toleranz Prüfbereich (30%)	OK
Bias [%]	0,30	Prüfbereich (40%)	2,38

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

7.2.2.3 Level 3

QC-Sollwert: 500ng/ml

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Messung 1	468,66	472,60	479,83	528,57	478,42	496,87	496,87
Messung 2	522,55	495,99	513,76	477,73	511,00	497,78	497,78
\bar{x}	495,60	484,30	496,80	503,15	494,71	497,33	497,33
BIAS [%]	-0,90	-3,10	-0,60	0,60	-1,10	-0,50	-0,50
σ	38,11	16,54	23,99	35,95	23,03	0,65	0,65
σ [%]	7,70	3,40	4,80	7,10	4,70	0,10	0,10

Kenndaten	OK	Wiederholpräzision		Laborpräzision	
\bar{x} (ges.)	495,60	σ	24,28	σ	24,28
σ	18,63	σ [%]	4,90	σ [%]	4,90
RSD [%]	3,80				

Richtigkeit Abw.	-4,40	95%-Intervall Faktor ss-Toleranz Prüfbereich (30%)	OK
Bias [%]	-0,90	Prüfbereich (40%)	2,26

7.2.2.4 Zusammenfassung

	QC1	QC2	QC3
ss-Toleranz [ng/ml]	186,3 bis 229,7	308,3 bis 396,1	436,3 bis 546,2
ss-Toleranz [%]	- 6,9 bis 14,8	-11,9 bis 13,2	-12,7 bis 9,2

7.2.3 Grenzwerte, Bestimmung nach DIN 32645

Messung	Sollwert (ng/ml)	Ist-Wert (ng/ml)
1	25,00	18,96
2	37,50	38,34
3	50,00	54,30
4	75,00	72,20
5	100,00	100,27

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

Lineare Kalibration $Y = 1,03018 \cdot X - 2,42217$

a	1,03
b	-2,42
R	0,9926
Rest- σ	4,39

Messungen	3,00
Signifikanz	99,00
k-Wert	3,00
Kalibrator Nr.	2,00
Prüfwert	2,97
Krit.-Wert 99 [%]	98,50
Ausreisser	nein
Prüfwert	0,70
Krit.-Wert 99 [%]	98,50
Bestanden?	ja

Grenzen	Wert [ng/ml]
Nachweisgrenze	11,49
Erfassungsgrenze Bestimmungsgrenze	22,99
Bestimmungsgrenze	30,08

7.2.4 Wiederfindung

Konzentration [ng/ml]	200		500	
	Lösemittel	Matrix	Lösemittel	Matrix
Messung	Peakhöhe	Peakhöhe	Peakhöhe	Peakhöhe
1	2,81	1,03	4,06	1,76
2	2,82	1,22	4,05	1,43
3	2,81	1,07	4,04	1,36
4	2,79	1,11	4,03	1,77
5	2,80	1,25	4,00	1,66
6	2,81	1,39	4,06	1,65
\bar{x}	2,81	1,18	4,04	1,61
σ	0,01	0,14	0,02	0,17
σ [%]	0,30	11,40	0,60	10,60
N (Werte)	6	6	6	6

Konzentration [ng/ml]	200	500
Wiederfindung [%]	42,00	39,70
σ [%]	4,80	4,20

7.2.5 Stabilität

C [ng/ml]	350,00	500,00
T[h]	QC-Pool	QC-Pool
0	366	501
1	360	503
2	368	506
4	351	507
6	369	501
8	362	497

Werte N	6	6
Wert min.	351 ng/ml	497 ng/ml
Wert max.	369 ng/ml	507 ng/ml
Spanne	17,77ng/ml	9,91ng/ml
Spanne	4,8 %	2,0 %
Prüfwert	25,0 %	25,0 %
Steigung	-0,03	-0,36
Abschnitt	12,74	186,86
R	-0,06	-0,44
Beurteilung	OK	OK

7.3 Validierungsprotokoll Quetiapin

7.3.1 Arbeitsbereich und Kalibrationsmodell

Sollkonzentration	100	200	300	350	400	450	500	600	700
Messung 1	116	211	251	318	357	436	444	523	651
Messung 2	95	199	275	309	358	399	465	516	617
Messung 3	107	201	266		357	412	418	528	638
Messung 4	89	195	251	318	369	400	439	507	595
Messung 5	100	209	260	328	361	408	458	522	614
Messung 6	101	216	275	311	342	422	442	549	637
\bar{x}	101	205	263	317	358	413	444	524	626
σ	9,52	7,85	10,76	7,28	8,71	14,10	16,54	14,29	20,26

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

Ausreisser-Test nach Grubbs

Messwerte	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Extremwert	116	216	251	328	342	436	418	549	595
Prüfwert	1,565	1,352	1,105	1,507	1,73	1,634	1,599	1,742	1,489
Tabellenwert	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822	1,822
Ausreisser?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Cochran-Test (Varianzenhomogenität) (Signifikanz 99%)		Mandel-F-Test auf Linearität (Signifikanz 99%)	
Prüfwert	0,2765	Prüfwert	0,19
Tabellenwert	0,4401	Tabellenwert	13,74
Bestanden?	ja	Bestanden?	ja

Lineare Kalibrationsfunktion	
Y = a•x + b	
a	1,03517
b	-1,09387
R	0,9986
Rest-SD	9,30331434

7.3.2 Genauigkeit

7.3.2.1 Level 1

QC-Sollwert: 200ng/ml

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
Messung 1	174	198	176	200	200	200	227	199
Messung 2	190	207	195	218	205	205	216	181
\bar{x}	182,1	202,4	185,5	208,9	202,7	202,7	221,4	189,7
BIAS [%]	-9,0	1,2	-7,2	4,5	1,3	1,3	10,7	-5,1
σ	11,3	5,8	13,2	12,9	3,4	3,4	7,3	12,7
σ [%]	6,2	2,8	7,1	6,2	1,7	1,7	3,3	6,7

Kenndaten	OK	Wiederholpräzision		Laborpräzision	
\bar{x} (ges.)	199,422	σ	9,6095503	σ	14,7055
SD	14,4219	σ [%]	4,8	σ [%]	7,4
σ [%]	7,2				

Richtigkeit Abw.	-0,58	95%-Intervall Faktor ss-Toleranz Prüfbereich (30%)	OK
Bias [%]	-0,3	Prüfbereich (40%)	2,431

7.3.2.2 Level 2

QC-Sollwert: 350ng/ml

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
Messung 1	354	329	322	358	365	365	346	363
Messung 2	325	356	344	363	373	373	352	354
\bar{x}	339,6	342,6	332,8	360,7	369,1	369,1	349,3	358,5
BIAS [%]	-3	-2,1	-4,9	3,1	5,4	5,4	-0,2	2,4
σ	20,4	18,6	15,6	3,8	5,9	5,9	4,0	6,8
σ [%]	6	5,4	4,7	1	1,6	1,6	1,1	1,9

Kenndaten	OK	Wiederholpräzision	Laborpräzision	
\bar{x} (ges.)	352,7119	σ	11,9804	σ
σ	15,8621	σ [%]	3,4	σ [%]
σ [%]	4,5			

Richtigkeit Abw.	2,71 0,8	95%-Intervall Faktor ss-Toleranz Prüfbereich (30%)	OK
Bias [%]	2,1	Prüfbereich (40%)	2,381

7.3.2.3 Level 3

QC-Sollwert: 500ng/ml

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
Messung 1	508	468	514	501	500	500	507	528
Messung 2	520	498	530	477	524	524	518	547
\bar{x}	514,4	482,9	521,8	489,0	511,9	511,9	512,3	537,8
BIAS [%]	2,9	-3,4	4,4	-2,1 2,4	2,4	2,4	2,5	7,6
σ	8,5	20,7	11,0	16,8	17,3	17,3	7,6	13,2
σ [%]	1,6	4,3	2,1	3,4	3,4	3,4	1,5	2,5

Kenndaten	OK	Wiederholpräzision		Laborpräzision	
\bar{x} (ges.)	510,2917	σ		14,7081	σ
σ	19,9144	σ [%]		2,9	σ [%]
σ [%]	3,9				4

