

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Deckert



**Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration  
serotonerger Antidepressiva und der Blutgerinnung**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Franziska Simoneit  
aus Hannover

Würzburg, Januar 2019



**Referent:** Priv.-Doz. Dr. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker

**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiss

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 11. September 2019**

**Die Promovendin ist Zahnärztin**



**Meiner Familie**



# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Depressionen.....	2
1.1.1	Definition und Epidemiologie.....	2
1.1.2	Überblick über das serotonerge System.....	3
1.1.3	Veränderungen des serotonergen Systems bei Depressionen .....	4
1.1.4	Depressionen und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	5
1.2	Thrombozyten.....	6
1.2.1	Thrombozyten und serotonerge Neuronen – ein vergleichbarer Serotoninmetabolismus .....	6
1.2.2	Rolle von Serotonin in der Hämostase.....	6
1.2.3	Modifikation von Thrombozyten unter Depressionen .....	8
1.3	Antidepressiva .....	9
1.3.1	Wirkungsweise.....	9
1.3.2	Antidepressiva und ihre Wirkung auf Thrombozyten.....	10
1.3.3	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) .....	11
1.3.4	Trizyklische Antidepressiva (TZA) .....	13
1.3.5	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA).....	14
1.3.6	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) ....	15
1.4	Einfluss von Depression und Antidepressiva auf Gerinnungsparameter .....	16
1.4.1	Anzahl der Thrombozyten (PLC).....	16
1.4.2	Mittleres Plättchenvolumen (MPV) .....	17
1.4.3	Quick-Test und International Normalized Ratio (INR) .....	18
1.4.4	Partielle Thromboplastinzeit (PTT) .....	19
1.5	Serumkonzentration und Dosis.....	19
1.5.1	Bestimmung der Serumkonzentration: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM).....	20
1.6	Fragestellung und Zielsetzung.....	21
<b>2</b>	<b>Patienten und Methodik.....</b>	<b>22</b>
2.1	Datenerhebung.....	22
2.1.1	Therapeutisches Drug Monitoring .....	22

# INHALTSVERZEICHNIS

---

2.1.2 Selektion des Patientenkollektivs.....	23
2.2 Datenverarbeitung.....	25
2.2.1 Einteilung in Untersuchungsgruppen.....	25
2.3 Statistische Auswertung.....	27
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
3.1 SSRI - Es-Citalopram .....	28
3.1.1 Interindividuelle Analyse .....	28
3.1.2 Intraindividuelle Analyse .....	29
3.2 Trizyklische Antidepressiva .....	30
3.2.1 Amitriptylin.....	30
3.2.1.1 Interindividuelle Analyse .....	30
3.2.1.2 Intraindividuelle Analyse .....	32
3.2.2 Doxepin .....	33
3.2.2.1 Interindividuelle Analyse .....	33
3.2.2.2 Intraindividuelle Analyse .....	34
3.3 NaSSA - Mirtazapin .....	35
3.3.1 Interindividuelle Analyse .....	35
3.3.2 Intraindividuelle Analyse .....	36
3.4 SNRI - Venlafaxin .....	37
3.4.1 Interindividuelle Analyse .....	37
3.4.2 Intraindividuelle Analyse .....	38
3.5 Dosis und Serumkonzentration.....	39
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>41</b>
4.1 Methodik und Patientenkollektiv.....	41
4.2 Ergebnisse.....	45



# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>weiterführende Tabellen und Abbildungen .....</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>

**Danksagung**

**Lebenslauf**

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

<b>Abbildung 1</b>	Verordnungsvolumen von Antidepressiva 2005 bis 2017 in definierten Tagesdosen .....	2
<b>Abbildung 2</b>	Übersicht über den Serotoninmetabolismus in Thrombozyten.....	7
<b>Abbildung 3</b>	Übersicht über die im zweiten Selektionsschritt ausgeschlossenen Serumspiegel sowie dem vorläufigen Untersuchungskollektiv .....	24
<b>Abbildung 4</b>	Grafische Darstellung der Metabolitenkonzentration (Nortriptylin) von Amitriptylin in Relation zur partiellen Thromboplastinzeit in Form eines Streudiagramms .....	32
<b>Abbildung 5</b>	Metabolitenkonzentration (Nortriptylin) von Amitriptylin in Relation zur partiellen Thromboplastinzeit ohne Extremwert .....	57
<b>Abbildung 6</b>	grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Anzahl der Thrombozyten und ihrem mittleren Plättchenvolumen .....	58
<b>Abbildung 7</b>	Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Serumkonzentration sowie der Tagesdosis der untersuchten Antidepressiva.....	59
<b>Abbildung 8</b>	Boxplot Diagramm zur Verteilung der Thrombozytenanzahl im Rahmen der interindividuellen Untersuchung .....	60
<b>Abbildung 9</b>	Boxplot Diagramm zur Verteilung der partiellen Thromboplastinzeit im Rahmen der interindividuellen Untersuchung .....	60
<b>Abbildung 10</b>	Boxplot Diagramm zur Verteilung des mittleren Plättchenvolumens im Rahmen der interindividuellen Untersuchung .....	61
<b>Abbildung 11</b>	Boxplot Diagramm zur Verteilung des Quick-Wertes im Rahmen der interindividuellen Untersuchung.....	61

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

- Abbildung 12** Boxplot Diagramm zur Verteilung des INR-Wertes im Rahmen der interindividuellen Untersuchung..... 62
- Abbildung 13** Boxplot Diagramm zur Verteilung der Thrombozytenanzahl unter niedrigen sowie hohen Amitriptylin-Konzentrationen im Rahmen der intraindividuellen Untersuchung..... 62

# TABELLENVERZEICHNIS

---

<b>Tabelle 1</b>	Übersicht über die auf Grund der Komedikation ausgeschlossenen Serumkonzentrationen.....	24
<b>Tabelle 2</b>	vorläufige Verteilung der Spiegelmessungen auf die Antidepressiva vor Aufteilung auf die Untersuchungsgruppen .....	25
<b>Tabelle 3</b>	Übersicht über die in die statistischen Untersuchungen einfließende Anzahl der Konzentrationsbestimmungen je Antidepressivum nach Aufteilung in die Untersuchungsgruppen .....	26
<b>Tabelle 4</b>	Deskriptive Statistik der Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen von Es-Citalopram.....	29
<b>Tabelle 5</b>	Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen von Es-Citalopram .....	29
<b>Tabelle 6</b>	Deskriptive Statistik der Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen von Amitriptylin .....	30
<b>Tabelle 7</b>	Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und den Serumkonzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin.....	31
<b>Tabelle 8</b>	Thrombozytenanzahl bei niedriger sowie hoher Amitriptylin- und Nortriptylin-Konzentration (intraindividuelle Analyse) .....	33
<b>Tabelle 9</b>	Deskriptive Statistik der Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen unter Doxepin .....	33
<b>Tabelle 10</b>	Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und den Serumkonzentrationen von Doxepin und Nordoxepin.....	34
<b>Tabelle 11</b>	Thrombozytenanzahl bei niedriger sowie hoher Doxepin- und Nordoxepin-Konzentration.....	34

## TABELLENVERZEICHNIS

---

<b>Tabelle 12</b>	Deskriptive Statistik der Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen unter Mirtazapin .....	35
<b>Tabelle 13</b>	Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und den Serumkonzentrationen von Mirtazapin .....	36
<b>Tabelle 14</b>	Thrombozytenanzahl sowie MPV bei niedriger sowie hoher Mirtazapin - Konzentration (intraindividuelle Analyse) .....	37
<b>Tabelle 15</b>	Deskriptive Statistik der Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen unter Venlafaxin .....	37
<b>Tabelle 16</b>	Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und den Serumkonzentrationen von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin .....	38
<b>Tabelle 17</b>	Thrombozytenanzahl sowie MPV bei niedriger sowie hoher Venlafaxin- und O-Desmethylvenlafaxin - Konzentration (intraindividuelle Analyse).....	39
<b>Tabelle 18</b>	Übersicht über den Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis sowie der Konzentration der untersuchten Antidepressiva im Serum .....	40
<b>Tabelle 19</b>	Detaillierte Übersicht ausgeschlossener Komedikation aus den antidepressiven Monotherapien.....	55
<b>Tabelle 20</b>	Detaillierte Übersicht über die Verteilung der Gerinnungsparameter der ausgeschlossenen Antidepressiva Citalopram, Clomipramin, Nortriptylin und Sertratlin .....	56
<b>Tabelle 21</b>	Deskriptive Statistik der Korrelationsanalyse zwischen der Anzahl der Thrombozyten sowie dem mittleren Plättchenvolumen.....	58

## TABELLENVERZEICHNIS

---

<b>Tabelle 22</b>	Korrelation zwischen der Serumkonzentration und der Tagesdosis der untersuchten Antidepressiva .....	63
<b>Tabelle 23</b>	Übersicht über die Dissoziationskonstanten ( $K_D$ ) der Antidepressiva für Serotonintransporter .....	64

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

<b>ABKÜRZUNG</b>	<b>ERKLÄRUNG</b>
<b>5-HT</b>	5-Hydroxytryptamin
<b>5-HT-Rezeptor</b>	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor
<b>5-HTT</b>	5-Hydroxytryptamintransporter
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>DDD</b>	defined daily dose
<b>GKV</b>	Gesetzliche Krankenversicherungen
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>MPV</b>	Mittleres Plättchen Volumen
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NSAR</b>	nichtsteroidale Entzündungshemmer/Antirheumatika
<b>PLC</b>	Anzahl der Thrombozyten
<b>PTT</b>	Partielle Thromboplastinzeit
<b>R</b>	range (Spannweite)
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SERT</b>	Serotonintransporter $\hat{=}$ 5-Hydroxytryptamintransporter
<b>SSRI</b>	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
<b>TDM</b>	Therapeutisches Drug Monitoring
<b>TZA</b>	Trizyklische Antidepressiva





# 1 Einleitung

In den letzten zehn Jahren ist die Anzahl der verabreichten Antidepressiva stark gestiegen (Abbildung 1). 2017 belegte die Gruppe der Psychopharmaka, zu denen auch Antidepressiva zählen, Platz vier der verordnungstärksten Arzneimittel in Deutschland. Wurden 2005 noch 717 Millionen definierte Tagesdosen (DDD) verabreicht, hat sich die Anzahl der Tagesdosen 2017 mehr als verdoppelt (1491 Mio. DDD, Schwabe und Paffrath 2018). Seit 2012 ist eine leichte Stagnation zu beobachten. Vor allem Antidepressiva aus der Klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erfuhren in der letzten Dekade einen starken Zuwachs um fast 80% (Schwabe und Paffrath 2018; Nielsen und Gotzsche 2011). 2017 belief sich ihr Verordnungsvolumen auf 677 Millionen definierte Tagesdosen (Abbildung 1). Laut dem aktuellen Arzneimittelverordnungsreport nimmt den größten Anteil davon Citalopram mit 275 Millionen definierten Tagesdosen ein. Trizyklische Antidepressiva zeigen hingegen ein rückläufiges Verordnungsmuster (Schwabe und Paffrath 2018). Für selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, im Speziellen für Venlafaxin, konnte in den letzten Jahren ebenfalls ein starker Anstieg verzeichnet werden (Schwabe und Paffrath 2018). Die kontinuierliche Zunahme der Gesamtverordnungen lässt sich neben einem Anstieg der psychischen Neuerkrankungen bei gleichzeitigem verstärktem Bewusstsein für depressive Erkrankungen auch auf eine Erweiterung des Indikationsspektrums von Antidepressiva (z.B. Angst-, Zwangsstörungen, Schmerzbehandlung) sowie Behandlungen mit erhöhter Dosierung zurückführen (Schwabe und Paffrath 2018; Strubel et al. 2010; Wittchen et al. 2010; Kessler et al. 2005). Neben dem Anstieg der Verordnungszahlen berichten zahlreiche Studien über vermehrte Blutungstendenzen nach der Einnahme von Antidepressiva (de Abajo et al. 2006; Kurdyak et al. 2005). Besonders selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer stehen dabei im Fokus (Siddiqui et al. 2011; Andrade et al. 2010; Meijer et al. 2004; Dalton et al. 2003).

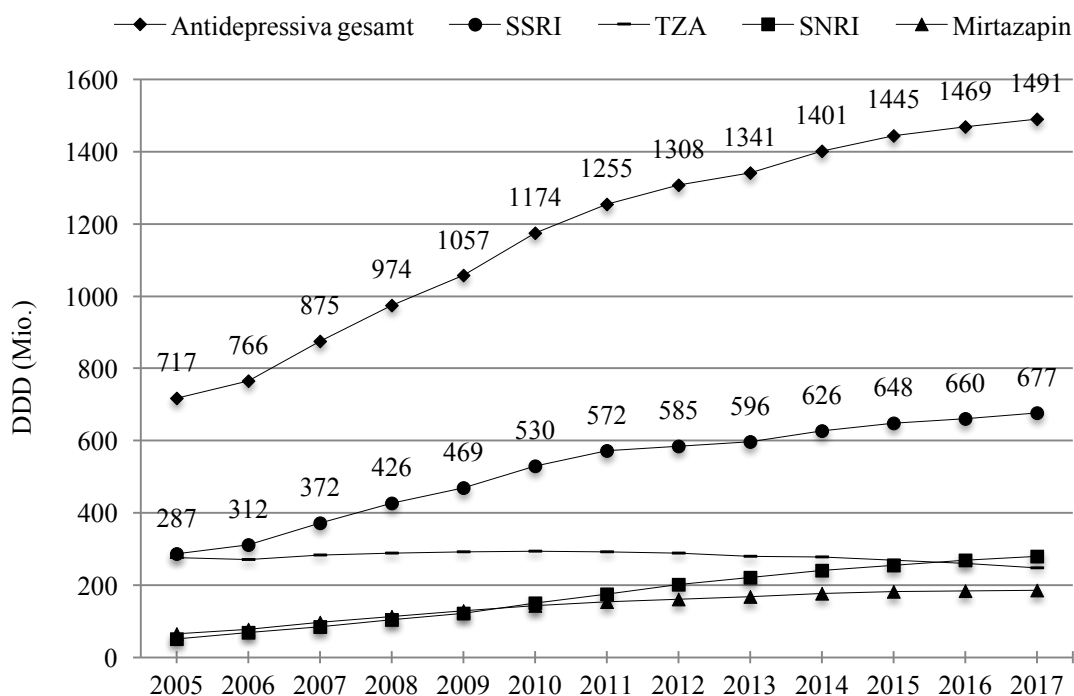


Abbildung 1 Verordnungsvolumen von Antidepressiva 2005 bis 2017 in definierten Tagesdosen (DDD) (in Anlehnung an den Arzneimittelverordnungs-Report 2018 der gesetzlichen Krankenversicherung: Schwabe, Paffrath, Ludwig, Klauber)

## 1.1 Depressionen

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen und werden gemäß der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-10) den affektiven Störungen (Kapitel V der ICD-10) zugeordnet (Ferrari et al. 2013). Sie äußern sich durch Niedergeschlagenheit, Antriebslosigkeit, Beeinträchtigung von Appetit und Gewicht sowie Schlaf- und Konzentrationsstörungen (Graubner 2014; Wittchen et al. 2010). Die Genese von Depressionen ist multifaktoriell bedingt. Dysbalancen im Bereich der Neurotransmitter, vor allem dem serotonergen, noradrenergen und dopaminergen System, sowie veränderte Aktivitäten von Rezeptoren im synaptischen Spalt werden mitverantwortlich gemacht (Pasquini et al. 2014). Sie können durch genetische Prädisposition (ca. 33%) oder exogene Faktoren wie Stress hervorgerufen werden (Fava und Kendler 2000).

Beeinträchtigungen des Immunsystems sowie des neuroendokrinen Systems können ebenfalls Einfluss haben (Hepgul et al. 2013). In den letzten Jahren ist die Anzahl depressiver Erkrankungen stark gestiegen (Schwabe und Paffrath 2018; Mathers und Loncar 2006; Wittchen et al. 1999). Auch die Kosten für die Behandlung von Depressionen haben sich in Deutschland nach Angaben des statistischen Bundesamts in den letzten zehn Jahren auf etwa zehn Milliarden verdoppelt (Statistisches Bundesamt). Die Lebenszeitprävalenz für das Auftreten depressiver Episoden liegt in Deutschland bei etwa 15% (Schwabe und Paffrath 2018; Andrade et al. 2003). Weltweit variiert sie zwischen 3% in Japan und 17% in den USA (Schwabe und Paffrath 2018; Busch et al. 2013; Frieling et al. 2007; Andrade et al. 2003; Fava und Kendler 2000). In Bezug auf schwere Formen (Major Depressionen) sind Frauen weitaus häufiger betroffen als Männer (Maske et al. 2016; Wittchen et al. 2011; Angst et al. 2002; Piccinelli und Wilkinson 2000). Sie leiden mehr als doppelt so häufig an depressiven Episoden (Maske et al. 2016; Wiegand et al. 2016; Jacobi et al. 2014). Mit zunehmendem Alter nimmt der Geschlechterunterschied weiter zu und ist zwischen 40-65 Jahren am stärksten ausgeprägt (Wittchen et al. 2010).