Richtigkeit Abw.	10,29171205	95%-Intervall Faktor ss-Toleranz Prüfbereich (30%)	OK
Bias [%]	2,1	Prüfbereich (40%)	2,382

7.3.2.4 Zusammenfassung

	QC1	QC2	QC3
β -Toleranz [ng/ml]	163,1 bis 234,6	317,1 bis 393,8	472,6 bis 569,0
β -Toleranz [%]	- 18,5 bis 17,3	-9,4 bis 12,5	-5,5 bis 13,8

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

7.3.3 Grenzwerte, Bestimmung nach DIN 32645

Messung	Sollwert	Ist-Wert
1	25	24,234
2	37,5	42,492
3	50	54,805
4	75	78,854
5	100	102,848

Lineare Kalibration $Y = 1,02138 \cdot X + 1,91720$

a	1,021379
b	1,917199
R	0,9973
Rest- σ	2,607

	Messungen	3
	Signifikanz	99
	k-Wert	3
Ausreisser-F-Test	Kalibrator Nr.	2
	Prüfwert	1016,1
	Krit.-Wert 99%	98,5
	Ausreisser	nein
Linearitäts-Mandel-Test	Prüfwert	3,25
	Krit.-Wert 99%	98,5
	Bestanden?	ja

Grenzen	Wert [ng/ml]
Nachweisgrenze	13,531
Erfassungsgrenze Bestimmungsgrenze	27,06
Bestimmungsgrenze	32,53

7.3.4 Wiederfindung

Konzentration [ng/ml]	200		500	
	Lösemittel	Matrix	Lösemittel	Matrix
Messung	Peakhöhe	Peakhöhe	Peakhöhe	Peakhöhe
1	1,97467	1,06216	2,81583	1,51243
2	1,98755	1,29578	2,80864	1,45319
3	1,95884	1,08564	2,79053	1,51853
4	1,96866	1,18217	2,80064	1,64226
5	1,93043	1,23277	2,80172	1,72343
6	1,91871	1,39394	2,78519	1,44436
\bar{x}	1,956	1,209	2,8	1,549
σ	0,027	0,126	0,011	0,111
σ [%]	1,4	10,5	0,4	7,2
N (Werte)	6	6	6	6

Konzentration[ng/ml]	200	500
Wiederfindung [%]	61,8	55,3
σ [%]	6,9	3,9

7.3.5 Stabilität

Konz-tief	350	Konz-hoch	500
Zeit	QC-Pool	Zeit	QC-Pool
Stunden	ng/ml	Stunden	ng/ml
0,3	348	0,3	521
1	338	1	524
2	358	2	518
4	343	4	526
6	355	6	520
8	354	8	520

Werte N	6	6
Wert min.	338 ng/ml	518 ng/ml
Wert max.	358 ng/ml	526 ng/ml
Spanne	20,53393043 ng/ml	8,10429 ng/ml
Spanne	5,7 %	1,5 %
Prüfwert	25,0 %	25,0 %
Steigung	0,17106478	-0,20921688
Abschnitt	-56,2137	112,6897
R	0,44401	-0,21089
Beurteilung	OK	OK

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

7.4 Einfrier-Auftau-Stabilität

	Norclozapin [ng/ml]			Clozapin [ng/ml]			Quetiapin [ng/ml]		
C_{soll}	200	350	500	200	350	500	200	350	500
C_{ist} (N=5)	203,89	340,27	501,29	215,54	325,70	499,32	185,94	347,91	518,87
σ	6,58	9,70	7,20	4,19	35,32	17,91	9,98	7,74	17,80
σ [%]	3,22	2,85	1,44	1,94	10,84	3,59	5,36	2,23	3,43

7.5 Robustheit der Methode gegenüber Wet-Packing, N= 6

	Norclozapin	Clozapin	Quetiapin
\bar{x} [ng/ml]	362,67	350,04	502,842
σ [ng/ml]	143,92	152,93	169,40
σ [%]	39,68	43,69	33,69

7.6 Verhältnis der Konzentrationen in Serum versus zelluläre Blutbestandteile

7.6.1 Norclozapin

Norclozapin			
Matrix	Vollblut	Serum (Gespottet)	Blutzellen
$c_{\text{sol}}[\text{ng/ml}]$	350,00		
Messung 1	403,04	311,08	376,60
Messung 2	390,84	300,36	520,86
Messung 3	330,22	301,59	421,10
\bar{x} [ng/ml]	374,70	304,34	439,52
σ [ng/ml]	31,84	4,79	60,32
σ [%]	8,50	1,57	13,72
$c_{\text{sol}}[\text{ng/ml}]$	600,00		
Messung 1	664,57	547,79	680,78
Messung 2	598,71	428,02	570,42
Messung 3	596,28	484,05	950,61
\bar{x} [ng/ml]	619,86	486,62	733,93
σ [ng/ml]	31,63	48,93	159,70
σ [%]	5,10	10,06	21,76

7.6.2 Clozapin

Clozapin			
Matrix	Vollblut	Serum (Gespottet)	Blutzellen
$c_{\text{sol}}[\text{ng/ml}]$	350,00		
Messung 1	388,62	416,87	334,36
Messung 2	404,97	413,97	405,31
Messung 3	335,15	405,11	304,50
\bar{x} [ng/ml]	376,24	411,98	348,05
σ [ng/ml]	29,82	5,00	42,28
σ [%]	7,93	1,21	12,15
c_{sol}	600,00		
Messung 1	648,38	769,29	449,27
Messung 2	589,26	656,58	354,29
Messung 3	641,18	721,41	715,86
\bar{x} [ng/ml]	626,27	715,76	506,47
σ [ng/ml]	26,34	46,18	153,05
σ [%]	4,21	6,45	30,22

Validierungsprotokolle der Dried-Blood-Spot-Analytik

7.6.3 Quetiapin

Quetiapin			
Matrix	Vollblut	Serum (Gespottet)	Blutzellen
c _{sol} [ng/ml]	350,00		
Messung 1	321,83	530,25	307,05
Messung 2	343,84	529,63	272,72
Messung 3	319,86	518,24	211,42
\bar{x} [ng/ml]	328,51	526,04	263,73
σ [ng/ml]	10,87	5,52	39,56
σ [%]	3,31	1,05	15,00
c _{sol} [ng/ml]	600,00		
Messung 1	525,46	792,94	297,38
Messung 2	596,98	760,62	250,95
Messung 3	649,56	806,81	716,74
\bar{x} [ng/ml]	590,67	786,79	421,69
σ [ng/ml]	50,86	19,35	296,54
σ [%]	8,61	2,46	70,00

7.6.4 Gesamtverhältnis

Verhältnis C(Serum)/C(Blutzellen) \bar{x} aus N=3			
C [ng/ml]	Norclozapin	Clozapin	Quetiapin
350,00	0,69	1,18	1,99
600,00	0,66	1,41	1,87

G Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Herzschlag in der II. Extremitäten-Ableitung. Gut sichtbar sind die P-Welle als Beginn der Vorhoferregung, sowie der Q-Zacken, der die Kammererregungsphase einleitet. Diese verläuft über R und S, und wird durch das Ende der T-Welle terminiert (Eigene Darstellung, adaptiert nach (42), Erlaubnis zur Verwendung unter Lizenznummer 4353760360602)	12
Abbildung 2: Die elektrochemischen Phasen des Herzschlages sind eingeteilt in Phasen (rote Ziffern) und Ionenströme (blaue Richtungspfeile) (Eigene Darstellung, adaptiert nach (41), Erlaubnis zur Verwendung unter Bestellnummer Pd521da).....	13
Abbildung 3: Die verlängerte QT-Zeit schematisch dargestellt als Elektrokardiogramm. A: die Ionenströme, B: Die QT-Verlängerung in Ableitung II des EKG, C: Frühe Nachdepolarisation innerhalb der T-Welle, D: Phasenumkehr und Torsade des Pointes. Eigene Darstellung, adaptiert nach (41) und (42) (Erlaubnis zur Verwendung unter Lizenznummer 4353760360602 und Bestellnummer Pd521da).....	14
Abbildung 4: Einflussfaktoren auf die Therapie und Maßnahmen, diesen zu begegnen. (Eigene Darstellung in Anlehnung an (27), Erlaubnis zur Verwendung unter Lizenznummer 4353771358830)	24
Abbildung 5: Clozapin und das enzymatisch über CYP1A2 erzeugte Stoffwechselprodukt Norclozapin.....	27
Abbildung 6: Chemische Struktur von Quetiapin (eigene Abbildung)	30
Abbildung 7: Fließschema der Studiendurchführung.....	50
Abbildung 8: Flussschema der Analyse des Patientenkollektives	51
Abbildung 9: Schematischer Aufbau der HPLC-Anlage (eigene Graphik).....	68
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Säulenschaltung. Stellung A: Injizieren der Probe auf die Anreicherungssäule. Stellung B: Eluieren der Probe von der Anreicherungssäule in Gegenrichtung auf die analytische Säule (eigene Graphik)	70
Abbildung 11: Schematisches Vorgehen bei der Herstellung und Extraktion von DBS-Proben (eigene Graphik)	74
Abbildung 12: Einfluss des Extraktionsmittels auf die Extraktionseffizienz von Noclozapin. Dargestellt sind die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Peakhöhen der Analyten (n = 3), wenn diese mit verschiedenen Extraktionsmitteln bestehend aus Methanol (MeOH), Acetonitril (ACN), Ethanol (EtOH) oder Dimethyl-Sulfoxid (DMSO) mit unterschiedlichen Säuren und Basen extrahiert wurden. (Eigene Graphik).....	77
Abbildung 13: Einfluss des Extraktionsmittels auf die Extraktionseffizienz von Clozapin. Dargestellt sind die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Peakhöhen der Analyten (n = 3), wenn diese mit	

verschiedenen Extraktionsmitteln bestehend aus Methanol (MeOH), Acetonitril (ACN), Ethanol (EtOH) oder Dimethyl-Sulfoxid (DMSO) mit unterschiedlichen Säuren und Basen extrahiert wurden. (Eigene Graphik)	77
Abbildung 14: Einfluss des Extraktionsmittels auf die Extraktionseffizienz von Quetiapin. Dargestellt sind die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Peakhöhen der Analyten ($n = 3$), wenn diese mit verschiedenen Extraktionsmitteln bestehend aus Methanol (MeOH), Acetonitril (ACN), Ethanol (EtOH) oder Dimethyl-Sulfoxid (DMSO) mit unterschiedlichen Säuren und Basen extrahiert wurden. (Eigene Graphik)	78
Abbildung 15: Unterschiedliche Färbung der Lösungen nach Extraktion mit unterschiedlichen Lösemittelgemischen. Von links nach rechts: Vial 1= 90 % ACN 9 % H ₂ O 1 % MeOOH, Vial 2= 90 % ACN 10 % MeOOH, Vial 3= 90 % ACN 9 % H ₂ O, 1 % EtOOH, Vial 4= Isoamylalkohol, Vial 5= 90 % 3-Methyl-1-Buthanol, 9 % ACN, 1 % MeOOH.....	78
Abbildung 16 A und B: Auftragung der Perzentilgruppen (Quintile) des Risikoscores gegen die QTc-Zeit in der Korrektur nach Bazett (A) und Fridericia (B). Die Fehlerbalken markieren das Vertrauensintervall für 95% der Werte.	91
Abbildung 17: Lineare Korrelationen zwischen den jeweiligen Serumspiegeln von Amitriptylin (A), Nortriptylin (B) und deren Summenspiegel (C) mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia. D: Legende für Abbildungen A, B und C.....	95
Abbildung 18: Lineare Korrelationen zwischen den jeweiligen Serumspiegeln von Clomipramin (A), Norclomipramin (B) und dem Summenspiegel aus Clomipramin und Norclomipramin (C) mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia. D: Legende. Analog zu Amitriptylin ist beim Summenspiegel von Clomipramin der therapeutische Referenzbereich mit gestrichelten Linien markiert. Für die Einzelsubstanzen ist dieser nicht definiert.	96
Abbildung 19: Lineare Korrelationen zwischen den jeweiligen Serumspiegeln von Clozapin (A) und Norclozapin (B) mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia	98
Abbildung 20: Lineare Korrelationen zwischen dem Serumspiegel von Haloperidol mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia	99
Abbildung 21: Lineare Korrelationen zwischen dem Serumspiegel von Mirtazapin mit der QTc-Zeit in Korrektur nach Bazett und Fridericia	100
Abbildung 22 A und B: Der Risikoscore in Interaktion mit den Serum-Summenspiegeln von Amitriptylin und Nortriptylin, aufgetragen gegen die QTc-Zeit in Frequenzkorrektur nach Bazett (A) und Fridericia (B)	103

Abbildung 23: Beispiel-Chromatogramm inklusive der Retentionszeiten mit jeweils $c = 500 \text{ ng/ml}$ von Norclozapin (8.444min), Clozapin (11.781min) und Quetiapin (12.916min), sowie des internen Standards Melperon (7.161min)	107
Abbildung 24: Kalibriergeraden für Clozapin (A), Norclozapin (B), und Quetiapin (C). Auftragungen der Peakhöhen gegen die Sollkonzentration zur Veranschaulichung der Genauigkeit und Linearität für Norclozapin, Clozapin und Quetiapin. Die Punkte stellen den Mittelwert ($n = 6$) \pm Standardabweichung dar. Bild D zeigt die Kalibrierfunktionen.	108
Abbildung 25: Langzeitstabilität von Clozapin (A) Norclozapin (B) und Quetiapin (C) über einen Zeitraum von vier Wochen für die Konzentrationen 350 und 500 ng/ml inklusive deren Standardabweichungen bei jeweils $n = 6$. D: Legende.....	110

H Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
Abb.	Abbildung
Abk.Vz.	Abkürzungsverzeichnis
ACN	Acetonitril
AD	Antidepressivum (Medikation)
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AP	Antipsychotikum (Medikation)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
C	Cytosin
cDNA	Copy desoxyribonucleic acid
Ch.-B.	Chargen-Bezeichnung
C _{max}	Spitzenkonzentration
C _{min}	Talspiegelkonzentration
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CPZ	Chlorpromazin
CV	Variationskoeffizient
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAOA	D-Amino Acid Oxydase Activator
db	Datenbank
DBS	Dried Blood Spot
DCM	Dichlormethan
ddNTP	Didesoxynukleotid-Triphosphat
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
GTfCh	Deutsche Gesellschaft für Forensische und Toxikologische Chemie
DGKL	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DISC1	Disrupted-in-Schizophrenia-1
DL	Detektionslimit
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleic acid
dNTP	Desoxynukleotid-Triphosphat
DSM-V	Diagnostics and Statistics Manual, fünfte Ausgabe

E. coli	Escherichia Coli
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzym linked immuno sorbent assay
EM	Extensive Metabolizer (Normalmetabolisierer)
EPMS	Extrapyramidalmotorische Störungen
EtOH	Ethanol
FRET	Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer
G	Guanin
GP	Glykoprotein
GRM3	Glutamatrezeptor M3
GTFCh	Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie
hERG (IKr)	Human Ether-A-GOGO-Related Gene
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Version 10)
I _k	Kalium-Ionenkanal
I _{kr}	Verzögerter Kaliumgleichrichterstrom
IM	Intermediate Metabolizer (Eingeschränkte Metabolisierer)
IS	Interner Standard
Kbp	Kilobasenpaar
KNS	Kompetenznetz Schizophrenie
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LDH	Lactatdehydrogenase
LOD	Limit of Detection
LOQ	Limit of Quantification
LQT	Kongenitales Long-QT-Syndrom
MALDI-ToF	Matrix assisted LASER Desorption Ionization- Time of Flight
MeOH	Methanol
mRNA	messenger ribonucleic acid
NASSA	Noradrenerg spezifisch Serotonerger Agonist
Nma	2-(N-methylamino)benzoyl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat (Glutamat)
NMDA-R	NMDA-Rezeptor
P	Signifikanzniveau
PCR	Polymerase chain reaction