### **1.1.2 Überblick über das serotonerge System**

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein monoaminer Neurotransmitter, der aus der essenziellen Aminosäure Tryptophan synthetisiert wird. Als peripherer Transmitter hat es über den 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und führt bei Gefäßverletzungen zur Vasokonstriktion (Sghendo und Mifsud 2012; Cohen et al. 1996). Zentral wirkt Serotonin auf das affektive und kognitive Verhalten, die Schmerzwahrnehmung, den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Körpertemperatur sowie das Ess- und Sexualverhalten (Ressler und Nemeroff 2000; McNicol und Israels 1999; Lucki 1998). Veränderungen des serotonergen Systems spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung depressiver Erkrankungen (Ziegelstein et al. 2009).

Die Serotonintransmission wird durch sieben prä- und postsynaptische Rezeptorklassen (5-HT<sub>1</sub> - 5-HT<sub>7</sub>) vermittelt, von denen verschiedene Subtypen existieren (Stratz et al. 2008; Nilsson et al. 1999). Die Wiederaufnahme von Serotonin in Nervenzellen erfolgt

über den Serotonintransporter (5-HTT, SERT), der ein wichtiges Angriffsziel bei der Wirkung zahlreicher Antidepressiva darstellt.

### **1.1.3 Veränderungen des serotonergen Systems bei Depressionen**

Post mortem Untersuchungen von van Praag (1982) zeigten eine signifikante Reduktion der Serotoninkonzentration im Gehirn depressiver Patienten. Eine Konzentrationsabnahme des Neurotransmitters kann durch Modifikationen des Tryptophanspiegels im Blutplasma hervorgerufen werden, wodurch es zu einer verminderten Synthese kommen kann (Dhaenen 2001). Ogawa et al. (2014) untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse die Tryptophankonzentration von Patienten mit Major Depressionen, die keine psychotropen Arzneimittel einnahmen. Bei einem Großteil der Patienten war die Konzentration von Tryptophan im Blutplasma signifikant reduziert im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (Maes und Rief 2012; Xu et al. 2012; Quintana 1992; Coppen et al. 1973). Weitere Quellen berichten von einer erhöhten Serotoninneurotransmission im Gehirn depressiver Patienten ohne antidepressive medikamentöse Therapie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Andrews et al. 2015; Barton et al. 2008). Malison et al. (1998) und Owens und Nemeroff (1994) wiesen zudem eine signifikant reduzierte Anzahl an Bindungsstellen an Serotonintransportern im Gehirn depressiver Patienten ohne medikamentöse Therapie nach. Neben Serotonintransportern können ebenfalls Serotoninrezeptoren in Bezug auf Anzahl, Affinität oder Bindungsstärke modifiziert sein und serotonerge Dysbalancen hervorrufen (Ressler und Nemeroff 2000; Eison und Mullins 1996). Mann et al. (1986) führten post mortem Untersuchungen an depressiven Suizidopfern durch und stellten im Vergleich zu nicht depressiven, an einem natürlichen Tod Verstorbenen, eine erhöhte Dichte an postsynaptischen 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren im frontalen Cortex fest. Die Forschungsgruppe vermutete dabei einen potentiellen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der postsynaptischen 5-HT<sub>2A</sub>-Dichte und der reduzierten serotonergen Aktivität an der präsynaptischen Membran, hervorgerufen durch verminderte Serotoninkonzentrationen. Yates et al. (1990) und Biegon et al. (1987) wiesen ebenfalls bei nicht medikamentös behandelten Depressiven eine signifikant erhöhte Anzahl an 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren nach. Anders als bei Mann et al.

(1986) unterschied sich bei Yates et al. (1990) im Vergleich zu medikamentös behandelten Patienten die Dichte der Rezeptoren gegenüber den Gesunden kaum.

### **1.1.4 Depressionen und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Zahlreiche Studien identifizieren Depressionen als einen potentiellen und unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen (Seligman und Nemeroff 2015; Waloszek et al. 2015; Frasure-Smith und Lesperance 2006; von Känel 2004; Ariyo et al. 2000; Glassman und Shapiro 1998; Barefoot und Schroll 1996; Anda et al. 1993). Carney et al. (2002) zeigten, dass etwa ein Fünftel der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen depressive Symptome aufwies. Weitere Studien sprechen von einer Verdopplung der Mortalität bei gleichzeitigem Vorliegen beider Erkrankungen (Kupfer et al. 2012; Penninx et al. 2001). Wulsin et al. (2009) und Schins et al. (2004) untersuchten die Serotoninkonzentration von depressiven Patienten mit koronaren Herzkrankheiten. Sie stellten eine erhöhte Konzentration des Monoamins sowohl im Blutplasma als auch in Thrombozyten im Vergleich zu einer nicht depressiven jedoch ebenfalls an einer koronaren Herzkrankheit leidenden Kontrollgruppe fest. Vikenes et al. (1999) wiesen auch bei Patienten ohne depressive Symptomatik einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohen Gesamtserotoninkonzentrationen im Blut und Erkrankungen der Koronargefäße nach. Im Gegensatz dazu konnten Sanner et al. (2013) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom keine signifikanten Unterschiede zwischen den Serotoninkonzentrationen der Untersuchungsgruppe mit und ohne depressive Symptomatik beobachten.

## **1.2 Thrombozyten**

### **1.2.1 Thrombozyten und serotonerge Neuronen – ein vergleichbarer Serotoninmetabolismus**

Bereits 1988 konnte die Forschungsgruppe um Da Prada et al. zeigen, dass Thrombozyten und Neuronen in der Speicherung sowie dem Metabolismus von Serotonin Ähnlichkeiten aufweisen. Genauso wie Neuronen verfügen Thrombozyten über Serotonintransporter und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Der Transporter zur Wiederaufnahme des Neurotransmitters wird sowohl in Thrombozyten als auch in Neuronen vom gleichen Gen kodiert und verfügt in beiden Zelltypen über weitestgehend identische genetische und biochemische Eigenschaften (Purselle und Nemeroff 2003; Struder und Weicker 2001; Lesch et al. 1993). Die metabolische Ähnlichkeit beider Zelltypen macht sie daher empfänglich für die Beeinflussung durch serotonerge Antidepressiva (Atar et al. 2006; Serebruany et al. 2001). Thrombozyten werden daher häufig als diagnostisches Mittel sowie als Modell für Untersuchungen von psychiatrischen Erkrankungen herangezogen (Ehrlich und Humpel 2012; Stahl 1977).

### **1.2.2 Rolle von Serotonin in der Hämostase**

Serotonin spielt eine zentrale Rolle in der primären Hämostase. Nach seiner Synthese in den enterochromaffinen Zellen des Intestinums wird der Neurotransmitter in das Blutplasma abgegeben (Walther et al. 2003). 99% des im Blut enthaltenen Serotonins werden über Serotonintransporter (SERT) in die Thrombozyten aufgenommen (McCloskey et al. 2008; Humble et al. 2001; McNicol und Israels 1999; Oyesanmi et al. 1999). Ein Großteil wird hier zusammen mit Calcium, ADP und ATP in  $\delta$ -Granula gespeichert (Holmsen und Weiss 1979). Ein weiterer Anteil des aufgenommenen Serotonins dient im Rahmen der Serotonylierung der Signalweiterleitung innerhalb der Thrombozyten und erhöht die Thrombozytenaktivität (Abbildung 2). Bei Verletzungen von Gefäßwänden kommt es zur Freilegung von Kollagen, an das die Thrombozyten über den von-Willebrand-Faktor binden. Die Hämostase wird eingeleitet. Die Adhäsion führt zur Aktivierung der Blutplättchen mit Freisetzung des in den  $\delta$ -Granula enthaltenen Serotonins (Andrade und Sharma 2016). Der Serotoninanstieg im Blut

bewirkt über die Stimulierung der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren eine verstärkte Exozytose von  $\alpha$ -Granula. Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen sowie der von-Willebrand-Faktor werden ausgeschüttet und fördern die Thrombozytenaggregation (Duerschmied und Bode 2009).

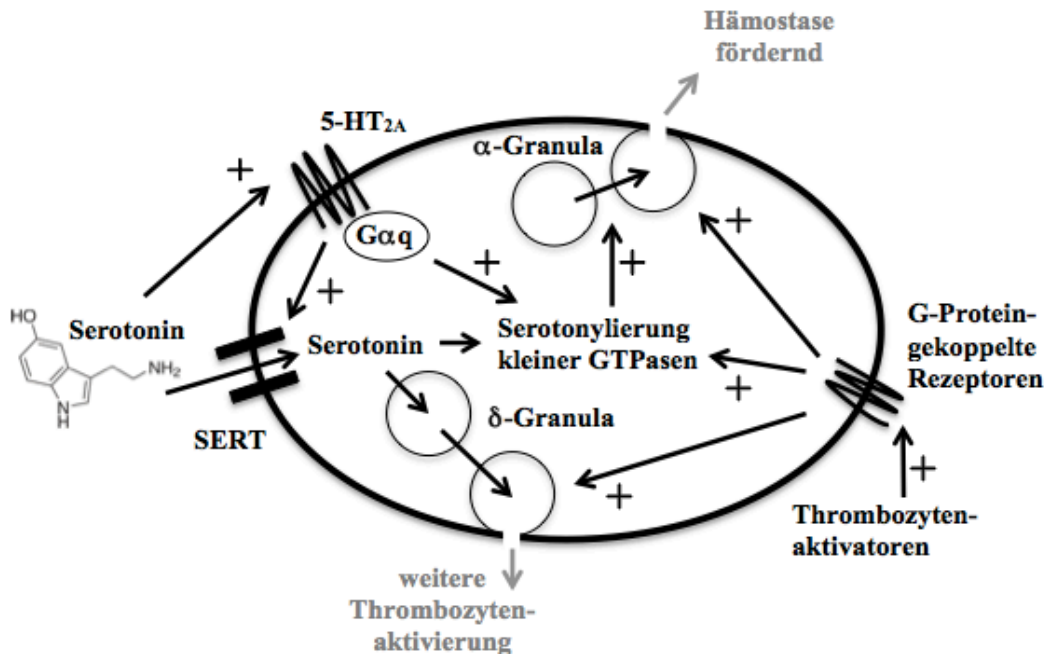


Abbildung 2 Übersicht über den Serotoninmetabolismus in Thrombozyten  
(Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (Duerschmied und Bode 2009))

Schwankungen der Serotoninkonzentration sowie Veränderungen an Serotonintransportern oder -rezeptoren durch depressive Erkrankungen oder serotonerge Antidepressiva können daher Thrombozyten beeinflussen (Ziegelstein et al. 2009). Je nach Stärke der Beeinträchtigung sind pathophysiologische Auswirkungen auf die Blutgerinnung möglich. Zusammenhänge zwischen depressiven Erkrankungen und Modifikationen im serotonergen Metabolismus von Thrombozyten sind bereits belegt (Alvarez et al. 1999).

### 1.2.3 Modifikation von Thrombozyten unter Depressionen

Muck-Seler et al. (2004) und Alvarez et al. (1999) sowie weitere Forschungsgruppen beobachteten eine verminderte Serotoninkonzentration in Thrombozyten depressiver Patienten ohne medikamentöse Therapie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Cleare 1997; Lechin et al. 1996; Quintana 1992; Coppen et al. 1976; Takahashi 1976). Untersuchungen ergaben zudem eine negative Korrelation zwischen der Schwere einer Depression und dem thrombozytären Serotoninspiegel (Gerhard et al. 2002; Verkes et al. 1998; Mann et al. 1992). Laut Studien von Artigas et al. (1985) und Stahl und Meltzer (1978) wird die Serotoninaufnahme in Blutplättchen primär über den Serotonintransporter reguliert. Die intrazelluläre Synthese aus Tryptophan soll dabei nur eine sekundäre Rolle spielen. Unter anderem lässt sich die verringerte Serotoninresorption auf eine reduzierte Anzahl an Bindungsstellen an Serotonintransportern zurückführen (Owens und Nemeroff 1994). Neben Veränderungen an Transportern konnten sowohl an Blutplättchen als auch an Neuronen depressiver Patienten vermehrt 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren nachgewiesen werden (Hrdina et al. 1995; Sheline et al. 1995; Arora und Meltzer 1989; Biegon et al. 1987). Eine gesteigerte 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Dichte sowie ein erhöhter Serotoninspiegel im Blut fördern nach Untersuchungen von de Jonge et al. (2010) die Thrombozytenaktivierung und führen zu prothrombotischen Eigenschaften. Alvarez et al. (1999) hingegen beobachteten weder bei der Anzahl noch bei der Funktion der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren Veränderungen. Galan et al. (2009) untersuchten in vitro die Wirkung von extrazellulär erhöhten Serotoninkonzentrationen auf Thrombozyten und konnten eine vermehrte Thrombinausschüttung mit gesteigerter Fibrinbildung und ausgeprägter Thrombozytenaggregation nachweisen. Zusätzlich war die Gerinnungszeit verkürzt und die Thromben vergrößert (Galan et al. 2009; Shimbo et al. 2002). Die Forschungsgruppe um Kop et al. (2002) berichtet von einem signifikant erhöhten Fibrinogenlevel bei älteren depressiven Patienten verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Morel-Kopp et al. (2009) fanden zudem im Blut depressiver Patienten im Vergleich zu nicht depressiven Patienten eine erhöhte Anzahl zirkulierender Thrombozyten-Leukozyten-Aggregate - ebenfalls ein Hinweis auf prothrombotische Aktivität (Marquardt et al. 2006). Gleichzeitig wurde eine positive Assoziation zwischen der Schwere der Depression, definiert anhand der Montgomery-Åsberg-



Depressions-Skala (MADRS), und dem Ausmaß der Thrombozytenaktivität beobachtet (Morel-Kopp et al. 2009). Nach psychotherapeutischer und medikamentöser Behandlung war eine Normalisierung der Thrombozyteneigenschaften sowie ein Rückgang der depressiven Symptomatik feststellbar. Weitere Studien bestätigen ebenfalls signifikant erhöhte Thrombozytenaktivitäten im Rahmen depressiver Erkrankungen (de Jonge et al. 2010; Ziegelstein et al. 2009; Nemeroff und Musselman 2000; Musselman et al. 1996).

## **1.3 Antidepressiva**

### **1.3.1 Wirkungsweise**

Antidepressiva werden vorwiegend zur Therapie von depressiven Erkrankungen eingesetzt. Weitere Indikationen sind die Behandlung von Schmerzen sowie Angst-, Ess- und Zwangsstörungen (Schwabe und Paffrath 2018). Abhängig von ihrer chemischen Struktur sowie ihrer biochemischen Wirkungsweise wirken Antidepressiva eher stimmungsaufhellend, antriebsstimulierend, anxiolytisch und/oder sedierend. Dabei steht vor allem die Beeinflussung von Neurotransmittern, Transportern und Rezeptoren im Gehirn im Vordergrund (Nationale Versorgungsleitlinie für unipolare Depressionen der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde). Zu den wichtigsten Wirkungsmechanismen zählen die Wiederaufnahmeinhibition von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin, die Beeinflussung von 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren) und Serotonintransportern (SERT) sowie die Inhibition von Monoaminoxidasen und präsynaptischen alpha-2-Rezeptoren (Laux und Dietmaier 2012). Laut einer Studie von Hrdina et al. (1997) korreliert eine reduzierte Serotoninwiederaufnahme durch den Serotonintransporter an den Neuronen mit einer Senkung der Hamilton Depressions-Skala (HAMD-Skala).

### **1.3.2 Antidepressiva und ihre Wirkung auf Thrombozyten**

Untersuchungen berichten im Zusammenhang mit Antidepressiva-Therapien von veränderten Thrombozyteneigenschaften mit potentiell erhöhtem Blutungsrisiko (Andrade und Sharma 2016; Dalton et al. 2006; Meijer et al. 2004; van Walraven et al. 2001). Besonders serotonerge Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin in Thrombozyten und präsynaptischen Neuronen. Biegon et. al wiesen schon 1987 eine reduzierte Dichte sowie Sensitivität der thrombozytären Serotonintransporter (SERT) nach chronischer Einnahme serotonerg wirkender Antidepressiva nach. Ihre inhibitorische Wirkung führt nachweislich zu einer Abnahme der intrazellulären Serotoninkonzentration (Aleksovski et al. 2018; Andrade et al. 2010; Alvarez et al. 1999), die den bereits durch die Depression hervorgerufenen thrombozytären Serotoninmangel weiter begünstigt. Gleichzeitig wurden Anstiege des Serotonins im Blutplasma beobachtet (Aleksovski et al. 2018). Das Reaktionsverhalten der Thrombozyten auf Thrombozytenaktivatoren wie Kollagen zeigte sich in der Untersuchung von Aleksovski et al. (2018) reduziert, was wiederum eine geringere Aggregation mit erhöhter Blutungstendenz zur Folge haben kann (Halperin und Reber 2007). Halperin und Reber (2007) sprechen sogar von einer eindeutigen durch Antidepressiva hervorgerufen Modifikation der primären Hämostase. Dabei sind die beschriebenen antithrombozytären Wirkungen primär auf die Antidepressiva zurückzuführen, die die Serotoninwiederaufnahme in hohem Maße inhibieren (Ataoglu und Canan 2009; de Abajo et al. 2006; Serebruany 2006). Besonders SSRIs werden mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Verbindung gebracht (Verdel et al. 2011; Andersohn et al. 2009; Halperin und Reber 2007; Skop und Brown 1996). Die Aussagen sind jedoch nicht einheitlich. In einer Fall-Kontroll-Studie von Barbui et al. (2009) konnte weder für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer noch für Trizyklika oder andere Antidepressiva wie Mirtazapin und Venlafaxin ein erhöhtes Blutungsrisiko festgestellt werden.

Durch hereditäre Gerinnungsstörungen sowie die regelmäßige Einnahme von Antikoagulantien oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAR) kann vor allem bei Patienten unter SSRI-Therapie das Risiko schwerwiegender, beispielsweise gastrointestinaler Blutungen steigen (Serebruany 2006; Wessinger et al. 2006; Dalton et al. 2003). Vidal et al. (2008) konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Sie

verglichen Patienten unter nichtsteroidalen Entzündungshemmern mit Patienten, die zusätzlich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmern einnahmen. Die kombinierte Therapie führte zu keinem erhöhten Risiko gastrointestinaler Blutungen.

### **1.3.3 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind bewährte Antidepressiva zur Behandlung depressiver Episoden (Serebruany et al. 2003). Durch die selektive Inhibition des Serotonintransporters (SERT) verhindern sie die Wiederaufnahme von Serotonin in die Zelle. In der Folge kommt es extrazellulär, also im synaptischen Spalt, zu einem Konzentrationsanstieg, während sich intrazellulär ein Serotoninmangel einstellt. In zahlreichen Studien werden SSRIs mit einer gesteigerten Blutungsneigung in Verbindung gebracht (de Abajo et al. 2006; Meijer et al. 2004; van Walraven et al. 2001). Dazu zählen gastrointestinale Blutungen, Epistaxis, Petechien sowie Blutungen im Gehirn (Hoirisch-Clapauch et al. 2014; Skop und Brown 1996). Auch leicht erhöhte perioperative Blutungskomplikationen wurden von Auerbach et al. (2013) beobachtet. Dalton et al. (2003) und de Abajo et al. (1999) wiesen eine signifikant gesteigerte gastrointestinale Blutungsgefahr nach. Unter Abajo et al (1999) nahm das Risiko besonders unter Trazodon, Paroxetin und Sertralin zu, wobei Dalton et al. die einzelnen Antidepressiva nicht weiter differenzierten. Jiang et al. (2015) und Anglin et al. (2014) führten Metaanalysen durch und schätzen die Chance (odds ratio) für gastrointestinale Blutungen unter SSRI um den Faktor 1,7 erhöht im Vergleich zu Patienten ohne entsprechende Therapie. Bei Untersuchungen von Opatrny et al. (2008) zeigte sich das Risiko zwar als geringfügig aber dennoch signifikant gesteigert. Vidal et al. (2008) zweifelten den Zusammenhang an. Coupland et al. (2011) konnten für Fluoxetin und Paroxetin vermehrte Blutungstendenzen nachweisen, stellten jedoch unter Es-Citalopram ebenfalls keine Veränderungen fest. Auf Zusammenhänge zwischen intrakraniellen Blutungen und der Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern weist eine aktuelle Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018 hin (Douros et al. 2018). Lange-Asschenfeldt (2013), Hackam und Mrkobrada (2012) und de Abajo et al. (2000), schätzten jedoch das absolute Risiko einer entsprechenden Blutung als minimal ein. Andere Forschungsgruppen um Aarts et al. (2014) Bak et al.

(2002) und Kharofa et al. (2007) konnten gar keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRIs und intrakraniellen Blutungen feststellen. Laut Kharofa et al. (2007) wirkt die zusätzliche Einnahme von Antikoagulantien neben selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ebenfalls nicht risikosteigernd im Hinblick auf die Genese von Hirnblutungen, wobei Scheitz et al. (2017) in diesem Kontext wiederum ein erhöhtes Risiko beobachteten.

Die Ätiologie der erhöhten Blutungstendenzen unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ist bisher nicht abschließend geklärt (Morel-Kopp et al. 2009). Meijer et al. (2004) stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der Serotonintransporter Inhibition, gemessen als Affinität zum Transporter, und der Stärke der abnormalen Blutung fest. Antidepressiva mit einer starken Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibition wie Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin zeigten dabei ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich zu Antidepressiva mit geringer inhibitorischer Wirkung. Andere Untersuchungen beobachteten in diesem Zusammenhang keine Signifikanzen in Abhängigkeit der SERT-Inhibition (Vidal et al. 2008). Die inhibitorische Wirkung auf den Serotonintransporter führt zu einer reduzierten Aufnahme von Serotonin in Neuronen und Thrombozyten (Galan et al. 2009). Da Thrombozyten nicht in der Lage sind Serotonin selber zu synthetisieren, sinkt die Serotoninkonzentration in den thrombozytären  $\delta$ -Granula (Duerschmied und Bode 2009; Maurer-Spurej et al. 2004). Maurer-Spurej et al. (2004) beobachteten zusätzlich mit steigender Dosis eine abnehmende Anzahl der  $\delta$ -Granula. Die Forschungsgruppe um Hergovich et al. (2000) wies nach zweiwöchiger SSRI-Therapie mit Paroxetin eine Reduktion des Serotoningehalts um 83% nach. Weiter berichten Galan et al. (2009) unter dem Einfluss des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Citalopram von einer verminderten serotonergen Wirkung auf die Thrombozytenaktivierung. Der Sensitivitätsrückgang der Thrombozyten auf Serotonin kann auf die verzögerte adaptive Verringerung der 5-HT<sub>2A</sub>-Dichte auf ihrer Oberfläche nach SSRI-Einnahme zurückgeführt werden. Sowohl durch den beschriebenen Serotoninrückgang in den  $\delta$ -Granula als auch durch die verminderte Sensitivität der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren kann es zu einer reduzierten prothrombotischen Aktivität kommen. Eine schwächere Thrombozytenaggregation sowie verminderte Vasokonstriktion mit Verlängerung der Blutungszeit kann die Folge sein (Anglin et al. 2014; Galan et al. 2009; Halperin und

Reber 2007; Leo et al. 2006). Eine erhöhte Gefahr hämorrhagischer Komplikationen besteht vor allem für Patienten höheren Alters, sowie für solche mit Zustand nach gastrointestinalen Blutungen, Lebererkrankungen und zusätzlicher antikoagulativer oder NSAR-Therapie (Andrade et al. 2010; Weinrieb et al. 2003; Po 1999). Nach Studien von Jiang et al. (2015), Anglin et al. (2014) und Siddiqui et al. (2011) ist das Blutungsrisiko durch Kombination von SSRIs, NSARs und thrombozyteninhibierenden Arzneimitteln signifikant erhöht. Bei entsprechender Anamnese sollte daher das Gesamtrisiko abgewägt und gegebenenfalls auf ein alternatives nicht serotonerg wirkendes Antidepressivum ausgewichen werden (Song et al. 2012).

### **1.3.4 Trizyklische Antidepressiva (TZA)**

Die Antidepressiva der trizyklischen Gruppe werden durch ihr chemisches Grundgerüst definiert. Ihr antidepressives Wirkprofil beruht auf der Inhibition der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren sowie der Serotoninwiederaufnahme über den Serotonintransporter SERT. Des Weiteren hemmen sie die Noradrenalinwiederaufnahme, die H<sub>1</sub>-Rezeptoren sowie die Up-Regulierung postsynaptischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren (Roth et al. 2000). Durch ihre Wirkung an H<sub>1</sub>-Rezeptoren entfalten sie ihre anxiolytische und sedierende Wirkung. Trotz der Inhibition der Serotonintransporter sowie der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren sind für trizyklische Antidepressiva bisher keine erhöhten Blutungsrisiken bekannt. Auch im Hinblick auf gastrointestinale Blutungen beobachteten Opatrny et al. (2008) keine Veränderungen.

Trizyklische Antidepressiva zeigen im Vergleich zu anderen psychotropen Arzneimitteln ein vermehrtes Auftreten unerwünschter Begleiterscheinungen, die vor allem auch durch ihre anticholinerge Wirkung begründet sind (Artigas 2015). Bei Überdosierung kann sich ihre kardiale Toxizität unter anderem in Form von erhöhter Herzfrequenz, Störungen des Reizleitungssystems oder orthostatischer Hypotension manifestieren (Roose und Miyazaki 2005). Laut Untersuchungen von Hippisley-Cox et al. (2001) besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ischämische Herzerkrankungen. Tata et al. (2005) und Cohen et al. (2000) wiesen ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko nach chronischer Einnahme von Trizyklika nach. Weitere Studien zeigten bei Patienten mit trizyklischen Antidepressiva im Vergleich zu Patienten ohne entsprechende

medikamentöse Therapie eine gesteigerte Mortalitätsrate in Folge eines akuten Myokardinfarkts (Roose und Glassman 1994). Trizyklika werden daher für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nicht empfohlen oder sollten wegen ihrer geringeren therapeutischen Breite zumindest einer engmaschigen Kontrolle mittels Therapeutischem Drug Monitoring unterliegen (Hiemke et al. 2018; Von Ruden et al. 2008).

### **1.3.5 Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)**

Das noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressivum Mirtazapin entfaltet seine Wirkung über die Inhibition präsynaptischer  $\alpha_2$ -Auto- und Heterorezeptoren sowie postsynaptischer 5-HT<sub>2</sub> - und 5-HT<sub>3</sub> – Rezeptoren (Anttila und Leinonen 2001). Es führt zu einem Anstieg der noradrenergen und serotonergen Transmission, beeinflusst jedoch nicht die Wiederaufnahme von Monoaminen (de Boer 1996). Durch die kompensatorische Steigerung der Serotoninwirkung an den 5-HT<sub>1</sub> – Rezeptoren, hervorgerufen durch die Blockade von 5-HT<sub>2</sub> - und 5-HT<sub>3</sub> – Rezeptoren, kommt es zu einer Inhibition der H<sub>1</sub> – Rezeptoren. Begleiterscheinungen wie Sedierung und Gewichtszunahme können die Folge sein (Fawcett und Barkin 1998). Wissenschaftliche Berichte über hämatologische Nebenwirkungen von noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva sind rar. Schins et al. (2004) untersuchten die Wirkung von Mirtazapin an depressiven Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und fanden eine nicht signifikante Reduktion der thrombozytären Serotoninkonzentration. Zusätzlich war eine leichte Minderung der Thrombozytenaktivität nachweisbar, die möglicherweise ihre Ursache in der Inhibition der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren hat. Signifikante kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach chronischer Einnahme von Mirtazapin sind laut Fawcett und Barkin (1998) nicht bekannt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die zu diesem Zeitpunkt vorliegenden wissenschaftlichen Publikationen das Risiko hämorrhagischer Begleiterscheinungen nach der Einnahme von noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva als relativ gering ansehen.

### 1.3.6 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer inhibieren den aktiven Rücktransport von Serotonin und Noradrenalin in präsynaptische Neuronen und führen zu einem Konzentrationsanstieg der beiden Monoamine im synaptischen Spalt. Eine gesteigerte neuronale serotonerge und noradrenerge Signalübertragung ist die Folge. Venlafaxin als Vertreter der SNRIs wirkt bei geringer Dosierung selektiv serotonerg und entfaltet seine zweifache noradrenerge und serotonerge Wirkung erst bei höheren Konzentrationen (Debonnel et al. 2007; Redrobe et al. 1998). Gutierrez et al. (2003) definiert die Grenze, ab der Venlafaxin dual wirkt, bei 150mg täglich. Blier et al. (2007) legt diese schon bei 75mg pro Tag fest. Untersuchungen wiesen einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Venlafaxin und der veränderten Wiederaufnahme von Serotonin in Thrombozyten nach. Harvey et al. (2000) beschreiben eine Inhibition des thrombozytären Serotonintransporters, wobei die Stärke der Inhibition während der zweiwöchigen Venlafaxintherapie anzusteigen schien. Die Blockade des 5-HT-Transporters resultiert laut Studien von Debonnel et al. (2007) und Blier et al. (2007) in einer Reduktion der Serotoninkonzentration in den Blutplättchen. Debonnel et al. (2007) verzeichneten sowohl bei niedrigen als auch bei hohen täglichen Dosen einen signifikanten Rückgang. Nach einwöchiger Venlafaxintherapie war die Konzentration um etwa 50% und nach weiteren drei Wochen um 75% reduziert. Durch seine potentiell Thrombozyten inhibierende Wirkung wird Venlafaxin in einigen Publikationen mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Verbindung gebracht. Opatrny et al. (2008) und de Abajo und Garcia-Rodriguez (2008) wiesen ein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko nach, das besonders bei gleichzeitiger Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika gesteigert zu sein schien. Untersuchungen über Veränderungen der Thrombogenese nach SNRI-Einnahme kommen zu unterschiedlichen Aussagen. Sarma und Horne (2006) berichteten von einer Patientin, bei der nach vierwöchiger Venlafaxin-Therapie eine deutliche Abnahme der Thrombozytenaggregation bei gleichzeitiger Entstehung von Ekchymosen zu beobachten war. Nach Absetzen des Venlafaxin kam es zum Abklingen der Symptomatik. Im Gegensatz dazu verzeichneten Tharmapathy et al. (2000) im Rahmen von Blutanalysen ein verstärktes Aggregationsverhalten bei sechs mit Venlafaxin therapierten Patienten. Während der Zentrifugation von Blutplasma kam es zu

spontanen Aggregationen. Die Forschungsgruppe vermutet, dass durch eine mögliche Steigerung der Thrombozytenaktivität nach Venlafaxin Einnahme das Risiko kardio- sowie zerebrovaskulärer Thromboseereignisse ansteigen könnte.

## **1.4 Einfluss von Depression und Antidepressiva auf Gerinnungsparameter**

Wie bereits in Kapitel 1.1 und 1.3 beschrieben konnten im Rahmen depressiver Erkrankungen sowie nach Einnahme von Antidepressiva Modifikationen an Thrombozyten beobachtet werden. Starke Veränderungen der Eigenschaften oder des Metabolismus von Thrombozyten können sich klinisch durch Schwankungen der Gerinnungsparameter wie beispielsweise der Anzahl oder dem mittleren Volumen von Blutplättchen äußern. Die aktuelle Studienlage zu dieser Fragestellung wird in den folgenden Kapiteln dargestellt.

### **1.4.1 Anzahl der Thrombozyten (PLC)**

Thrombozyten sind die kleinsten korpuskulären Bestandteile des Blutes mit einer Lebenszeit von fünf bis zehn Tagen (Jurk und Kehrel 2005). Die Thrombozytenzahl (PLC) eines gesunden Erwachsenen liegt bei etwa 150.000 bis 440.000 Blutplättchen pro Mikroliter ( $\mu\text{l}$ ) Blut (Rodgers 1999; Giles 1981). Bei steigender Thrombozytenzahl steigt das Risiko einer Thrombogenese Thaulow et al. (1991). Zahlreiche Untersuchungen an depressiven, nicht medikamentös therapierten Patienten zeigten eine signifikant erhöhte Anzahl an Thrombozyten im Vergleich zu Gesunden (Morel-Kopp et al. 2009; Kop et al. 2002; Musselman et al. 2000; Seidel et al. 1996). Andere Studien stellten wiederum keine Veränderungen der Thrombozytenanzahl zwischen Depressiven und nicht Depressiven fest (Ataoglu und Canan 2009; Shimbo et al. 2002; Musselman et al. 1996) Nach der Einnahme von Antidepressiva wurden sowohl erhöhte als auch verminderte Plättchenzahlen registriert. Ataoglu und Canan (2009) beobachteten bei depressiven Patienten unter der Behandlung mit Es-Citalopram eine signifikante Reduktion der Thrombozytenanzahl im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn. Lederbogen wies unter Amitriptylin wiederum eine leichte Thrombozytose nach (Lederbogen et al. 2003; Lederbogen et al.