Abkürzungsverzeichnis

PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PhEUR	Europäisches Arzneibuch
PM	Poor Metabolizer (Langsame Metabolisierer)
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PRODH	Prolin-Dehydrogenase
QT	Strecke zwischen Q -Zacken und Ende der T-Welle im EKG
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
R	Pearsons Korrelationskoeffizient
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid
rs	Reference SNP
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
Schz	Schizophrenie
SDS	Natriumdodecylsulfat-Lösung
SDS-PAGE	Sodiumdodecylsulfat Polyacrylamid Gelelektrophorese
Sig.	Signifikanzniveau
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSNRI	Selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
T	Thymin
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
Tab.	Tabelle
Taq-Polymerase	DNA-Polymerase aus <i>Thermus aquaticus</i>
TCA	Tricyclic Antidepressant (Trizyklisches Antidepressivum, Medikation)
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring ("Medikamentenspiegelbestimmung")
TdP	Torsade de Pointes
t_{max}	Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration
TRIS	Tris-Hydroxymethylaminomethan
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
UM	Ultra Rapid Metabolizer (Schnelle Metabolisierer)
VAMS	Volumetric Absorptive Microsampling
WB	Western Blot
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
τ	Dosierungsintervall

/ Literaturverzeichnis

1. Mutschler E. GG, Kroemer K., Ruth P., Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. In: E. M, editor. Arzneimittelwirkungen. 9. WVG: WVG; 2008. p. 160ff.
2. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.* 2016;594(9):2459-68.
3. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013;54(1):1-13.
4. Leonhard; K. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. Georg Thieme Verlag (Stuttgart): Georg Thieme Verlag; 2003. 427 p.
5. Gaebel W, Wölwer W. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 50. Berlin: Robert Koch Institut; 2010.
6. Wittchen H. U. JF, Klose M., Ryl L. Depressive Erkrankungen. Bundesamt RK-liZmdS, editor: Robert-Koch-Institut; 2010.
7. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates: WHO, Geneva; 2017. p. 24.
8. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):733-9.
9. Wittchen H-U, Jacobi F, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Gaebel W, et al., editors. Was sind die häufigsten psychischen Störungen in Deutschland. Robert Koch-Institut DEGS Symposium; 2012.
10. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Hofler M, Pfister H, Muller N, et al. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med.* 2004;34(4):597-611.
11. Graubner B. ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis. Deutscher Ärzteverlag: Deutscher Ärzteverlag; 2013. 1-871 p.
12. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry.* 2001;179:498-502.
13. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA.* 1993;270(15):1819-25.
14. Huff W, Ruhrmann S, Sitzer M. [Post-stroke depression: diagnosis and therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2001;69(12):581-91.
15. Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(1):36-9.
16. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res.* 2008;100(1-3):4-19.
17. Bundesamt S. Krankenhausstatistik- Diagnosedaten der Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. 2008.
18. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44(6):195-235.
19. Riedel-Heller SG, Becker T, Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie PuN. [S3 guidelines on the psychosocial therapies of severe mental disorders]. *Nervenarzt.* 2012;83(7):823-4.
20. Riederer P, Laux G. Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. Laux G, editor: Springer; 2010. 619 p.
21. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(4):353-9.
22. Grunder G, Hippus H, Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(3):197-202.
23. Benkert H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 9 ed. Benkert, editor. Springer: Springer; 2013. 720 p.

24. Wehling. *Klinische Pharmakologie*. 2 ed. Wehling, editor. Thieme-Verlag: Thieme 2011. 720 p.
25. Fisher DS, van Schalkwyk GI, Seedat S, Curran SR, Flanagan RJ. Plasma, Oral Fluid, and Whole-Blood Distribution of Antipsychotics and Metabolites in Clinical Samples. *Ther Drug Monit*. 2013;35(3):345-51.
26. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2017.
27. Crettol S, de Leon J, Hiemke C, Eap CB. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(3):254-7.
28. Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Muller MJ, Kaiser R, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(5):493-502.
29. Bschor T, Baethge C, Hiemke C, Muller-Oerlinghausen B. [Genetic tests for controlling treatment with antidepressants]. *Nervenarzt*. 2017.
30. Hiemke C. Consensus Guideline Based Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry and Neurology. *Curr Drug Deliv*. 2016;13(3):353-61.
31. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;403:17-25.
32. Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, et al. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem*. 2005;51(2):376-85.
33. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(4):527-42.
34. Bishara D, Taylor D. Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability. *Drugs*. 2008;68(16):2269-92.
35. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract*. 1999;49(448):871-4.
36. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(41):687-93.
37. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):760-81.
38. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 1991;84(4):1516-23.
39. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J*. 2007;153(6):891-9.
40. Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Medica Scandinavica*. 1921;54(1):17-50.
41. Silbernagl. *Taschenatlas Physiologie*. 7 ed. Verlag T, editor. Thieme: Thieme; 2007. 441 p.
42. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. 2006;440(7083):463-9.
43. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995;80(5):795-803.
44. H.C. B. AN ANALYSIS OF THE TIME-RELATIONS OF ELECTROCARDIOGRAMS. *Heart*. 1920;7:353-70.
45. Malik M. The imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug induced QT interval changes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(2):209-16.
46. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711-5.

47. Holzmann M. Klinische Elektrokardiographie. 3., erweiterte und verb. ed. Stuttgart,: G. Thieme; 1955. 687 p. p.
48. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992;70(7):797-801.
49. Hodges M, Salerno D, Erlien D. Bazett Qt Correction Reviewed - Evidence That a Linear Qt Correction for Heart-Rate Is Better. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(2):694-.
50. Marjamaa A, Newton-Cheh C, Porthan K, Reunanen A, Lahermo P, Vaananen H, et al. Common candidate gene variants are associated with QT interval duration in the general population. *Journal of internal medicine.* 2009;265(4):448-58.
51. Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. 1920. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8(4):343-51.
52. Viskin S, Golovner M, Malov N, Fish R, Alroy I, Vila Y, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *European heart journal.* 1999;20(19):1429-34.
53. Indik JH, Pearson EC, Fried K, Woosley RL. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm.* 2006;3(9):1003-7.
54. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *Journal of internal medicine.* 2006;259(1):59-69.
55. Liu T, Choi BR, Drici MD, Salama G. Sex modulates the arrhythmogenic substrate in prepubertal rabbit hearts with Long QT 2. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(5):516-24.
56. Digby GC, Perez Riera AR, Barbosa Barros R, Simpson CS, Redfearn DP, Methot M, et al. Acquired long QT interval: a case series of multifactorial QT prolongation. *Clin Cardiol.* 2011;34(9):577-82.
57. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet.* 1999;354(9190):1625-33.
58. Unterecker S, Pfuhlmann B, Kopf J, Kittel-Schneider S, Reif A, Deckert J. Increase of Heart Rate and QTc by Amitriptyline, But Not by Venlafaxine, Is Correlated to Serum Concentration. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2015;35(4):460-3.
59. Fujii K, Ozeki Y, Okayasu H, Takano Y, Shinozaki T, Hori H, et al. QT is longer in drug-free patients with schizophrenia compared with age-matched healthy subjects. *Plos One.* 2014;9(6):e98555.
60. Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, Doevendans PA, Verhasselt P, Smeets HJ, et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med (Berl).* 2004;82(3):182-8.
61. Aerssens J, Paulussen AD. Pharmacogenomics and acquired long QT syndrome. *Pharmacogenomics.* 2005;6(3):259-70.
62. Beckmann BM, Pfeufer A, Kaab S. Inherited cardiac arrhythmias: diagnosis, treatment, and prevention. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(37):623-33; quiz 34.
63. Arking DE, Pulit SL, Crotti L, Van der Harst P, Munroe PB, Koopmann TT, et al. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nature genetics.* 2014;46(8):826-36.
64. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell.* 2001;104(4):569-80.
65. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell.* 1999;97(2):175-87.
66. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest.* 2002;110(3):381-8.