2001). Untersuchungen zu Mirtazapin und Venlafaxin führten Gronau et al. (2015) durch. Sie konnten nach der Einnahme von Mirtazapin einen leicht signifikanten Anstieg der Thrombozytenzahl verzeichnen, wobei unter Venlafaxin keine Veränderungen messbar waren. Song et al. (2012) stellten unter Venlafaxin ebenfalls keine Veränderungen fest. Sie verzeichneten jedoch nach regelmäßiger Es-Citalopram Gabe eine signifikante Reduktion der Plättchenanzahl. Während der Therapie mit Citalopram sowie Sertralin wurden ebenfalls starke Thrombozytopenien zum Teil mit Petechienbildung beobachtet (Andersohn et al. 2009; Ceylan und Alpsan-Omay 2005). Ein Fallbericht von Taniguchi und Hamada (1996) zeigte eine erhebliche Thrombozytopenie nach chronischer Einnahme von Amitriptylin. In den beschriebenen Fällen kam es nach Absetzen der jeweiligen Antidepressiva zum Abklingen der Symptomatik.

### **1.4.2 Mittleres Plättchenvolumen (MPV)**

Das mittlere Plättchenvolumen gibt das Durchschnittsvolumen der Thrombozyten an (Wysokinski und Szczepocka 2016). Es ist abhängig vom Reifegrad der Megakaryozyten im Knochenmark sowie dem Alter der Blutplättchen. Der Normwert beträgt 7-13 Femtoliter (fl) (Bath und Butterworth 1996; Bessman et al. 1981). Das mittlere Plättchenvolumen gilt als Indikator für die Funktion von Thrombozyten und gibt Aufschluss über ihre prothrombotische Aktivität (Slavka et al. 2011; Chu et al. 2010; Park et al. 2002; van der Loo und Martin 1999). Größere Thrombozyten zeigen eine höhere metabolische sowie enzymatische Aktivität (Bath und Butterworth 1996; Karpatkin et al. 1978) und besitzen eine gesteigerte prothrombotische Wirkung (Ataoglu und Canan 2009; Kamath et al. 2001). Mathur et al. (2001) und Bath und Butterworth (1996) verzeichneten bei erhöhtem mittlerem Plättchenvolumen einen Anstieg prokoagulatorischer Oberflächenproteine (P-Selektin, GP IIb/IIIa). Ein größeres Volumen gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Schlaganfälle (Shah et al. 2014; Bath et al. 2004; Greisenegger et al. 2004; Endler et al. 2002).

Unter Depressionen wurden mehrfach erhöhte Thrombozytenvolumina beobachtet (Lopez-Vilchez et al. 2014; Canan et al. 2012; Ataoglu und Canan 2009). Nach achtwöchiger Einnahme von Es-Citalopram verzeichneten Ataoglu und Canan (2009)

einen signifikanten Rückgang des ursprünglich erhöhten mittleren Plättchenvolumens. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2018 wies wiederum nach langer SSRIs Einnahme bei Patienten mit wiederkehrenden depressiven Episoden einen Anstieg des mittleren Plättchenvolumens im Vergleich zu Patienten ohne antidepressive Behandlung nach (Aleksovski et al. 2018). Unter Mirtazapin und Venlafaxin sind Gronau et al. (2015) und Song et al. (2012) zur Folge bisher keine Veränderungen bekannt.

Zahlreiche Studien verweisen auf einen nicht linearen negativen Zusammenhang zwischen dem mittleren Plättchenvolumen und der Anzahl an Blutplättchen (Canan et al. 2012; Yetkin 2008; Yang et al. 2006; Huczek et al. 2005; Hendra et al. 1988; Levin und Bessman 1983; Giles 1981; O'Brien 1974). Alleine Gronau et al. (2015) konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen und beobachteten eine positive Korrelation.

### **1.4.3 Quick-Test und International Normalized Ratio (INR)**

Mit Hilfe des Quick-Tests sowie der International Normalized Ratio (INR) wird das extrinsische System der Blutgerinnung durch Messung der Thromboplastinzeit untersucht. Bei Gesunden liegt der Quick-Wert bei 70-125%, die INR bei 0,90-1,20 (Speckmann et al. 2008). Die INR verhält sich reziprok zum Quick-Wert. Psychische Erkrankungen wurden von Känel et al. (2012) mit reduzierter INR in Verbindung gebracht. Die Forschungsergebnisse sind diesbezüglich jedoch nicht einheitlich. Turker et al. (2015) verglichen depressive und nicht depressive Patienten mit Herzklappenersatz und fanden eine positive Korrelation zwischen der Schwere der Depression und der INR sowie dem Quick-Wert. Angaben zur Komedikation wie beispielsweise Antikoagulantien wurden von Turker et al. nicht gemacht. Lukas et al. (2012) führten vergleichbare Untersuchungen an Patienten mit thrombotischen Erkrankungen durch und konnten keinen Zusammenhang zwischen der INR und depressiven Symptomen nachweisen. Lederbogen wies unter Amitriptylin signifikant erhöhte Quick-Wert bei Depressiven nach (Lederbogen et al. 2001). Gleichzeitig schließt die Untersuchungsgruppe jedoch einen ernährungsbedingten Einfluss nicht aus. Geiser et al. (2011) beobachteten bei Angstpatienten nach Einnahme von Citalopram und Fluoxetin nicht signifikant reduzierte Quick-Werte im Vergleich zu Patienten ohne Antidepressiva.

#### **1.4.4 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)**

Die partielle Thromboplastinzeit dient der Untersuchung des intrinsischen Gerinnungssystems und liegt in der Norm bei 20-40 Sekunden (Geiser et al. 2011). Lukas et al. (2012) untersuchten depressive Patienten mit Thromboembolien und stellten eine negative Korrelation zwischen depressiven Symptomen und der arteriellen Thromboplastinzeit fest. Unter Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Citalopram und Fluoxetin) wiesen Geiser et al. (2011) bei Angstpatienten eine nicht signifikant verlängerte partielle Thromboplastinzeit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne medikamentöse Therapie nach. Hallback et al. (2012) führten in vitro Untersuchungen mit Es-Citalopram, Sertralin und Venlafaxin durch und konnten keine Veränderungen der partiellen Thromboplastinzeit beobachten.

### **1.5 Serumkonzentration und Dosis**

Die meisten Arzneimittel werden entsprechend vorgegebener Dosierungsempfehlungen eingenommen. Zwar wird teilweise die Dosis anhand des Patientengewichts angepasst, weitere Individualisierungen werden jedoch in der Regel nicht vorgenommen. Die Konzentration des Antidepressivums im Gehirn und im Blutserum kann sich bei gleicher Dosis intra- und interindividuell wesentlich unterscheiden. Die Konzentration im Gehirn korreliert dabei stark mit der Stoffmenge im Blutserum (Aravagiri et al. 1999). Alter, Geschlecht, Komedikation, genetische Polymorphismen und der Rauchstatus können die Pharmakokinetik beeinflussen und zu Schwankungen der Serumkonzentration beitragen (Unterecker et al. 2013; Unterecker et al. 2012). Bei Antidepressiva sind trotz identischer Dosis interindividuelle Abweichungen der Serumkonzentration um den Faktor 20 bekannt (Hiemke et al. 2017). Im Gegensatz zur Dosis gilt die Serumkonzentration daher als einziger verlässlicher Parameter für die tatsächlich wirkende Analyten- sowie Metabolitenkonzentration im Blut der Patienten. Umfangreiche Studien bezüglich der Blutungsneigung in Abhängigkeit von der Dosierung sind sehr rar. Maurer-Spurej et al. (2004) berichten bei steigender Dosis von abnehmenden  $\delta$ -Granula in den Thrombozyten. Eslami Shahrabaki (2014) beschreibt in zwei Fallstudien dosisabhängig auftretende Epistaxis und Hämaturie unter

Sertralin-Therapie. Nach Reduktion der Tagesdosis kam es in beiden Fällen zum Abklingen der Symptomatik bei anhaltender Beschwerdefreiheit. Untersuchungen von Coupland et al. (2011) ergaben zwar nach Einnahme von Amitriptylin, Paroxetin, Fluoxetin und Venlafaxin ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen, ein Zusammenhang zur Höhe der verabreichten Dosis bestand jedoch nicht. Dall et al. (2009) und Vidal et al. (2008) konnten für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in Abhängigkeit von der Dosis ebenfalls keine Veränderungen der Gerinnung feststellen. Zusammenfassend lässt sich aus der Literatur folglich keine einheitliche Aussage über den Einfluss der Dosis von Antidepressiva auf die Blutgerinnung treffen. Entsprechende Untersuchungen zur Serumkonzentration liegen nicht vor und wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmals durchgeführt.

### **1.5.1 Bestimmung der Serumkonzentration: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)**

Im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings erfolgt die Konzentrationsbestimmung eines Pharmakons (Analytenkonzentration) und seiner aktiven Metaboliten (Metabolitenkonzentration). Das Ziel liegt in der Optimierung der Dosis, um am Wirkungsort eine therapeutisch optimale Konzentration des Medikaments zu gewährleisten und die Effizienz der patientenorientierten Pharmakotherapie zu steigern (Gründer et al. 2014). Es wird vorwiegend bei Pharmaka mit geringer therapeutischer Breite, bei ausbleibendem Therapieerfolg oder zur Überwachung der Patientenadhärenz angewendet. Voraussetzung für die Analyse ist das Vorliegen von Steady-State-Bedingungen, also dem Gleichgewicht von Wirkstoffaufnahme und -ausscheidung. In der Regel ist der Zustand innerhalb von vier bis fünf Eliminationshalbwertszeiten erreicht (Hiemke et al. 2018). Dieses entspricht bei den meisten Psychopharmaka etwa dem Zeitraum von einer Woche. Das Verfahren beruht auf der Annahme, dass eine Korrelation zwischen dem Steady-State-Serumspiegel, der Konzentration im Gehirn sowie der klinischen Wirksamkeit besteht (Baumann et al. 2004; Ulrich und Lauter 2002). Unerwünschte Wirkungen sowie das Risiko für eine Intoxikation sollen mit Hilfe des Therapeutischen Drug Monitorings minimiert und die Verträglichkeit verbessert werden.

## 1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration serotonerger Antidepressiva und der Blutgerinnung zu analysieren. Obwohl das Auftreten von Blutungsereignissen unter der Therapie mit serotonergen Antidepressiva in zahlreichen Studien untersucht wurde, ist die Ursache bisher nicht umfassend geklärt. Gleichzeitig nimmt die Verordnung von Antidepressiva in Deutschland jährlich zu. Untersuchungen zur Serumkonzentration im Hinblick auf Veränderungen der Gerinnung sind der Autorin nicht bekannt und sollten erstmals im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt werden.

Analysiert werden sollten die Antidepressiva Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Doxepin, Es-Citalopram, Mirtazapin, Nortriptylin, Sertralin und Venlafaxin. Jedes der untersuchten Antidepressiva kann durch seinen Wirkmechanismus in unterschiedlicher Stärke über den Serotonintransporter oder die Serotoninrezeptoren Einfluss auf das serotonerge System und damit die Blutgerinnung nehmen. Darauf basierend wurde die Hypothese aufgestellt, dass mit steigender Serumkonzentration antikoagulative Veränderungen der klinischen Gerinnungsparameter auftreten. Auf Grund der aktuellen Studienlage standen besonders selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer im Verdacht Einfluss auf die Gerinnung zu nehmen. Die Kontrolle der Gerinnung sollte mit Hilfe der partiellen Thromboplastinzeit, dem Quick- und INR-Wert sowie der Thrombozytenzahl und dem mittleren Plättchenvolumen erfolgen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen Aufschluss über die Bedeutung der Serumkonzentration im Hinblick auf veränderte Gerinnungseigenschaften geben und als Impulse für weiterführende Längsschnittstudien zur Klärung möglicher Kausalzusammenhänge dienen. Der Ausschluss von nichtsteroidalen Antirheumatika sowie antikoagulativen Arzneimitteln soll zudem zur Klärung der Frage beitragen, ob schon die Behandlung mit Antidepressiva für sich oder primär die Kombination mit entsprechenden Medikamenten zu erhöhten Blutungsereignissen führt.

Langfristiges Ziel dieser Untersuchung soll die Optimierung der Antidepressivatherapie sein, um das Risiko von Blutungsereignissen in Zukunft minimieren zu können.

## 2 Patienten und Methodik

### 2.1 Datenerhebung

Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden Serumkonzentrationen von Patienten untersucht, die zwischen 2008 und 2014 stationär in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden. In diesem Zeitraum erfolgten 35.765 Serumspiegelbestimmungen verschiedenster Psychopharmaka, die entsprechend der Untersuchungskriterien selektiert wurden.

Primäres Selektionskriterium war die Therapie mit nur einem Antidepressivum. Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Doxepin, Es-Citalopram, Mirtazapin, Nortriptylin, Sertralin und Venlafaxin wurden zunächst in die Untersuchung einbezogen. Weitere Voraussetzung war das Vorliegen von Gerinnungsparametern. Dazu zählten die Anzahl der Thrombozyten (PLC), das mittlere Plättchenvolumen (MPV), sowie die Parameter Quick, International Normalized Ratio (INR) und die partielle Thromboplastinzeit (PTT). Die Blutentnahmen zur Serumkonzentrationsbestimmung wurden nüchtern vor der Einnahme der morgendlichen Medikation mittels 7,5ml Serum-Monovetten (ohne Gel) durchgeführt. Die Bestimmung der Gerinnungsparameter musste am gleichen Tag erfolgen. Die Analyse der Serumkonzentration erfolgte im „Steady-State“, d.h. frühestens vier bis fünf Eliminations-Halbwertszeiten nach Beginn oder Änderung der Dosis. In der klinischen Praxis ist dieser „Steady-State“ bei den meisten Psychopharmaka etwa eine Woche nach Einnahme einer stabilen täglichen Dosis erreicht (Hiemke et al. 2018).

#### 2.1.1 Therapeutisches Drug Monitoring

Im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings erfolgte die Konzentrationsbestimmung der Antidepressiva (Analytenkonzentration) sowie aktiver Metaboliten (Metabolitenkonzentration) im Blutserum. Die Analysen wurden im klinikeigenen Speziallabor für Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) mittels

Hochleistungschromatographie mit Säulenschaltung (HPLC) durchgeführt. Die Qualität der Messungen wurde regelmäßig durch interne und externe Kontrollen (Ringversuche) sichergestellt, um eine Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Testergebnisse zu gewährleisten.

### **2.1.2 Selektion des Patientenkollektivs**

Aus 35.765 Serumspiegelmessungen wurden die Serumkonzentrationen der zu untersuchenden Antidepressiva Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Doxepin, Escitalopram, Mirtazapin, Nortriptylin, Sertralin und Venlafaxin selektiert. Wichtigste Voraussetzung war das Vorliegen einer antidepressiven Monotherapie, also einer Behandlung, bei der ausschließlich ein einziges Antidepressivum gleichzeitig eingenommen wurde. Nach der Auswahl aller zu untersuchenden Antidepressiva, bei denen eine antidepressive Monotherapie vorlag, verblieben 2.179 Serumkonzentrationen. Diese wurden mit Hilfe der Krankenakten auf weitere Selektionskriterien hin analysiert.

Um eine Beeinflussung der Blutgerinnung oder des serotonergen Systems zu vermeiden, wurden im zweiten Schritt entsprechende Arzneimittel ausgeschlossen. Dazu zählten vor allem Gerinnungshemmer wie Acetylsalicylsäure, Heparine und Phenprocoumon, nichtsteroidale Antirheumatika sowie zahlreiche Psychopharmaka (Tabelle 1, Tabelle 19). Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen sowie Leber- oder Nierenfunktionsstörungen wurden ebenfalls entsprechend der Angaben in den Krankenakten nicht in das Untersuchungskollektiv aufgenommen (Abbildung 3). Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Blutuntersuchung wurde auf 18 bis 65 Jahre festgelegt. Minderjährige sowie Patienten höheren Alters wurden ausgeschlossen. Da bei 127 Serumkonzentrationen kein Zugriff auf die Patientenakte und damit keine Kontrolle der Selektionskriterien möglich war, erfolgte ein Ausschluss. Ebenso lag bei 262 Serumkonzentrationen keine taggleiche Untersuchung der Gerinnungsparameter vor, sodass auch diese nicht in die Untersuchung eingeschlossen werden konnten. Die psychiatrische Diagnose war für die Selektion nicht ausschlaggebend.

Tabelle 1 Übersicht über die auf Grund der Komedikation ausgeschlossenen Serumkonzentrationen (N=713; nur die häufigsten Arzneimittel sind aufgeführt, eine detaillierte Übersicht gibt Tabelle 19 im Anhang)

	KOMEDIKATION	ANTEIL AN MONOTHERAPIEN N <sub>MONOTHERAPIE</sub> =2.179	
<b>GERINNUNGS-HEMMER</b>	Acetylsalicylsäure	4,5%	10,2%
	Heparine	3,2%	
	Phenprocoumon	1,8%	
	Sonstige	0,7%	
<b>PSYCHOPHARMAKA</b>	Quetiapin	9,8%	20,7%
	Pregabalin	2,2%	
	Risperidon	1,7%	
	Agomelation	1,7%	
	Flupentixol	1,6%	
	Sonstige	3,7%	
NSAR außer ASS		1,3%	
weitere Komedikationen		0,5%	

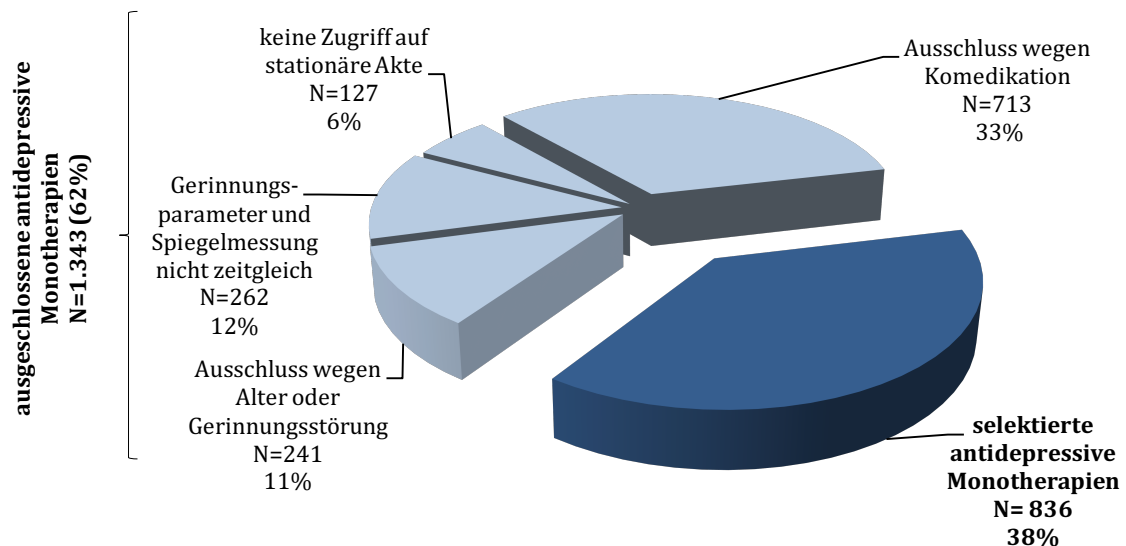


Abbildung 3 Übersicht über die im zweiten Selektionsschritt ausgeschlossenen Serumspiegel sowie dem vorläufigen Untersuchungskollektiv von 836 Serumspiegeln mit antidepressiver Monotherapie (N<sub>GESAMT</sub> = 2.179)



Aus insgesamt 35.765 TDM-Analysen verblieben unter Berücksichtigung der aufgeführten Selektionskriterien 836 Spiegelmessungen (Abbildungen 3), die von 572 Patienten stammten. Tabelle 2 zeigt ihre Verteilung auf die verschiedenen Antidepressiva. Nach der Selektion des Untersuchungskollektivs wurden die Daten anonymisiert.

Tabelle 2 vorläufige Verteilung der Spiegelmessungen (N=836) auf die Antidepressiva vor Aufteilung auf die Untersuchungsgruppen

	ANTIDEPRESSIVUM	N	%
SSRI	Citalopram	11	14,4
	Es-Citalopram	80	
	Sertralin	29	
TZA	Amitriptylin	202	39,3
	Clomipramin	36	
	Doxepin	85	
	Nortriptylin	6	
NASSA	Mirtazapin	157	18,8
SNRI	Venlafaxin	230	27,5
		836	

## 2.2 Datenverarbeitung

### 2.2.1 Einteilung in Untersuchungsgruppen

Nach der Erhebung des Untersuchungskollektivs von 836 antidepressiv monotherapeutischen Serumkonzentrationen wurden zwei Untersuchungsgruppen gebildet. Serumkonzentrationen, die weder den Kriterien von Gruppe 1 noch von Gruppe 2 entsprachen, wurden nicht weiter ausgewertet.

GRUPPE 1 diene der *interindividuellen* Analyse. Hier wurde von jedem Patienten nur die aktuellste Serumkonzentrationsbestimmung ausgewählt und statistisch untersucht.

GRUPPE 2 diene der *intraindividuellen* Analysen und umfasste abhängige Stichproben. Pro Patient wurden zwei verschiedene Serumkonzentrationsbestimmungen einbezogen. Liegen mehr als zwei Bestimmungen vor, wurden die Stichproben mit dem niedrigsten sowie dem höchsten Summenspiegel ausgewählt. Bei Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin und Venlafaxin wurde die Serumkonzentration des Analyts sowie des aktiven Metaboliten zu einem Summenspiegel addiert.

Nach der Aufteilung der Gruppen lagen für Citalopram, Clomipramin, Nortriptylin und Sertralin nicht ausreichend Gerinnungsparameter vor, sodass diese Antidepressiva aus den statistischen Untersuchungen ausgeschlossen wurden (Tabelle 20).

Tabelle 3 zeigt die Aufteilung der ausgewählten Stichproben auf die Untersuchungsgruppen. Gruppe 1 umfasst 506 Konzentrationsbestimmungen, wobei jede Messung einem Patienten zuzuordnen ist. Gruppe 2 schließt 284 Konzentrationsbestimmungen von 142 Patienten ein. Die gleichzeitige Untersuchung eines Patienten beziehungsweise derselben Serumkonzentration in beiden Gruppen war zulässig. Abschließen gingen 790 Serumkonzentrationen in die statistische Untersuchung ein.

Tabelle 3 Übersicht über die in die statistischen Untersuchungen einfließende Anzahl der Konzentrationsbestimmungen je Antidepressivum nach Aufteilung in die Untersuchungsgruppen (N<sub>GESAMT</sub>= 790).

	ANZAHL KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN	
	GRUPPE 1 INTERINDIVIDUELLE ANALYSE	GRUPPE 2 INTRAINDIVIDUELLE ANALYSE
ES-CITALOPRAM	58	14
AMITRIPTYLIN	118	90
DOXEPIN	61	36
MIRTAZAPIN	123	40
VENLAFAXIN	146	104
<b>SUMME</b>	<b>506</b>	<b>284</b>

## 2.3 Statistische Auswertung

Die anonymisierten Daten der beiden Gruppen wurden zur statistischen Analyse in das Statistikprogramm SPSS für Mac OS X (IBM SPSS Statistics, Version 21) übertragen.

Zur detaillierten Auswertung der gesammelten Stichproben wurden zunächst im Rahmen der deskriptiven Statistik Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Spannweite (range, R), das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten sowie die Geschlechterverteilung in beiden Untersuchungsgruppen je Antidepressivum und Gerinnungsparameter ermittelt (Kapitel 3, Abbildung 8-13). Im Anschluss erfolgte die statistische Untersuchung. Statistische Signifikanzen wurden als  $p < 0,05$  definiert.

Die interindividuelle Analyse wurde mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho durchgeführt. Er ist ein Maß für die Ausprägung eines monotonen Zusammenhangs, wobei eine Normalverteilung der Variablen nicht vorausgesetzt wird. Da die Stichproben teilweise Ausreißer enthielten, stellte sich der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho wegen seiner Unempfindlichkeit gegenüber Extremwerten als geeignet dar.

Die Auswertung der abhängigen Stichproben im Rahmen der intraindividuellen Untersuchung erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Der nicht-parametrische Test eignet sich, um Daten aus zwei abhängigen Stichproben zu vergleichen (Rosner und Glynn 2011). Auch hier wird keine Normalverteilung vorausgesetzt.

## 3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der inter- sowie intraindividuellen Analyse dargestellt. Insgesamt wurden 790 Serumkonzentrationen von fünf verschiedenen Antidepressiva untersucht (Tabelle 3): Amitriptylin, Doxepin, Es-Citalopram, Mirtazapin und Venlafaxin. Citalopram, Clomipramin, Nortriptylin und Sertralin wurden auf Grund zu geringer Stichprobenumfänge ausgeschlossen. 57% der Blutproben stammten von Frauen und 43% von Männern. Das Durchschnittsalter aller Patienten belief sich auf  $40,7 \pm 14,2$  Jahre (Männer = 40,9 Jahre; Frauen = 40,5 Jahre), wobei der jüngste Patient 18 und der älteste Patient 65 Jahre alt war. Ziel der Untersuchung war es, das Kollektiv auf potentielle Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen der einzelnen Antidepressiva und den Gerinnungsparametern zu untersuchen.

### 3.1 SSRI - Es-Citalopram

#### 3.1.1 Interindividuelle Analyse

Im Rahmen der interindividuellen Analyse wurden 58 Serumkonzentrationen untersucht. Ihr Mittelwert lag bei  $30 \pm 19$  ng/ml (range 6 - 94 ng/ml; Tabelle 4). Der Anteil der weiblichen Patienten überwog leicht.

#### *Serumkonzentration und Thrombozyten*

Die Thrombozytenzahl (N=58) sowie das mittlere Plättchenvolumen (N=18) wurden hinsichtlich der Es-Citalopram Konzentration im Serum ausgewertet. Dabei konnte im Rahmen der Spearman-Rho-Korrelationsanalyse keine statistisch signifikante Assoziation nachgewiesen werden (Tabelle 5).

#### *Serumkonzentration und Gerinnung*

Signifikante Korrelationen zwischen den Quick-Werten, der INR sowie der partiellen Thromboplastinzeit und den Serumkonzentrationen von Es-Citalopram lagen nicht vor (Tabelle 5).

Tabelle 4 Deskriptive Statistik der Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen von Es-Citalopram

ES-CITALOPRAM			
VARIABLEN	N	MÄNNER : FRAUEN	MW ± SD
THROMBOZYTEN			
PLC (10 <sup>9</sup> /L)	58	22:36	269,5 ± 77,1
MPV (fl)	18	6:12	10,5 ± 1,2
GERINNUNG			
QUICK (%)	19	7:12	100,6 ± 9,3
INR	19	7:12	1,0 ± 0,1
PTT (Sekunden)	18	6:12	29,0 ± 1,8

DURCHSCHNITTSALTER: 37,4 ± 12,3 Jahre (MÄNNER: 37,9 ± 12,9; FRAUEN: 37,1 ± 12,0)

Tabelle 5 Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen von Es-Citalopram

ES-CITALOPRAM - KONZENTRATION		
VARIABLEN	r <sub>s</sub>	p
THROMBOZYTEN		
PLC (10 <sup>9</sup> /L)	- 0,024	0,860
MPV (fl)	- 0,121	0,633
GERINNUNG		
QUICK (%)	0,245	0,311
INR	- 0,316	0,187
PTT (Sekunden)	- 0,014	0,955

### 3.1.2 Intraindividuelle Analyse

Eine intraindividuelle Analyse der Gerinnungsparameter wurde nicht durchgeführt, da der Stichprobenumfang nicht ausreichend war (N=7).

## 3.2 Trizyklische Antidepressiva

### 3.2.1 Amitriptylin

#### 3.2.1.1 Interindividuelle Analyse

118 Patienten unter Behandlung mit Amitriptylin wurden zur statistischen Analyse herangezogen. Die Mittelwerte sowie Standardabweichungen der Analyten-, Metaboliten- sowie der Summenkonzentrationen lagen bei  $113 \pm 72$  ng/ml (range 16 - 457 ng/ml),  $83 \pm 59$  ng/ml (range 9 - 384 ng/ml) und  $195 \pm 117$  ng/ml (range 29 - 668 ng/ml; Tabelle 6).

Tabelle 6 Deskriptive Statistik der Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen von Amitriptylin

AMITRIPTYLIN			
VARIABLEN	N	MÄNNER : FRAUEN	MW $\pm$ SD
THROMBOZYTEN			
PLC ( $10^9/L$ )	118	62 : 56	$252,7 \pm 64,9$
MPV (fl)	62	36 : 26	$10,4 \pm 0,8$
GERINNUNG			
QUICK (%)	22	10 : 12	$99,4 \pm 9,8$
INR	22	10 : 12	$1,0 \pm 0,1$
PTT (Sekunden)	20	10 : 10	$30,0 \pm 2,9$

DURCHSCHNITTSALTER:  $41,7 \pm 14,5$  Jahre (MÄNNER:  $40,1 \pm 15,0$  ; FRAUEN:  $43,5 \pm 13,9$ )

#### *Serumkonzentration und Thrombozyten*

Im Rahmen der Auswertung von 118 PLC- sowie 62 MPV-Bestimmungen wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Serumkonzentration von Amitriptylin sowie Nortriptylin gefunden (Tabelle 7). Die Mittelwerte lagen bei  $252,7 \pm 64,9 \times 10^9$  Thrombozyten/L sowie einem mittleren Plättchenvolumen von  $10,4 \pm 0,8$  fl (Tabelle 6).

Tabelle 7 Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und den Serumkonzentrationen von Amitriptylin und Nortriptylin

VARIABLEN	AMITRIPTYLIN KONZENTRATION		NORTRIPTYLIN KONZENTRATION		SUMMEN KONZENTRATION	
	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
THROMBOZYTEN						
PLC (10 <sup>9</sup> /L)	0,056	0,545	0,089	0,340	0,083	0,370
MPV (fl)	- 0,130	0,313	- 0,182	0,158	- 0,139	0,280
GERINNUNG						
QUICK (%)	0,126	0,575	0,216	0,333	0,179	0,425
INR	- 0,027	0,906	- 0,039	0,863	- 0,018	0,938
PTT (Sekunden)	0,232	0,326	0,564	<b>0,010</b>	0,477	<b>0,033</b>

***Serumkonzentration und Gerinnung***

Signifikant positive Korrelationen wurden zwischen der partiellen Thromboplastinzeit und der Nortriptylin-Konzentration ( $r_s=0,564$ ;  $p=0,010$ ) sowie dem Summenspiegel (Amitriptylin- und Nortriptylin-Konzentration,  $r_s=0,477$ ;  $p=0,033$ ) nachgewiesen. Das Untersuchungskollektiv umfasste 20 Patienten. Die PTT lag im Mittel bei  $30,0 \pm 2,9$  Sekunden und zeigte bei keinem der untersuchten Patienten eine Abweichungen vom Normbereich (Abbildung 4, Abbildung 9).

Die Analyse der partiellen Thromboplastinzeit im Hinblick auf den Amitriptylinspiegel sowie die Berechnungen zum Quick-Wert und der INR erzielten keine signifikanten Assoziationen (Tabelle 7).