67. Kapoor A, Sekar RB, Hansen NF, Fox-Talbot K, Morley M, Pihur V, et al. An Enhancer Polymorphism at the Cardiomyocyte Intercalated Disc Protein NOS1AP Locus Is a Major Regulator of the QT Interval. *Am J Hum Genet.* 2014;94(6):854-69.
68. Aarnoudse AJLHJ, Newton-Cheh C, de Bakker PIW, Straus SMJM, Kors JA, Hofman A, et al. Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam study. *Circulation.* 2007;116(1):10-6.
69. Lehtinen AB, Newton-Cheh C, Ziegler JT, Langefeld CD, Freedman BI, Daniel KR, et al. Association of NOS1AP genetic variants with QT interval duration in families from the Diabetes Heart Study. *Diabetes.* 2008;57(4):1108-14.
70. Raitakari OT, Blom-Nyholm J, Koskinen TA, Kahonen M, Viikari JS, Lehtimäki T. Common variation in NOS1AP and KCNH2 genes and QT interval duration in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med.* 2009;41(2):144-51.
71. Post W, Shen HQ, Damcott C, Arking DE, Kao WHL, Sack PA, et al. Associations between genetic variants in the NOS1AP (CAPON) gene and cardiac repolarization in the old order Amish. *Hum Hered.* 2007;64(4):214-9.
72. Treuer AV, Gonzalez DR. NOS1AP Modulates Intracellular Ca²⁺ in Cardiac Myocytes and is Up-Regulated in Dystrophic Cardiomyopathy. *Biophys J.* 2014;106(2):116a-a.
73. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004;119(1):19-31.
74. Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW, Jr., Brugada R, Clancy CE, Donahue JK, et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation.* 2007;116(20):2325-45.
75. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, duBell WH, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature.* 2003;421(6923):634-9.
76. Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, Tester DJ, Vatta M, Farrugia G, et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(27):9355-60.
77. Pfeufer A, Sanna S, Arking DE, Muller M, Gateva V, Fuchsberger C, et al. Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study. *Nature genetics.* 2009;41(4):407-14.
78. Newton-Cheh C, Eijgelsheim M, Rice KM, de Bakker PIW, Yin XY, Estrada K, et al. Common variants at ten loci influence QT interval duration in the QTGEN Study. *Nature genetics.* 2009;41(4):399-406.
79. Noseworthy PA, Havulinna AS, Porthan K, Lahtinen AM, Jula A, Karhunen PJ, et al. Common genetic variants, QT interval, and sudden cardiac death in a Finnish population-based study. *Circulation Cardiovascular genetics.* 2011;4(3):305-11.
80. Woosley R, Heise, CW and Romero, KA,. www.Crediblemeds.org, AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 8575 Accessed 14 Aug 2017 [QTdrugs List].
81. Abriel H, Schlapfer J, Keller DI, Gavillet B, Buclin T, Biollaz J, et al. Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(47-48):685-94.
82. Perry M, Sanguinetti M, Mitcheson J. Revealing the structural basis of action of hERG potassium channel activators and blockers. *J Physiol.* 2010;588(Pt 17):3157-67.
83. del Camino D, Holmgren M, Liu Y, Yellen G. Blocker protection in the pore of a voltage-gated K⁺ channel and its structural implications. *Nature.* 2000;403(6767):321-5.
84. Mitcheson JS. hERG potassium channels and the structural basis of drug-induced arrhythmias. *Chem Res Toxicol.* 2008;21(5):1005-10.

85. Sanguinetti MC, Mitcheson JS. Predicting drug-hERG channel interactions that cause acquired long QT syndrome. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26(3):119-24.
86. Wang W, MacKinnon R. Cryo-EM Structure of the Open Human Ether-a-go-go-Related K⁺ Channel hERG. *Cell.* 2017;169(3):422-30 e10.
87. Zollner S, Pritchard JK. Overcoming the winner's curse: estimating penetrance parameters from case-control data. *Am J Hum Genet.* 2007;80(4):605-15.
88. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm> Accessed 16 Aug 2017 [FDA Adverse Event Reporting System].
89. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? *J Hosp Med.* 2010;5(4):E8-16.
90. Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(4):189-203.
91. Drici MD, Wang WX, Liu XK, Woosley RL, Flockhart DA. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *Journal of clinical psychopharmacology.* 1998;18(6):477-81.
92. Johal BK, Shelly MP. Olanzapine overdose. *Anaesthesia.* 2000;55(9):929.
93. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol.* 2001;20(4):215-9.
94. Furst BA, Champion KM, Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. *Biol Psychiatry.* 2002;51(3):264-5.
95. Kongsamut S, Kang J, Chen XL, Roehr J, Rampe D. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol.* 2002;450(1):37-41.
96. Gluais P, Bastide M, Grandmougin D, Fayad G, Adamantidis M. Risperidone reduces K⁺ currents in human atrial myocytes and prolongs repolarization in human myocardium. *Eur J Pharmacol.* 2004;497(2):215-22.
97. Gluais P, Bastide M, Caron J, Adamantidis M. Risperidone prolongs cardiac action potential through reduction of K⁺ currents in rabbit myocytes. *Eur J Pharmacol.* 2002;444(3):123-32.
98. Miniati M, Simoncini M, Vanelli F, Franceschini C, Massimetti G, Carmassi C, et al. QT and QTc in Male Patients with Psychotic Disorders Treated with Atypical Neuroleptics. *ScientificWorldJournal.* 2017;2017:1951628.
99. Karz AJ, McGonigle DP, Goldberg JF, Kellner CH, Calenda BS. Effects of aripiprazole on the QTc: a case report. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(12):1648-9.
100. van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2009;29(1):9-15.
101. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(5):479-98.
102. Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics.* 2004;45(5):371-7.
103. Haverkamp W, Monnig G, Schulze-Bahr E, Haverkamp F, Breithardt G. Physician-induced torsade de pointes--therapeutic implications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16(2):101-9.
104. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf.* 2010;5(1):97-104.
105. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(6):512-8.

106. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. Torsade de Pointes episodes under treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(7):279-81.
107. Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, Borg N, Salmi P, Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):773-83.
108. Steimer W. Die besondere Bedeutung der Präanalytik und Interpretation bei der Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen. *DBI der Bay Int* 2004;24(3).
109. Unterecker S, Proft F, Riederer P, Lauer M, Deckert J, Pfuhlmann B. The comparison of brand-name and generic formulations of venlafaxine: a therapeutic drug monitoring analysis. *Ther Drug Monit*. 2014;36(2):269-72.
110. EMA C. NOTE FOR GUIDANCE ON THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE2001 12.06.2017.
111. Ostad Haji E, Mann K, Dragicevic A, Muller MJ, Boland K, Rao ML, et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram. *Ther Drug Monit*. 2013;35(3):396-401.
112. Hefner G, Shams ME, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(9):1695-705.
113. Simpson GM, Cooper TA. Clozapine Plasma-Levels and Convulsions. *Am J Psychiat*. 1978;135(1):99-100.
114. Stieffenhofer V, Saglam H, Schmidtman I, Silver H, Hiemke C, Konrad A. Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(2):55-9.
115. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1333-41.
116. Hefner G, Geschke K, Hiemke C. Severe adverse drug events under combination of nortriptyline and melperone due to pharmacokinetic interaction. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2014;34(3):394-6.
117. Lohse M. M-OJ. Arzneiverordnungsreport 2016. Schwabe U. PD, editor. Springer Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2016. 853 p.
118. Schwabe U. PD. Arzneiverordnungs-Report 2011. Springer Verlag Berlin Heidelberg: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
119. UAW-Datenbank. „Aus der UAW-Datenbank“: Medikamentös-toxische Kardiomyopathie mit kardiogenem Schock unter Quetiapin. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(38):1667-.
120. Viikki M, Kampman O, Seppala N, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E. CYP1A2 polymorphism-1545C > T (rs2470890) is associated with increased side effects to clozapine. *Bmc Psychiatry*. 2014;14.
121. Kesselheim AS, Avorn J. The most transformative drugs of the past 25 years: a survey of physicians. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(6):425-31.
122. Rosland M, Szeto P, Procyshyn R, Barr AM, Wasan KM. Determination of clozapine and its metabolite, norclozapine in various biological matrices using high-performance liquid chromatography. *Drug Dev Ind Pharm*. 2007;33(10):1158-66.
123. Astra-Zeneca. Leitfaden für Ärzte zur Verordnung von Quetiapin http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/quetiapin-seroquel-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=3 Accessed 16 Aug 2017 [
124. Hiemke C, Benkert. Quetiapin-Notwendige Ergänzungen zur Plasmaspiegelmessung *Kompendium News*2013 [