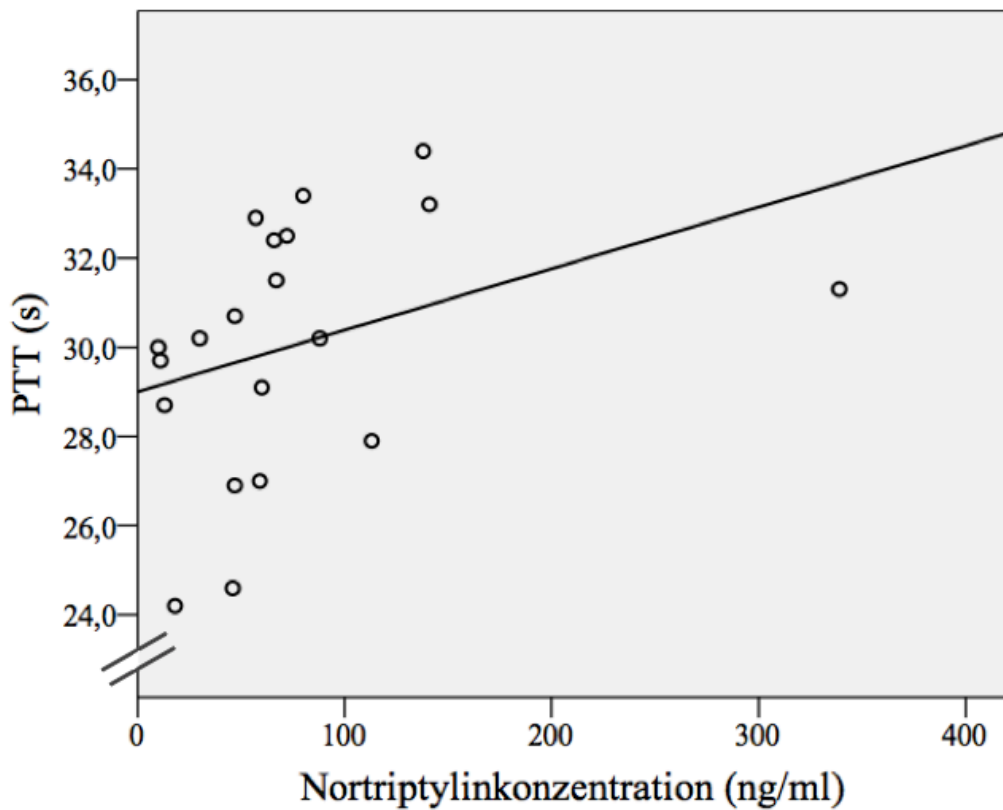


Abbildung 4 Grafische Darstellung der Metabolitenkonzentration (Nortriptylin) von Amitriptylin in Relation zur partiellen Thromboplastinzeit (PTT) in Form eines Streudiagramms (Abbildung 5 im Anhang zeigt das Diagramm ohne Extremwert)

### 3.2.1.2 Intraindividuelle Analyse

In die intraindividuelle Auswertung gingen die Daten von 45 Patienten ein. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei  $44,0 \pm 13,7$  Jahren. Die Untersuchung ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Thrombozytenanzahl unter niedriger ( $151 \pm 84$  ng/ml) und hoher ( $249 \pm 109$  ng/ml) Summenkonzentration von Amitriptylin ( $Z = -2,867$ ;  $p = 0,004$ ; Tabelle 8): Die Blutplättchenzahl war bei hohen Summenkonzentrationen ( $\text{Median}_{\text{PLC}} \uparrow = 261,0 \cdot 10^9/\text{L}$ ) signifikant erhöht im Vergleich zu niedrigen Summenkonzentrationen ( $\text{Median}_{\text{PLC}} \downarrow = 226,0 \cdot 10^9/\mu\text{L}$ ). Die Berechnungen bezüglich des mittleren Plättchenvolumens wiesen keinen signifikanten Unterschied auf ( $Z = -0,636$ ;  $p = 0,525$ ). Da nur eine unzureichende Anzahl an Patienten für die intraindividuelle Analyse von Quick-Werten, INR und partieller Thromboplastinzeit vorlag, wurden diese aus der Analyse ausgeschlossen ( $N < 10$ ).



Tabelle 8 Thrombozytenanzahl bei niedriger (↓) sowie hoher (↑) Amitriptylin- und Nortriptylin-Konzentration (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)

	↓ SUMMENKONZENTRATION			↑ SUMMENKONZENTRATION		
	SERUM-KONZENTRATION (ng/ml)	PLC (10 <sup>9</sup> /L)	MPV (fl)	SERUM-KONZENTRATION (ng/ml)	PLC (10 <sup>9</sup> /L)	MPV (fl)
MW ± SD	151 ± 84	243,6 ± 49,6	10,1±0,8	249 ± 109	264,9 ± 61,4	10,2 ± 0,9
MEDIAN	155	226,0	10,0	252	261,0	10,2
	↓ ANALYTENSPIEGEL: 89 ± 58 ng/ml			↑ ANALYTENSPIEGEL: 148 ± 74 ng/ml		
	↓ METABOLITENSPIEGEL: 62 ± 37 ng/ml			↑ METABOLITENSPIEGEL: 101 ± 59 ng/ml		

N<sub>PLC</sub> = 45 ; MÄNNER : FRAUEN = 25:20

N<sub>MPV</sub> = 19 ; MÄNNER : FRAUEN = 11:8

### 3.2.2 Doxepin

#### 3.2.2.1 Interindividuelle Analyse

Die Auswertungen der Serumkonzentrationen ergaben Mittelwerte in Höhe von 42 ± 26 ng/ml für Doxepin (range 10 - 163 ng/ml), 42 ± 25 ng/ml für Nordoxepin (range 10 - 135 ng/ml) sowie 85 ± 50 ng/ml (Summenspiegel, range 10 - 278 ng/ml; Tabelle 9). Für den Quick-Wert, INR sowie die partielle Thromboplastinzeit konnten auf Grund geringer Stichprobenzahl keine Berechnungen durchgeführt werden (N<10).

Tabelle 9 Deskriptive Statistik der Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen unter Doxepin

DOXEPIN			
VARIABLEN	N	MÄNNER : FRAUEN	MW ± SD
THROMBOZYTEN			
PLC (10 <sup>9</sup> /L)	61	27 : 34	256,4 ± 79,9
MPV (fl)	28	13 : 15	10,3 ± 0,8

DURCHSCHNITTSALTER: 45,7 ± 12,9 Jahre (MÄNNER: 47,7 ± 12,4 ; FRAUEN: 44,1 ± 13,2)

**Serumkonzentration und Thrombozyten**

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen und der Anzahl der Blutplättchen sowie ihrem mittleren Volumen nachgewiesen werden (Tabelle 10). Die Parameter beliefen sich durchschnittlich auf  $256,4 \pm 79,9 \times 10^9/L$  (PLC) und  $10,3 \pm 0,8$  fl (MPV).

Tabelle 10 Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und den Serumkonzentrationen von Doxepin und Nordoxepin

VARIABLEN	DOXEPIN KONZENTRATION		NORDOXEPIN KONZENTRATION		SUMMEN KONZENTRATION	
	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
THROMBOZYTEN						
PLC (10 <sup>9</sup> /L)	- 0,197	0,129	- 0,016	0,904	- 0,109	0,403
MPV (fl)	- 0,016	0,937	0,035	0,860	- 0,013	0,948

**3.2.2.2 Intraindividuelle Analyse**

Die Datensätze von 18 Patienten konnten in die intraindividuelle Analyse einbezogen werden. Das Durchschnittsalter lag bei  $46,5 \pm 14,3$  Jahren. Zwischen der Anzahl der Thrombozyten in Abhängigkeit von der niedrigsten beziehungsweise höchsten Serumkonzentration von Doxepin und Nordoxepin konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $Z = -0,545$ ;  $p = 0,586$ ; Tabelle 11). Da für das mittlere Plättchenvolumen, den Quick-Wert, INR und PTT nicht ausreichend Stichproben ( $N < 10$ ) vorlagen, wurden diese Gerinnungsparameter nicht berücksichtigt.

Tabelle 11 Thrombozytenanzahl bei niedriger (↓) sowie hoher (↑) Doxepin- und Nordoxepin-Konzentration (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)

	↓ SUMMENKONZENTRATION		↑ SUMMENKONZENTRATION	
	SERUM- KONZENTRATION (ng/ml)	PLC (10 <sup>9</sup> /L)	SERUM- KONZENTRATION (ng/ml)	PLC (10 <sup>9</sup> /L)
MW±SD	54 ± 27	243,8 ± 76,9	102 ± 58	241,1 ± 80,3
MEDIAN	50,5	234,5	99,0	224,5

N<sub>PLC</sub> = 18 ; MÄNNER : FRAUEN = 8:10

### 3.3 NaSSA - Mirtazapin

#### 3.3.1 Interindividuelle Analyse

Im Zuge der interindividuellen Auswertung wurden die Daten von 123 mit Mirtazapin therapierten Patienten untersucht. Der Mittelwert der Serumkonzentration von Mirtazapin betrug  $51 \pm 27$  ng/ml (range 9 - 174 ng/ml; Tabelle 12).

Tabelle 12 Deskriptive Statistik der Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen unter Mirtazapin

<b>MIRTAZAPIN</b>			
VARIABLEN	N	MÄNNER : FRAUEN	MW $\pm$ SD
<b>THROMBOZYTEN</b>			
PLC ( $10^9/L$ )	123	50 : 73	$262,1 \pm 55,6$
MPV (fl)	52	20 : 32	$10,4 \pm 0,9$
<b>GERINNUNG</b>			
QUICK (%)	40	20 : 20	$102,5 \pm 10,3$
INR	40	20 : 20	$1,0 \pm 0,1$
PTT (Sek.)	39	19 : 20	$30,4 \pm 3,1$
DURCHSCHNITTSALTER: $43,6 \pm 14,8$ Jahre (MÄNNER: $44,5 \pm 14,6$ ; FRAUEN: $42,9 \pm 15,0$ )			

#### ***Serumkonzentration und Thrombozyten***

Die Mittelwerte der untersuchten Parameter lagen für die Thrombozytenanzahl bei  $262,1 \pm 55,6$   $10^9/L$  (PLC) sowie für das mittlere Plättchenvolumen bei  $10,4 \pm 0,9$  fl (Tabelle 12). Der Stichprobenumfang umfasste mehr Frauen als Männer. Signifikante Assoziationen zwischen Gerinnungsparameter und Blutkonzentration von Mirtazapin konnten nicht nachgewiesen werden (Tabelle 13).

Tabelle 13 Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und den Serumkonzentrationen von Mirtazapin

VARIABLEN	MIRTAZAPIN - KONZENTRATION	
	$r_s$	p
THROMBOZYTEN		
PLC ( $10^9/L$ )	-0,014	0,878
MPV (fl)	0,009	0,947
GERINNUNG		
QUICK (%)	-0,091	0,578
INR	0,055	0,737
PTT (Sek.)	0,054	0,744

### *Serumkonzentration und Gerinnung*

Aus den Korrelationsanalysen der Gerinnungsparameter Quick, INR und PTT unter Mirtazapin gingen keine signifikanten Zusammenhänge hervor (Tabelle 13).

### **3.3.2 Intraindividuelle Analyse**

Im Rahmen der intraindividuellen Analyse wurden die Thrombozytenanzahl von 20 Patienten sowie das mittlere Plättchenvolumen von 12 Patienten ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei  $42,9 \pm 16,4$  Jahren. Die Mehrzahl der Blutproben stammte von Frauen. Tabelle 14 gibt die Mittelwerte der untersuchten Variablen wieder. Es konnten weder für die Anzahl der Thrombozyten ( $Z = -0,322$ ;  $p = 0,747$ ) noch für das mittlere Plättchenvolumen ( $Z = -0,906$ ;  $p = 0,365$ ) signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Höhe der Serumkonzentration von Mirtazapin nachgewiesen werden. Für den Quick-Wert, INR und PTT konnten auf Grund zu geringer Stichproben ( $N = 4$ ) keine intraindividuellen Berechnungen durchgeführt werden.

Tabelle 14 Thrombozytenanzahl sowie MPV bei niedriger (↓) sowie hoher (↑) Mirtazapin - Konzentration (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)

	↓ SUMMENKONZENTRATION			↑ SUMMENKONZENTRATION		
	SERUM-KONZENTRATION (ng/ml)	PLC (10 <sup>9</sup> /L)	MPV (fl)	SERUM-KONZENTRATION (ng/ml)	PLC (10 <sup>9</sup> /L)	MPV (fl)
MW±SD	51 ± 25	241,3 ± 57,7	10,8 ± 1,1	77 ± 44	239,7 ± 56,7	10,8 ± 1,1
MEDIAN	41	235,0	11,4	64	230,0	11,4

N<sub>PLC</sub> = 20 ; MÄNNER:FRAUEN = 2:18

N<sub>MPV</sub> = 12 ; MÄNNER:FRAUEN = 1:11

### 3.4 SNRI - Venlafaxin

#### 3.4.1 Interindividuelle Analyse

Der Stichprobenumfang umfasste 146 Patienten unter Venlafaxin-Therapie. Der Anteil der weiblichen Patienten überwog leicht. Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen lagen bei 117 ± 112 ng/ml (Analytenspiegel; range 5 - 820 ng/ml), 209 ± 142 ng/ml (Metabolitenspiegel; range 18 - 1476 ng/ml) und 326 ± 189 ng/ml (Summenspiegel; range 18 - 1725 ng/ml; Tabelle 15).

Tabelle 15 Deskriptive Statistik der Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und Serumkonzentrationen unter Venlafaxin

VENLAFAXIN			
VARIABLEN	N	MÄNNER : FRAUEN	MW ± SD
THROMBOZYTEN			
PLC (10 <sup>9</sup> /L)	146	57 : 89	268,5 ± 60,8
MPV (fl)	86	29 : 57	10,4 ± 0,8
GERINNUNG			
QUICK (%)	37	15 : 22	102,1 ± 8,7
INR	37	15 : 22	1,0 ± 0,1
PTT (Sek.)	36	15 : 21	28,7 ± 2,8

DURCHSCHNITTSALTER: 36,6 ± 13,4 Jahre (MÄNNER: 36,6 ± 13,2; FRAUEN: 36,6 ± 13,6)

**Serumkonzentration und Thrombozyten**

Die Korrelationsanalysen zwischen den Thrombozytenparametern einerseits und den Serumkonzentrationen von Venlafaxin, O-Desmethylvenlafaxin und dem Summenspiegel andererseits führten zu keiner statistischen Signifikanz (Tabelle 16).

**Serumkonzentration und Gerinnung**

Der Quick-Wert, INR und die partielle Thromboplastinzeit von 37 Patienten wurden im Hinblick auf die Venlafaxin- sowie O-Desmethylvenlafaxin-Spiegel untersucht. Signifikante Assoziationen waren nicht nachweisbar (Tabelle 16).

Tabelle 16 Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen Gerinnungsparametern und den Serumkonzentrationen von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin

VARIABLEN	VENLAFAXIN KONZENTRATION		O-DESMETHYL VENLAFAXIN KONZENTRATION		SUMMEN KONZENTRATION	
	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
THROMBOZYTEN						
PLC (10 <sup>9</sup> /L)	- 0,069	0,408	- 0,061	0,464	- 0,114	0,172
MPV (fl)	0,091	0,406	- 0,097	0,377	0,037	0,734
GERINNUNG						
QUICK (%)	- 0,155	0,361	0,053	0,756	- 0,079	0,644
INR	0,165	0,330	0,022	0,899	0,114	0,503
PTT (Sek.)	0,033	0,850	0,111	0,52	0,052	0,761

**3.4.2 Intraindividuelle Analyse**

Der Stichprobenumfang der intraindividuellen Analyse umfasste für die Auswertung der Thrombozytenanzahl (PLC) die Daten von 52 Patienten (32 Frauen und 20 Männer). Das Durchschnittsalter in dieser Stichprobe belief sich auf 34,3 ± 12,8 Jahre. Zwischen der Anzahl der Thrombozyten in Abhängigkeit von der Höhe der Venlafaxin Konzentration im Serum konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p=0,085; Z= -1,723). Für das mittlere Plättchenvolumen (MPV) ließen sich ebenfalls keine Veränderungen im Hinblick auf niedrige und hohe

Serumkonzentrationen ermitteln (N=31; p=1,0; Z=0,000). Für Quick, INR und PTT war das Untersuchungskollektiv zu klein, sodass keine intraindividuellen Berechnungen durchführbar waren (N=10).

Tabelle 17 Thrombozytenanzahl sowie MPV bei niedriger (↓) sowie hoher (↑) Venlafaxin- und O-Desmethylvenlafaxin - Konzentration (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)

	↓ SUMMENKONZENTRATION			↑ SUMMENKONZENTRATION		
	SERUM- KONZENTRATION (ng/ml)	PLC (10 <sup>9</sup> /L)	MPV (fl)	SERUM- KONZENTRATION (ng/ml)	PLC (10 <sup>9</sup> /L)	MPV (fl)
MW±SD	235 ± 109	267,7 ± 61,7	10,3 ± 0,82	410 ± 233	260,0 ± 55,8	10,3 ± 0,8
MEDIAN	230	265,5	10,2	369	251,5	10,2

N<sub>PLC</sub> = 52 ; MANNER:FRAUEN = 20:32

N<sub>MPV</sub> = 31 ; MANNER:FRAUEN = 11:20

### 3.5 Dosis und Serumkonzentration

Die Untersuchung hinsichtlich der verabreichten Dosis und der Konzentration im Serum zeigte bei allen untersuchten Antidepressiva höchstsignifikante Zusammenhänge. Mit zunehmender Dosis ließen sich steigende Serumkonzentrationen nachweisen. Der Median der Dosis lag für Amitriptylin und Doxepin bei 150mg, für Es-Citalopram bei 15mg, für Mirtazapin bei 45mg sowie für Venlafaxin bei 225mg. Für alle untersuchten Antidepressiva war eine höchstsignifikante Korrelation (p<0,01) zwischen der Serumkonzentration im Blut sowie der eingenommenen Tagesdosis nachweisbar (Tabelle 18, Abbildung 7).

Tabelle 18 Übersicht über den Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis sowie der Konzentration der untersuchten Antidepressiva im Serum

VARIABLEN	N	MW ± SD	DOSIS	
			r <sub>s</sub>	p
<b>AMITRIPTYLIN</b>	118			
DOSIS (mg)		144 ± 50		
SUMMENSPIEGEL (ng/ml)		195 ± 117	0,334	<0,001
ANALYTENSPIEGEL (ng/ml)		113 ± 72	0,312	0,001
METABOLITENSPIEGEL (ng/ml)		83 ± 59	0,263	0,004
<b>DOXEPIN</b>	61			
DOSIS (mg)		149 ± 51		
SUMMENSPIEGEL (ng/ml)		85 ± 50	0,471	<0,001
ANALYTENSPIEGEL (ng/ml)		43 ± 26	0,479	<0,001
METABOLITENSPIEGEL (ng/ml)		42 ± 25	0,466	<0,001
<b>ES-CITALOPRAM</b>	58			
DOSIS (mg)		16 ± 7		
ANALYTENSPIEGEL (ng/ml)		30 ± 19	0,381	0,003
<b>MIRTAZAPIN</b>	123			
DOSIS (mg)		39 ± 12		
ANALYTENSPIEGEL (ng/ml)		51 ± 27	0,511	<0,001
<b>VENLAFAXIN</b>	146			
DOSIS (mg)		240 ± 111		
SUMMENSPIEGEL (ng/ml)		326 ± 189	0,512	<0,001
ANALYTENSPIEGEL (ng/ml)		117 ± 112	0,341	<0,001
METABOLITENSPIEGEL (ng/ml)		209 ± 142	0,533	<0,001



## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Konzentration serotonerger Antidepressiva im Blut und klinischen Gerinnungsparametern untersucht. Erstmals lag der Fokus einer Studie dabei auf der Serumkonzentration von Antidepressiva. Im Folgenden sollen das methodische Vorgehen dieser Arbeit sowie die Ergebnisse diskutiert und in die aktuelle Studienlage eingeordnet werden.

### 4.1 Methodik und Patientenkollektiv

Die Untersuchung basiert auf 35.765 TDM-Analysen, die zwischen 2008 und 2014 im Speziallabor für Therapeutisches Drug Monitoring der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt wurden. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, sodass keine kausalen Schlussfolgerungen möglich waren. Um im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings eine hohe Zuverlässigkeit sowie Reproduzierbarkeit der Analyseergebnisse zu gewährleisten, wurde die Qualität der Messungen regelmäßig durch interne und externe Kontrollen sichergestellt. Eine detaillierte Erfassung, Überwachung und Dokumentation der Gerinnungsparameter, Komedikation sowie Begleiterkrankungen in den Krankenakten wurde durch das Behandlungspersonal während des stationären Aufenthalts gewährleistet. Auf diese Weise war die sorgfältige Selektion antidepressiver Monotherapien sowie der Ausschluss aller gerinnungsbeeinflussender Arzneimittel im Rahmen dieser Arbeit möglich. Die Selektion des Untersuchungskollektivs ermöglichte einen Überblick über das Verordnungsmuster von gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten. Zehn Prozent der im ersten Selektionsschritt ausgewählten Monotherapien ( $N = 2.179$ ) mussten auf Grund der gleichzeitigen Einnahme von Antikoagulantien ausgeschlossen werden (Tabelle 19). Zu den häufigsten Antikoagulantien zählten Acetylsalicylsäure (ASS), Heparine und Phenprocoumon. 1% nahmen zudem Ibuprofen oder andere nicht steroidale Antirheumatika außer ASS ein. Die gleichzeitige Einnahme von Antikoagulantien und NSAR unter Antidepressivatherapie zeigte in vielen Studien gastrointestinale Blutungen mit odds ratios von bis zu 28 (Dall et al. 2009; de Abajo und Garcia-Rodriguez 2008; de Jong et al. 2003). Ein Ausschluss der genannten Begleitmedikamente war daher in der

hier vorliegenden Arbeit unumgänglich. Besonders bei älteren Patienten sind vermehrte Arzneimittelannahmen zu beobachten. Studien dazu belegen, dass Patienten über 65 Jahre in der Regel weitaus mehr Arzneimittel einnehmen als jüngere Patienten (Ryan et al. 2009; de Oliveira Martins et al. 2006; Field et al. 2004). In der Untersuchung von Ryan et al. (2009) nahmen Probanden im Alter von 65 bis 99 Jahren durchschnittlich fünf verschiedene Medikamente pro Tag ein. Zudem steigt nach Angaben des Arzneimittelreports von 2018 mit zunehmendem Alter gleichzeitig die Anzahl der verabreichten Tagesdosen (DDD) massiv an (Schwabe und Paffrath 2018). Liegt im Alter von 45-49 Jahren die Anzahl der Tagesdosen aller Arzneimittel je GKV Versichertem bei etwa 370 Millionen DDD, so verdreifacht sich die Einnahme bei den 65- bis 69-jährigen auf 1.130 Millionen DDD und steigt ab 85 Jahren auf 1.720 Millionen DDD (Schwabe und Paffrath 2018). Laut Tangiisuran et al. (2012) und Barry et al. (2006) wird etwa die Hälfte aller rezeptpflichtigen Arzneimittel an Patienten über 60 Jahre ausgegeben. Angiotensinhemmstoffe, Paracetamol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure (ASS), Metoclopramid, Insulin und Betablocker zählen in dieser Altersklasse zu den am häufigsten verordneten Pharmaka (de Oliveira Alves et al. 2014; Kaufman et al. 2002). Besonders bei antithrombotischen Arzneimitteln ist ab 65 Jahren ein starker Anstieg der verabreichten Tagesdosen (DDD) zu beobachten (Schwabe und Paffrath 2018). Mit steigender Anzahl gleichzeitig eingenommener Medikamente wäre eine Beeinträchtigung der Untersuchungsergebnisse wahrscheinlich gewesen. Das Höchstalter des Patientenkollektivs wurde daher auf 65 Jahre beschränkt. Eine hohe Validität konnte so gewährleistet werden.

Das Signifikanzniveau wurde im Rahmen der Untersuchung auf 5% festgelegt. Das Risiko einer Alpha-Fehler-Inflation durch multiple Tests kann daher als gering angesehen werden, da jedes Antidepressivum auf nur fünf Gerinnungsparameter getestet wurde. Gleichzeitig führte das retrospektive und naturalistische Studiendesign dazu, dass eine zeitgleiche Bestimmung der Gerinnungsparameter nicht bei jeder Serumkonzentrationsmessung vorlag. Da die Anzahl der Thrombozyten sowie ihr Volumen (MPV) in der täglichen Routine meist im Rahmen des kleinen Blutbildes mitbestimmt werden, lagen diese Werte vollständig bei allen Serumkonzentrationen vor. Die partielle Thromboplastinzeit sowie Quick und INR wurden hingegen bei nur 25% der analysierten Serumkonzentrationen erfasst. Erfolgte die Bestimmung der

Serumkonzentration und der Gerinnungsparameter an abweichenden Tagen, war ein Ausschluss notwendig. Nur so waren genaue Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Serumkonzentration und Blutgerinnung zu gewährleisten und mögliche Störfaktoren auszuschließen. Aussagen über die Gerinnungseigenschaften vor Beginn der Antidepressivatherapie sowie über die Dauer der bisherigen Einnahme des jeweiligen Antidepressivums bis zum Analysezeitpunkt waren in Folge der retrospektiven Datenerhebung ebenfalls nicht möglich. Eine Einnahmedauer von mindestens 14 Tagen während des Klinikaufenthalts war jedoch Selektionsvoraussetzung um einen „Steady-State“ sicherzustellen und bei einer durchschnittlichen Lebensdauer der Thrombozyten von fünf bis zehn Tagen mögliche Auswirkungen auf die Gerinnung beurteilen zu können (Jurk und Kehrel 2005). Eine Differenzierung zwischen Kurz- oder Langzeitwirkung nach Antidepressiva Einnahme war im Rahmen dieser Untersuchung daher ausgeschlossen. De Abajo konnte in seiner Übersichtsarbeit keine Einflüsse der Einnahmedauer von Antidepressiva wie beispielsweise Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Doxepin und Amitriptylin im Hinblick auf gastrointestinale Blutungen feststellen (de Abajo et al. 2006). Dennoch sind prospektive Studien wie die von Siddiqui et al. (2011) oder Lopez-Vilchez et al. (2014) in diesem Zusammenhang von Vorteil. Siddiqui et al. (2011) beobachteten nach dreimonatiger Einnahme von Fluoxetin eine signifikante Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), wobei sich diese immer noch im Normbereich befand. Lopez-Vilchez et al. (2014) wiesen bei Depressiven im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne depressive Erkrankung erhöhte Thrombozytenvolumina nach, die sich nach sechsmonatiger Es-Citalopram Einnahme wieder normalisierten. Die Gerinnungsparameter wurden in beiden genannten Studien bereits vor der ersten Einnahme bestimmt, was einen intraindividuellen Vergleich vor und während der Antidepressivatherapie ermöglichte. Bezüge auf die Serumkonzentrationen wurden jedoch nicht genommen. Weiter wurden ausschließlich Patienten mit schweren Depressionen eingeschlossen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Indikation der Behandlung mit Antidepressiva nicht berücksichtigt. Die Art der psychischen Störung war für die Fragestellung nicht von Interesse, da die Wirkung der Antidepressiva auf die Blutgerinnung unabhängig von der jeweiligen psychischen Erkrankung untersucht werden sollte. Da Antidepressiva zwar größtenteils, aber nicht ausschließlich zur

Therapie von depressiven Erkrankungen eingesetzt werden (Schwabe und Paffrath 2018), ist es möglich, dass neben Depressionen noch weitere psychische Erkrankungen wie beispielsweise Angst-, Zwangs- sowie Essstörungen und depressive Syndrome im Rahmen von schizoaffectiven Störungen vorgelegen haben könnten. Dennoch kann eine Beeinflussung der Gerinnung durch depressive Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden. Andere Untersuchungen widmeten sich dieser Fragestellung und fanden Modifikationen der Serotonintransporter, Anstiege der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren sowie signifikante Erhöhungen der Serotoninkonzentration im Blutplasma bei gleichzeitiger Abnahme der Thrombozyten (Lopez-Vilchez et al. 2014; Galan et al. 2009; Morel-Kopp et al. 2009; Ziegelstein et al. 2009; Musselman et al. 2000; Hrdina et al. 1995; Sheline et al. 1995). Bei zunehmender depressiver Symptomatik wurden verstärkte Plättchenaktivitäten mit Vergrößerung des Volumens sowie erhöhte Thrombozytenzahlen registriert (de Jonge et al. 2010; Morel-Kopp et al. 2009; Ziegelstein et al. 2009; Gerhard et al. 2002; Verkes et al. 1998; Mann et al. 1992). Nach medikamentöser Therapie u.a. mit den Antidepressiva Sertralin, Citalopram und Venlafaxin sank die Aktivität in den Studien von Markovitz et al. (2000) und Morel-Kopp et al. (2009) deutlich. Ob und inwieweit die Ergebnisse dieser Untersuchungen durch die Einwirkungen von psychischen Erkrankung beeinflusst wurden, ist auf Grund fehlender intraindividuelle Vergleichswerte vor und nach Krankheitseintritt nicht feststellbar. Entsprechend einiger Studien scheint sich eine Normalisierung der prothrombotischen Tendenz durch depressive Erkrankungen nach Wirkungseintritt der Antidepressiva einzustellen (Ehrlich und Humpel 2012; Markovitz et al. 2000). Gleichzeitig stellt sich die Frage, ob die potentielle Wirkung von Antidepressiva auf die Gerinnung auch von der Schwere der Depression beeinflusst wird. Weiterführende Longitudinalstudien mit größeren Stichproben sind zur Untersuchung der Gerinnungseigenschaften vor und während einer depressiven Erkrankung sowie vor, während und nach der Einnahme von Antidepressiva unter Einbeziehung der Serumkonzentrationsbestimmung sowie der Stärke der psychischen Erkrankung notwendig.

## 4.2 Ergebnisse

Die aktuelle Studienlage zeigt eine Vielzahl an Publikationen über veränderte Gerinnungseigenschaften sowie auftretende Blutungsereignisse nach Einnahme serotonerger Antidepressiva (Renoux et al. 2017; Laporte et al. 2016; Auerbach et al. 2013; Dall et al. 2009; Lewis et al. 2008; de Abajo et al. 2006; de Abajo et al. 2000; Taniguchi und Hamada 1996). Besonders selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer stehen dabei im Mittelpunkt (Meijer et al. 2004). Bis zum jetzigen Zeitpunkt war die Serumkonzentration von Antidepressiva im Hinblick auf Gerinnungsveränderungen kein Untersuchungsthema einer Studie. Nur wenige berücksichtigen die Tagesdosis (Eslami Shahrabaki 2014; Bjerkenstedt et al. 1985). Ein Zusammenhang zwischen der Dosis und veränderten Blutungseigenschaften konnte bisher im gastrointestinalen oder intrakranialen Bereich nicht beobachtet werden (de Abajo et al. 2006; de Abajo et al. 2000). Möglicherweise ist die fehlende Assoziation unter anderem darauf zurückzuführen, dass das Auftreten von Blutungsereignissen an sich analysiert wurde, statt im Detail nach kleinen aber signifikanten Veränderungen von Gerinnungsparameter zu suchen. Modifikationen der Gerinnungsparameter können auch pathologisch sein, ohne sich durch klinisch sichtbare Blutungsereignisse zu manifestieren. Weiter könnten zu kleine Stichproben und fehlende Homogenität verantwortlich sein. Ein Untersuchungskollektiv aufgeteilt nach einzelnen Antidepressiva statt nach Antidepressivagruppen könnte ebenfalls zu differenzierteren Ergebnissen beitragen. Der Ausschluss antikoagulativer Arzneimittel wie beispielsweise Thrombozytenaggregationshemmer und NSAR ist dabei wesentlich und erfolgte auch im Rahmen der Studien von Abajo aus den Jahren 2000 und 2006. Zuletzt ist ebenfalls zu bedenken, dass die Dosis nur eine Annäherung an die tatsächlich wirksame Arzneimittelkonzentration im Körper darstellt. Mögliche fehlende Zusammenhänge bisheriger Studien sind gegebenenfalls auch darauf zurückzuführen. Pfuhlmann et al. (2007), Hiemke et al. (2017) und Unterecker et al. (2012) zeigten trotz gleicher Dosis gravierende interindividuelle Unterschiede der Serumkonzentration um den Faktor 10 bis 20. Auch in der vorliegenden Arbeit lagen Schwankungen vor, die jedoch mit dem Faktor 3 bis 11 deutlich geringer ausfielen (Abbildung 7). In verschiedenen Publikationen werden interindividuelle Unterschiede im Stoffwechsel unter anderem bedingt durch Polypharmazie mit resultierenden Arzneimittelinteraktionen oder

altersbedingt verlängerte Eliminationszeiten für die Variabilität der Serumkonzentration verantwortlich gemacht (Unterecker et al. 2013; Waade et al. 2012; Reis et al. 2009). Möglicherweise ist die geringe Schwankung der Serumkonzentration im Rahmen dieser Arbeit auf die strenge Selektion des Untersuchungskollektivs zurückzuführen. Das Vorliegen antidepressiver Monotherapien, der konsequente Ausschluss serotonerg wirkender Psychopharmaka sowie die Altersbegrenzung auf 65 Jahre könnten mögliche Faktoren darstellen. Unabhängig davon war bei allen untersuchten Antidepressiva ein hochsignifikanter Zusammenhang in Form eines Anstiegs der Serumkonzentration mit zunehmender Dosis deutlich zu verzeichnen (Abbildung 7).

Die Ergebnisse im Rahmen der *interindividuellen* Analyse zeigen bei Patienten unter Amitriptylin-Therapie einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen dem Metabolitenspiegel Nortriptylin und der partiellen Thromboplastinzeit (PTT,  $r_s=0,564$ ;  $p=0,010$ ,  $N=20$ ). Betrachtet man die Verteilung der Daten näher, fällt ein Extremwert mit sehr hoher Nortriptylin-Konzentration auf (Konzentration<sub>NOR</sub>=339 ng/ml; PTT=31,3s; tägliche Dosis=180mg; Abbildung 4). Dieser liegt deutlich über dem therapeutischen Referenzbereich (Nortriptylin: 70-170ng/ml, Hiemke et al. 2017). Auch nach Ausschluss des Ausreißers bleibt der Zusammenhang weiterhin signifikant ( $r_s:0,562$ ,  $p=0,012$ ,  $N=19$ ), sodass eine Verzerrung der Ergebnisse durch diesen Ausreißer ausgeschlossen werden kann. Die Ursachen für die erhöhte Serumkonzentration sind gegebenenfalls auf das Alter des 62-jährigen Patienten sowie die vorliegende umfassende Komedikation mit Tavor®, Madopar®, Mirapexin®, Quilonum® und Lamictal® zurückzuführen. Da die meisten Psychopharmaka sowie andere Arzneimittel einem Phase-I-Metabolismus unterliegen, ist ein Anstieg der Arzneimittelkonzentration im Blut altersbedingt durch verzögerte Metabolisierung oder die gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneimittel möglich (Greiner 2010; Klotz 2009).