125. Potkin SG, Preskorn S, Hochfeld M, Meng X. A thorough QTc study of 3 doses of iloperidone including metabolic inhibition via CYP2D6 and/or CYP3A4 and a comparison to quetiapine and ziprasidone. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2013;33(1):3-10.
126. Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics*. 1963;32:338-43.
127. Lehmann S, Delaby C, Vialaret J, Ducos J, Hirtz C. Current and future use of "dried blood spot" analyses in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(10):1897-909.
128. Parker SP, Cubitt WD. The use of the dried blood spot sample in epidemiological studies. *J Clin Pathol*. 1999;52(9):633-9.
129. Edelbroek PM, van der Heijden J, Stolk LM. Dried blood spot methods in therapeutic drug monitoring: methods, assays, and pitfalls. *Ther Drug Monit*. 2009;31(3):327-36.
130. Scherf-Clavel M, Hogger P. Analysis of metformin, sitagliptin and creatinine in human dried blood spots. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2015;997:218-28.
131. Wagner M, Tonoli D, Varesio E, Hopfgartner G. The use of mass spectrometry to analyze dried blood spots. *Mass Spectrom Rev*. 2016;35(3):361-438.
132. Keevil BG. The analysis of dried blood spot samples using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2011;44(1):110-8.
133. Patteet L, Maudens KE, Stove CP, Lambert WE, Morrens M, Sabbe B, et al. Are capillary DBS applicable for therapeutic drug monitoring of common antipsychotics? A proof of concept. *Bioanalysis*. 2015;7(16):2119-30.
134. Enderle Y, Foerster K, Burhenne J. Clinical feasibility of dried blood spots: Analytics, validation, and applications. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;130:231-43.
135. Timmerman P, White S, Globig S, Ludtke S, Brunet L, Smeraglia J. EBF recommendation on the validation of bioanalytical methods for dried blood spots. *Bioanalysis*. 2011;3(14):1567-75.
136. den Burger JC, Wilhelm AJ, Chahbouni AC, Vos RM, Sinjewel A, Swart EL. Haematocrit corrected analysis of creatinine in dried blood spots through potassium measurement. *Anal Bioanal Chem*. 2015;407(2):621-7.
137. Martial LC, Aarnoutse RE, Schreuder MF, Henriët SS, Bruggemann RJ, Joore MA. Cost Evaluation of Dried Blood Spot Home Sampling as Compared to Conventional Sampling for Therapeutic Drug Monitoring in Children. *Plos One*. 2016;11(12):e0167433.
138. Wilhelm AJ, den Burger JCG, Swart EL. Therapeutic Drug Monitoring by Dried Blood Spot: Progress to Date and Future Directions. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(11):961-73.
139. Youhnovski N, Bergeron A, Furtado M, Garofolo F. Pre-cut dried blood spot (PCDBS): an alternative to dried blood spot (DBS) technique to overcome hematocrit impact. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2011;25(19):2951-8.
140. Li F, Ploch S, Fast D, Michael S. Perforated dried blood spot accurate microsampling: the concept and its applications in toxicokinetic sample collection. *J Mass Spectrom*. 2012;47(5):655-67.
141. Denniff P, Spooner N. Volumetric absorptive microsampling: a dried sample collection technique for quantitative bioanalysis. *Anal Chem*. 2014;86(16):8489-95.
142. TrajanMED. hemaPEN Accessed 05 jul 2017 [Available from: <https://www.trajanscimed.com/products/br-0490-g>].
143. Eser HP, Potsch L, Skopp G, Moeller MR. Influence of sample preparation on analytical results: drug analysis [GC/MS] on hair snippets versus hair powder using various extraction methods. *Forensic Sci Int*. 1997;84(1-3):271-9.
144. Suraj Dhungana MM, Michale S. Allen. Boost Drug Discovery Efficiency- Switching from Plasma to Dried Blood Spots. *TandemLabs2012*.
145. Mommers J, Mengerink Y, Ritzen E, Weusten J, van der Heijden J, van der Wal S. Quantitative analysis of morphine in dried blood spots by using morphine-d3 pre-impregnated dried blood spot cards. *Anal Chim Acta*. 2013;774:26-32.

146. Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie. Anhang B zur Richtlinie der GFTCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen Anforderungen an die Validierung von Analysemethoden GFTCh2009.
147. Kaab S, Hinterseer M, Nabauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome--a case-control pilot study using i.v. sotalol. *European heart journal*. 2003;24(7):649-57.
148. Strauss DG, Vicente J, Johannesen L, Blinova K, Mason JW, Weeke P, et al. Common Genetic Variant Risk Score Is Associated With Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes Risk: A Pilot Study. *Circulation*. 2017;135(14):1300-10.
149. A LL, Berecz R, de la Rubia A, Dorado P. QTc interval lengthening is related to CYP2D6 hydroxylation capacity and plasma concentration of thioridazine in patients. *Journal of psychopharmacology*. 2002;16(4):361-4.
150. Unterecker S, Warrings B, Deckert J, Pfuhlmann B. Correlation of QTc interval prolongation and serum level of citalopram after intoxication--a case report. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(1):30-4.
151. Tay JK, Tan CH, Chong SA, Tan EC. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2007;31(6):1297-302.
152. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, Rijnbeek PR, Stricker BH. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Saf*. 2015;38(10):855-67.
153. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JR, Caverzasi E, et al. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry*. 2005;4(1):1.
154. Titier K, Canal M, Deridet E, Abouelfath A, Gromb S, Molimard M, et al. Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;199(1):52-60.
155. Saracino MA, Lazzara G, Prugnoli B, Raggi MA. Rapid assays of clozapine and its metabolites in dried blood spots by liquid chromatography and microextraction by packed sorbent procedure. *J Chromatogr A*. 2011;1218(16):2153-9.
156. Elsenhans I. Normalwerte in der Labordiagnostik. In: Hahn, editor. *Checkliste Innere Medizin*. 7. Auflage 2013 Thieme Verlag; 2006. p. 848.
157. Arking DE, Khera A, Xing C, Kao WHL, Post W, Boerwinkle E, et al. Multiple Independent Genetic Factors at NOS1AP Modulate the QT Interval in a Multi-Ethnic Population. *Plos One*. 2009;4(1).
158. Tomas M, Napolitano C, De Giuli L, Bloise R, Subirana I, Malovini A, et al. Polymorphisms in the NOS1AP Gene Modulate QT Interval Duration and Risk of Arrhythmias in the Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2745-52.
159. Pfeufer A, Jalilzadeh S, Perz S, Mueller JC, Hinterseer M, Illig T, et al. Common variants in myocardial ion channel genes modify the QT interval in the general population - Results from the KORA study. *Circ Res*. 2005;96(6):693-701.
160. Aberg K, Adkins DE, Liu Y, McClay JL, Bukszar J, Jia P, et al. Genome-wide association study of antipsychotic-induced QTc interval prolongation. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(2):165-72.
161. Dickinson D, Straub RE, Trampush JW, Gao Y, Feng N, Xie B, et al. Differential effects of common variants in SCN2A on general cognitive ability, brain physiology, and messenger RNA expression in schizophrenia cases and control individuals. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):647-56.
162. Drago A, Giegling I, Schafer M, Hartmann AM, Friedl M, Konte B, et al. AKAP13, CACNA1, GRIK4 and GRIA1 genetic variations may be associated with haloperidol efficacy during acute treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(8):887-94.

163. Oshiro C, Thorn CF, Roden DM, Klein TE, Altman RB. KCNH2 pharmacogenomics summary. *Pharmacogenet Genom.* 2010;20(12):775-7.
164. Eijgelsheim M, Newton-Cheh C, Aarnoudse AL, van Noord C, Witteman JC, Hofman A, et al. Genetic variation in NOS1AP is associated with sudden cardiac death: evidence from the Rotterdam Study. *Human molecular genetics.* 2009;18(21):4213-8.
165. Crotti L, Monti MC, Insolia R, Peljto A, Goosen A, Brink PA, et al. NOS1AP Is a Genetic Modifier of the Long-QT Syndrome. *Circulation.* 2009;120(17):1657-63.
166. Karege F, Meary A, Perroud N, Jamain S, Leboyer M, Ballmann E, et al. Genetic overlap between schizophrenia and bipolar disorder: a study with AKT1 gene variants and clinical phenotypes. *Schizophr Res.* 2012;135(1-3):8-14.
167. Volpi S, Heaton C, Mack K, Hamilton JB, Lannan R, Wolfgang CD, et al. Whole genome association study identifies polymorphisms associated with QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia. *Molecular psychiatry.* 2009;14(11):1024-31.
168. Hamshere ML, Walters JT, Smith R, Richards AL, Green E, Grozeva D, et al. Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Molecular psychiatry.* 2013;18(6):708-12.
169. Kaab S, Crawford DC, Sinner MF, Behr ER, Kannankeril PJ, Wilde AAM, et al. A Large Candidate Gene Survey Identifies the KCNE1 D85N Polymorphism as a Possible Modulator of Drug-Induced Torsades de Pointes. *Circ-Cardiovasc Gene.* 2012;5(1):91-9.
170. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014;511(7510):421-+.
171. Huang E, Maciukiewicz M, Zai CC, Tiwari AK, Li J, Potkin SG, et al. Preliminary evidence for association of genome-wide significant DRD2 schizophrenia risk variant with clozapine response. *Pharmacogenomics.* 2016;17(2):103-9.
172. Zhang JP, Robinson DG, Gallego JA, John M, Yu J, Addington J, et al. Association of a Schizophrenia Risk Variant at the DRD2 Locus With Antipsychotic Treatment Response in First-Episode Psychosis. *Schizophr Bull.* 2015;41(6):1248-55.
173. Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, et al. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2013;14(2):114-20.
174. Spellmann I, Rujescu D, Musil R, Mayr A, Giegling I, Genius J, et al. Homer-1 polymorphisms are associated with psychopathology and response to treatment in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2011;45(2):234-41.
175. Strauss J, McGregor S, Freeman N, Tiwari A, George CJ, Kovacs M, et al. Association study of early-immediate genes in childhood-onset mood disorders and suicide attempt. *Psychiatry Res.* 2012;197(1-2):49-54.
176. Weeke P, Mosley JD, Hanna D, Delaney JT, Shaffer C, Wells QS, et al. Exome Sequencing Implicates an Increased Burden of Rare Potassium Channel Variants in the Risk of Drug-Induced Long QT Interval Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1430-7.
177. Sinner MF, Pfeufer A, Akyol M, Beckmann BM, Hinterseer M, Wacker A, et al. The non-synonymous coding IKr-channel variant KCNH2-K897T is associated with atrial fibrillation: results from a systematic candidate gene-based analysis of KCNH2 (HERG). *European heart journal.* 2008;29(7):907-14.
178. Apud JA, Zhang F, Decot H, Bigos KL, Weinberger DR. Genetic variation in KCNH2 associated with expression in the brain of a unique hERG isoform modulates treatment response in patients with schizophrenia. *The American journal of psychiatry.* 2012;169(7):725-34.
179. Huffaker SJ, Chen J, Nicodemus KK, Sambataro F, Yang F, Mattay V, et al. A primate-specific, brain isoform of KCNH2 affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia. *Nature medicine.* 2009;15(5):509-18.

180. Weber H, Klamer D, Freudenberg F, Kittel-Schneider S, Rivero O, Scholz CJ, et al. The genetic contribution of the NO system at the glutamatergic post-synapse to schizophrenia: further evidence and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(1):65-85.
181. Lu J, Hu C, Hu W, Zhang R, Wang C, Qin W, et al. A common variant of NOS1AP is associated with QT interval duration in a Chinese population with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(9):1074-9.
182. Cheah SY, Lawford BR, Young RM, Morris CP, Voisey J. Association of NOS1AP variants and depression phenotypes in schizophrenia. *J Affect Disord*. 2015;188:263-9.
183. Eijgelsheim M, Aarnoudse ALHJ, Rivadeneira F, Kors JA, Witteman JCM, Hofman A, et al. Identification of a common variant at the NOS1AP locus strongly associated to QT-interval duration. *Hum Mol Genet*. 2009;18(2):347-57.
184. Wratten NS, Memoli H, Huang Y, Dulencin AM, Matteson PG, Cornacchia MA, et al. Identification of a Schizophrenia-Associated Functional Noncoding Variant in NOS1AP. *Am J Psychiat*. 2009;166(4):434-41.
185. Bush WS, Crawford DC, Alexander C, George AL, Jr., Roden DM, Ritchie MD. Genetic variation in the rhythmome: ethnic variation and haplotype structure in candidate genes for arrhythmias. *Pharmacogenomics*. 2009;10(6):1043-53.
186. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7.
187. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.
188. Chuang LY, Cheng YH, Yang CH. Specific primer design for the polymerase chain reaction. *Biotechnol Lett*. 2013;35(10):1541-9.
189. Dieffenbach CW, Lowe TM, Dveksler GS. General concepts for PCR primer design. *PCR Methods Appl*. 1993;3(3):S30-7.
190. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonak J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med*. 2006;27(2-3):95-125.
191. He C, Holme J, Anthony J. SNP genotyping: the KASP assay. *Methods Mol Biol*. 2014;1145:75-86.
192. Korbie DJ, Mattick JS. Touchdown PCR for increased specificity and sensitivity in PCR amplification. *Nat Protoc*. 2008;3(9):1452-6.
193. Gabriel S, Ziaugra L, Tabbaa D. SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform. *Curr Protoc Hum Genet*. 2009;Chapter 2:Unit 2 12.
194. RiLiBÄk. Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“ – Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl International*. 2014;111(38):A-1583.
195. Li W, Tse FL. Dried blood spot sampling in combination with LC-MS/MS for quantitative analysis of small molecules. *Biomed Chromatogr*. 2010;24(1):49-65.
196. G. H. Innere Medizin. , Köln 2015: Selbstverlag G. Herold Köln; 2015.
197. Mei JV, Alexander JR, Adam BW, Hannon WH. Use of filter paper for the collection and analysis of human whole blood specimens. *J Nutr*. 2001;131(5):1631S-6S.
198. Servoprax. <https://www.servoprax.de/shop/unser-angebot/medical-products/laborbedarf/blutentnahme/servoprax-end-to-end-kapillarpipetten-standardgroessen#tabs> Accessed 17 Aug 2017 [
199. Sachse J, Koller J, Hartter S, Hiemke C. Automated analysis of quetiapine and other antipsychotic drugs in human blood by high performance-liquid chromatography with column-switching and spectrophotometric detection. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2006;830(2):342-8.

200. Macherey-Nagel. <http://www.mn-net.com/tabid/6121/default.aspx> Accessed 18 Aug 2017 [Available from: <http://www.mn-net.com/tabid/6121/default.aspx>].
201. Patteet L, Maudens KE, Stove CP, Lambert WE, Morrens M, Sabbe B, et al. The use of dried blood spots for quantification of 15 antipsychotics and 7 metabolites with ultra-high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2015;7(6):502-11.
202. Fisher DS, Partridge SJ, Handley SA, Couchman L, Morgan PE, Flanagan RJ. LC-MS/MS of some atypical antipsychotics in human plasma, serum, oral fluid and haemolysed whole blood. *Forensic Sci Int.* 2013;229(1-3):145-50.
203. Stove CP, Ingels AS, De Kesel PM, Lambert WE. Dried blood spots in toxicology: from the cradle to the grave? *Crit Rev Toxicol.* 2012;42(3):230-43.
204. C. B. Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung. Springer: Springer; 2006.
205. Tukey JW. Comparing individual means in the analysis of variance. *Biometrics.* 1949;5(2):99-114.
206. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):535-40.
207. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol.* 2007;40(3):228-34.
208. Rabkin SW. Aging effects on QT interval: Implications for cardiac safety of antipsychotic drugs. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(1):20-5.
209. Brüggemann B EH, Ziegenbein M. Polypharmazie in einer psychiatrischen Institutsambulanz. *Psychopharmakotherapie.* 2008;15(2):75-80.
210. Hefner G, Stieffenhofer V, Gabriel S, Palmer G, Muller KM, Roschke J, et al. Side effects related to potentially inappropriate medications in elderly psychiatric patients under everyday pharmacotherapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):165-72.
211. Hefner G, Laib AK, Sigurdsson H, Hohner M, Hiemke C. The value of drug and metabolite concentration in blood as a biomarker of psychopharmacological therapy. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(5):494-508.
212. Park J, Noh K, Lee HW, Lim MS, Seong SJ, Seo JJ, et al. Pharmacometabolomic approach to predict QT prolongation in guinea pigs. *Plos One.* 2013;8(4):e60556.
213. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott).* 2016;149(3):139-52.
214. Hasan A, Wobrock T, Gaebel W, Janssen B, Zielasek J, Falkai P, et al. [National and international schizophrenia guidelines. Update 2013 regarding recommendations about antipsychotic pharmacotherapy]. *Nervenarzt.* 2013;84(11):1359-60, 62-4, 66-8.
215. Wulff H, Castle NA, Pardo LA. Voltage-gated potassium channels as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(12):982-1001.
216. Darpo B, Garnett C, Benson CT, Keirns J, Leishman D, Malik M, et al. Cardiac Safety Research Consortium: can the thorough QT/QTc study be replaced by early QT assessment in routine clinical pharmacology studies? Scientific update and a research proposal for a path forward. *Am Heart J.* 2014;168(3):262-72.
217. Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res.* 2003;58(1):32-45.
218. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *The American journal of psychiatry.* 2001;158(11):1774-82.

219. Muzyk AJ, Rivelli SK, Gagliardi JP, Revollo JY, Jiang W. A retrospective study exploring the effects of intramuscular aripiprazole on QTc change in agitated medically ill patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2011;31(4):532-4.
220. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(1):62-9.
221. Unterecker S, Riederer P, Proft F, Maloney J, Deckert J, Pfuhlmann B. Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(8):1237-46.
222. Dube KM, DeGrado J, Hohlfelder B, Szumita PM. Evaluation of the Effects of Quetiapine on QTc Prolongation in Critically Ill Patients. *J Pharm Pract*. 2017;897190017711875.
223. Suessbrich H, Schonherr R, Heinemann SH, Attali B, Lang F, Busch AE. The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol*. 1997;120(5):968-74.
224. Scharfetter J, Fischer P. [QTc prolongation induced by intravenous sedation with Haloperidol, Prothipendyl and Lorazepam]. *Neuropsychiatr*. 2014;28(1):1-5.
225. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H. Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic Review. *Can J Psychiatry*. 2015;60(5):215-22.
226. Martial LC, Aarnoutse RE, Mulder M, Schellekens A, Bruggemann RJ, Burger DM, et al. Dried Blood Spot sampling in psychiatry: Perspectives for improving therapeutic drug monitoring. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(3):205-16.
227. Astra-Zeneca. Quetiapine-Fumarate: Environmental Risk Assessment Data Accessed 22 Aug 2017 [Available from: Environmental Risk Assessment Data.
228. HSDB. HSDB: Clozapine, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+5786-21-0> Accessed 22 Aug 2017 [Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+5786-21-0>.
229. Remmerie B, De Meulder M, Ariyawansa J, Savitz A. Comparison of Capillary and Venous Plasma Drug Concentrations After Repeated Administration of Risperidone, Paliperidone, Quetiapine, Olanzapine, or Aripiprazole. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(6):538-47.
230. Remmerie B, De Meulder M, Weiner S, Savitz A. Comparison of Capillary and Venous Drug Concentrations After Administration of a Single Dose of Risperidone, Paliperidone, Quetiapine, Olanzapine, or Aripiprazole. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(6):528-37.
231. Goossen RB, Freeman DJ, Satchell AM, Urquhart BL. Monitoring clozapine: are fingerprick blood and plasma clozapine levels equivalent to arm venipuncture blood and plasma levels? *Ther Drug Monit*. 2003;25(4):469-72.
232. Heller S, Hiemke C, Stroba G, Rieger-Gies A, Daum-Kreysch E, Sachse J, et al. Assessment of storage and transport stability of new antidepressant and antipsychotic drugs for a nationwide TDM service. *Ther Drug Monit*. 2004;26(4):459-61.
233. Temesi D, Swales J, Keene W, Dick S. The stability of amitriptyline N-oxide and clozapine N-oxide on treated and untreated dry blood spot cards. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;76:164-8.
234. Alphs LD, Anand R. Clozapine: the commitment to patient safety. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 12:39-42.
235. Sultan RS, Olfson M, Correll CU, Duncan EJ. Evaluating the Effect of the Changes in FDA Guidelines for Clozapine Monitoring. *J Clin Psychiatry*. 2017.
236. Nielsen J, Thode D, Stenager E, Andersen KO, Sondrup U, Hansen TN, et al. Hematological clozapine monitoring with a point-of-care device: a randomized cross-over trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(6):401-5.
237. Bogers JP, Bui H, Herruer M, Cohen D. Capillary compared to venous blood sampling in clozapine treatment: patients and healthcare practitioners experiences with a point-of-care device. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(3):319-24.

238. Handley SA, Bowskill SV, Patel MX, Flanagan RJ. Plasma quetiapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2000-2011. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013;3(3):129-37.
239. Mei JV, Zobel SD, Hall EM, De Jesus VR, Adam BW, Hannon WH. Performance properties of filter paper devices for whole blood collection. *Bioanalysis.* 2010;2(8):1397-403.
240. GE Healthcare. Whatman 903 DMPK Cards Accessed 18 Aug 2017 [Available from: http://www.gelifesciences.com/webapp/wcs/stores/servlet/catalog/en/GELifeSciences-uk/products/AlternativeProductStructure_21577/].
241. Deglon J, Leuthold LA, Thomas A. Potential missing steps for a wide use of dried matrix spots in biomedical analysis. *Bioanalysis.* 2015.

J Erklärungen an Eides statt

Erklärungen an Eides statt



Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die Dissertation mit dem Titel

„Risikostratifizierung kardialer Nebenwirkungen in der
Psychopharmakotherapie & Entwicklung und Validierung
der Dried-Blood-Spot-Analytik für Clozapin und Quetiapin
.....“

selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen
Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher oder in
anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer den mit dem Zulassungsgesuch urkundlich vorgelegten
Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben
versucht.

Würzburg, den _____

Originalunterschrift
(Vor- und Zuname)

Erklärungen an Eides statt



Matthias Markus Hohner

.....
Vor- und Zuname (Druckschrift)

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich in meiner Doktorarbeit mit dem Titel

„Risikostratifizierung kardialer Nebenwirkungen in der
.....
Psychopharmakotherapie &
.....
Entwicklung und Validierung der Dried-Blood-Spot-Analytik für
.....
Clozapin und Quetiapin“

bei allen Abbildungen und Texten, bei denen die Verwertungsrechte (Copyright) nicht bei mir liegen, diese von den Rechteinhabern eingeholt und die Textstellen bzw. Abbildungen entsprechend den rechtlichen Vorgaben gekennzeichnet habe.

Bei Abbildungen, die dem Internet entnommen wurden, habe ich den entsprechenden Hypertextlink angegeben.

Würzburg, den _____

Originalunterschrift
(Vor- und Zuname)