Auch wenn die vorliegende Untersuchung keine kausalen Schlussfolgerungen zulässt, lassen die Ergebnisse zumindest vermuten, dass mit steigender Nortriptylin-Konzentration die Inhibition der Serotonintransporter (SERT) verstärkt wird. Da die Aufnahme von Serotonin in die Blutplättchen primär über den Serotonintransporter erfolgt, ist bei einer SERT-Inhibition von einer Abnahme der

Serotoninkonzentration in den Thrombozyten auszugehen (Stahl und Meltzer 1978). Die signifikante Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit unter hoher Nortriptylin-Konzentration könnte daher eine Folge des reduzierten thrombozytären Serotoningehalts und der damit verbundenen verlängerten Hämostase sein. Anzumerken ist hierbei jedoch, dass unter Nortriptylin die noradrenerge gegenüber der serotonergen Komponente überwiegt. Unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wurde bereits mehrfach ein Rückgang des thrombozytären Monoamins um bis zu 83% beobachtet (Maurer-Spurej et al. 2004; Hergovich et al. 2000; Menys et al. 1996). Gleichzeitig wurde eine Abnahme der Thrombozytenaktivität mit gleichzeitig verminderter Aggregation nachgewiesen (Halperin und Reber 2007; Serebruany et al. 2003). Speziell unter Amitriptylin war bisher trotz seiner partiellen serotonergen Wirkung keine Reduktion der thrombozytären Serotoninkonzentration nachweisbar (Menys et al. 1996). Veränderungen in der Thrombozytenaktivität oder bei der Ausschüttung von Biomarkern während der Hämostase konnten ebenfalls nicht beobachtet werden (Pollock et al. 2000).

Die erhöhte Thrombozytenzahl unter hoher Konzentration Amitriptylin und Nortriptylin im Rahmen der *intraindividuellen* Ergebnisse deutet wiederum auf einen möglichen gegensteuernden Mechanismus hin die reduzierte Aktivität der Blutplättchen durch eine Steigerung ihrer Anzahl zu kompensieren. Die Untersuchung zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der Thrombozyten bei hoher und niedriger Konzentration im Blut. Aussagen über eine Kausalität der intra- sowie interindividuellen Zusammenhänge lässt das Studiendesign auch hier nicht zu. Veränderungen der partiellen Thromboplastinzeit sowie der Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von der Höhe der Serumkonzentration scheinen jedoch wahrscheinlicher als eine inverse Kausalität. Ähnliche Untersuchungen zu Veränderungen der Thrombozytenzahl liegen vor, kamen jedoch bisher zu keiner einheitlichen Aussage (Lopez-Vilchez et al. 2014; Song et al. 2012; Geiser et al. 2011; Siddiqui et al. 2011; Ataoglu und Canan 2009; Lederbogen et al. 2003). Auch hier beschäftigt sich die Mehrzahl der Publikationen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Lederbogen et al. (2003) beobachteten unter Amitriptylin ebenfalls leichte, wenn auch nicht signifikante Anstiege der Plättchenzahl ( $p < 0,06$ ) bei gleichzeitig signifikanter Abnahme des Plättchenvolumens. Unter Es-Citalopram wurden sowohl signifikante

Abnahmen der Plättchenanzahl als auch des Volumens verzeichnet (Song et al. 2012; Ataoglu und Canan 2009). Andere Studien wie die von Siddiqui et al. (2011) konnten weder für die Thrombozytenzahl noch für die partielle Thromboplastinzeit Veränderungen registrieren.

Ein negativer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Thrombozyten und ihrem mittleren Volumen ist durch zahlreiche Untersuchungen belegt und wurde auch in der vorliegenden Arbeit (Abbildung 6, Tabelle 21) mit hoher Signifikanz bestätigt (Canan et al. 2012; Yetkin 2008; Yang et al. 2006; Huczek et al. 2005; Hendra et al. 1988; Levin und Bessman 1983; Giles 1981; O'Brien 1974). Einzig Gronau et al. (2015) stellten eine positive Assoziation fest. Neben Veränderungen der Thrombozytenzahl und dem mittlerem Plättchenvolumen beobachteten Lederbogen et al. (2001) zudem signifikant erhöhte Quick-Werte nach der Einnahme von Amitriptylin. Die Untersuchungsgruppe erwägt jedoch ernährungsbedingte Einflüsse als potentielle Ursache. Gleichbleibende Quick-Werte wären an dieser Stelle eher nachvollziehbar, da der Test zur Kontrolle des extrinsischen Gerinnungssystems dient. Hier scheint eine Beeinflussung über das serotonerge System weniger wahrscheinlich. Modifikationen der primären Hämostase oder des intrinsischen Systems sind in diesem Zusammenhang naheliegender, da besonders an diesen Stellen Veränderungen der Thrombozytenfunktion Auswirkungen haben können (Halperin und Reber 2007). Die partielle Thromboplastinzeit als Kontrollparameter für das intrinsische System, dessen Reaktionen vor allem an der Oberfläche aktivierter Thrombozyten stattfinden, zeigte zur Serumkonzentration von Amitriptylin im Rahmen unserer interindividuellen Untersuchung positive Korrelationen. Ähnlich den vorliegenden Ergebnissen zu Amitriptylin wurde auch in der Untersuchung von Geiser et al. unter serotonergen Antidepressiva eine leicht verlängerte partielle Thromboplastinzeit festgestellt (Geiser et al. 2011). Gleichzeitig konnte ein reduziertes Gerinnungsverhalten mit signifikanter Abnahme der Fibrinogenkonzentration nachgewiesen werden. Diese Modifikation weist wiederum auf Einflüsse im Bereich der gemeinsamen Endstrecke hin. Die Studie von Geiser et al. differenziert hierbei jedoch nicht zwischen selektiven und nicht-selektiven serotonergen Antidepressiva, sodass Antidepressiva spezifische Aussagen nicht möglich sind. Diese sind jedoch von besonderem Interesse, da bisher vor allem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer mit Veränderungen der Gerinnungsparameter



und des Blutungsrisikos in Verbindung gebracht wurden. Die Ergebnisse dieser Studie legen im Unterschied zu den meisten Untersuchungen vor allem unter Amitriptylin-Therapie thrombozytäre Veränderungen im Zusammenhang mit der Serumkonzentration nahe. Signifikante Auffälligkeiten der Gerinnungsparameter unter einer Behandlung mit selektiven serotonergen Wiederaufnahmeinhibitoren waren hingegen nicht nachweisbar.

Das Wirkungsprofil von Amitriptylin sowie von Nortriptylin weist neben der Hemmung des Serotonintransporters zusätzlich eine starke Inhibition von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren auf (Roth et al. 2000). Es-Citalopram sowie Venlafaxin wirken hingegen nicht auf Serotoninrezeptoren. Mirtazapin als noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum hat ebenfalls eine inhibierende Wirkung auf 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren, beeinflusst jedoch die Wiederaufnahme von Serotonin über den Transporter nicht. Amitriptylin als Vertreter der trizyklischen Antidepressiva inhibiert somit neben Doxepin als einziges der untersuchten Antidepressiva sowohl Serotonintransporter als auch Serotoninrezeptoren. Dabei ist besonders der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor hervorzuheben. Er ist für die Gerinnung mitverantwortlich und spielt eine zentrale Rolle bei der Thrombozytenaggregation (Duerschmied und Bode 2009). Nach Blockade der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren wurde eine verminderte Thrombozytenaggregation beobachtet (Carneiro et al. 2008). Ein stark reduziertes Aggregationsverhalten kann wiederum eine verzögerte Gerinnung verursachen. Diese kann zu verlängerten partiellen Thromboplastinzeiten führen, wie sie in unserer Untersuchung im Zusammenhang mit erhöhten Nortriptylin-Konzentrationen nachgewiesen wurden. Reine 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorantagonisten wie Sarpogrelat werden bereits zur Reduktion thrombotischer Gefäßverschlüsse bei akuten Koronarsyndromen eingesetzt mit dem Ziel die Aggregation und Vasokonstriktion herabzusetzen (Nishihira et al. 2008; Nishihira et al. 2006). Auch nach der Einnahme von Antidepressiva wurde von Verbesserungen des prothrombotischen Verhaltens bei kardiovaskulären Erkrankungen berichtet (Lopez-Vilchez et al. 2014; Markovitz et al. 2000). Hierbei handelte es sich jedoch um Untersuchungen von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Amitriptylin als Inhibitor der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren wurde in diesem Zusammenhang bisher noch nicht untersucht. Studien zum Gerinnungsverhalten unter Amitriptylin im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen wären von Interesse, da eine erhöhte Anzahl an

5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei Patienten mit depressiven Erkrankungen signifikant häufiger bei kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet wurden (Morel-Kopp et al. 2009; Hrdina et al. 1995; Sheline et al. 1995; Arora und Meltzer 1989; Biegon et al. 1987). Möglicherweise kann bei antidepressiven Behandlungen mit Amitriptylin in Abhängigkeit von der Serumkonzentration Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen genommen werden. Die vorliegenden Zusammenhänge zwischen der partiellen Thromboplastinzeit und der Serumkonzentration unterstützen zumindest die Vermutung, dass die Stärke der Inhibition von Serotonintransportern und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren in Abhängigkeit von der Höhe der Serumkonzentration erfolgt und die gleichzeitige Hemmung beider Systeme eine Rolle im Hinblick auf veränderte Gerinnungsparameter unter Amitriptylin spielt.

Einige Studien sprechen Antidepressiva in Abhängigkeit von ihrer Affinität zum Serotonintransporter Einflüsse auf die Blutgerinnung zu. Bei Antidepressiva mit hoher Inhibitionsstärke wurde ein um den Faktor 2,6 gesteigertes Risiko für das Auftreten von Blutungsereignissen beobachtet (Meijer et al. 2004). In der Studie von Verdell et al. (2011) war kein Zusammenhang zwischen der Inhibitionsstärke von Serotonintransportern sowie 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren im Hinblick auf gastrointestinale oder intrakranielle Blutungen feststellbar. Vidal et al. (2008) konnten ebenfalls weder für Venlafaxin noch für Amitriptylin oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in Abhängigkeit von ihrer Affinität zum Serotonintransporter Blutungsereignisse beobachten. Die Inhibitionsstärke eines Antidepressivums wird zusätzlich durch seine Konzentration mitbestimmt. Je höher die Serumkonzentration, desto mehr Serotonintransporter können besetzt und damit inhibiert werden. Limitiert wird die Wirkung allerdings durch die maximale Sättigung der Transporter. Tatsumi et al. (1997) schreiben Es-Citalopram im Vergleich zu Nortriptylin eine um den Faktor 18 und in Bezug auf Amitriptylin eine etwa vierfach höhere Dissoziationskonstante und damit Wiederaufnahmeinhibition zu (Tabelle 23). Doxepin als weiteres Trizyklikum hat dagegen eine deutlich geringere Affinität und serotonerge Wirkung. Es besitzt im Vergleich zu Amitriptylin eine um den Faktor 16 geringere Affinität zu Serotonintransportern. Fehlende signifikante Zusammenhänge zwischen dem Doxepin-Spiegel und Gerinnungsparametern sind daher nachvollziehbar. Der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin weist hingegen eine

höhere Inhibitionsstärke des Serotonintransporters auf als Nortriptylin (Tabelle 23). Venlafaxin zeigte jedoch in der vorliegenden Studie weder für geringe noch für hohe Serumkonzentrationen Veränderungen der Gerinnungsparameter. Eine mögliche Ursache könnte die konzentrationsabhängige duale Wirkung sein, wodurch die rein serotonerge Komponente bereits bei geringeren Tagesdosen von 75-150mg auftritt (Blier et al. 2007; Gutierrez et al. 2003).

Die Berichte von auftretenden Blutungsereignissen unter der Einnahme von Antidepressiva stehen häufig mit der gleichzeitigen Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika im Zusammenhang (Anglin et al. 2014; Andrade et al. 2010; Dall et al. 2009; Dalton et al. 2003). Mehrheitlich wird dabei von gastrointestinalen Blutungen berichtet, einige Studien beschreiben zusätzlich das Auftreten von Petechien, Epistaxis oder intrakraniellen Blutungen (Hoirisch-Clapauch et al. 2014; Lange-Asschenfeldt 2013; Hackam und Mrkobrada 2012; Skop und Brown 1996). Untersuchungen von gastrointestinalen Blutungen beziehen sich vor allem auf die gleichzeitige Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Nur sehr wenige Studien wie die von Tata et al. (2005) betrachten zusätzlich die Wirkung von Trizyklika und NSAR. Diese Untersuchungsgruppe schreibt in Kombination mit NSAR selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ein etwas größeres Blutungsrisiko zu als trizyklischen Antidepressiva. Neben der Inhibition der Serotonin-Wiederaufnahme in die Thrombozyten sollen SSRI die Magensäureproduktion zusätzlich stimulieren und so gastrointestinale Blutungen begünstigen. In Tierversuchen konnten dosisabhängige Anstiege der Säureproduktion nachgewiesen werden (Andrade et al. 2010). Studien, die vergleichbare Untersuchungen zur Serumkonzentration durchgeführt haben, sind nicht bekannt. Konzentrationsabhängige Veränderungen der Magensäure wären jedoch denkbar. Neben der erhöhten Säuresekretion durch Antidepressiva fördert die zeitgleiche Hemmung der Prostaglandinsynthese durch nichtsteroidale Antirheumatika zusätzlich die Säurebildung. Zudem reduzieren NSAR die Thromboxan-Synthese und führen zu verminderten Thrombozytenfunktionen (Hohlfeld et al. 2013). Die Gefahr der Ulkusbildung mit dem Risiko einer Blutung steigt. Aktuelle Untersuchungen bestätigen diese Aussage. Anglin et al. (2014) beziffern die Chance (odds ratio) für das Auftreten oberer gastrointestinaler Blutungen unter Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer um den Faktor 1,66 erhöht, für nichtsteroidale Antirheumatika

2,88-fach gesteigert und für die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln aus beiden Gruppen sogar 4.25-fach gesteigert im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne medikamentöse Therapie. Dall et al. (2009) berichten sogar von größeren Chancenverhältnissen (odds ratio) sowohl bei alleiniger Einnahme von NSARs als auch unter Kombinationstherapien mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Bei zusätzlicher Therapie von Acetylsalicylsäure (ASS) traten gastrointestinale Blutungen noch häufiger auf (odds ratio=28; Dall et al. 2009). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit lagen unter Ausschluss aller gerinnungsbeeinflussender Medikationen (einschließlich NSARs) 98% der untersuchten Gerinnungsparameter im Normbereich (Abbildung 8 bis Abbildung 13). Das Risiko für Blutungskomplikationen ist folglich als sehr gering anzusehen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstützen daher die Beobachtung, dass die dokumentierten Blutungsereignisse aktueller Studien vor allem auf die kombinierte Einnahme von Antidepressiva, nichtsteroidalen Antirheumatika sowie Thrombozytenaggregationshemmern zurückzuführen sind. Ob und inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem klinischen Auftreten von Blutungen besteht, kann im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung nicht beantwortet werden. Weiterführende klinische Längsschnittstudien zur Untersuchung der Serumkonzentration von Antidepressiva im Hinblick auf Veränderungen der Blutgerinnung sowie auf das Risiko von Blutungsereignissen auch unter Einfluss von gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten wie nichtsteroidalen Antirheumatika wären wünschenswert.

## 5 Zusammenfassung

Das Verordnungsvolumen von Antidepressiva in Deutschland hat sich in den letzten zehn Jahren etwa verdoppelt. Gleichzeitig liegen zahlreiche Untersuchungen über erhöhte Blutungstendenzen unter der Therapie mit serotonergen Antidepressiva vor. Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass es unter anderem über das serotonerge System zu Beeinflussungen der Thrombozyteneigenschaften und in Folge dessen zu Veränderungen der Blutgerinnung kommen könnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration serotonerger Antidepressiva und der Blutgerinnung zu untersuchen. Im Gegensatz zur Dosis bietet die Serumkonzentration exakte Informationen über die tatsächlich wirkende Antidepressivamenge und berücksichtigt neben der Patientenadhärenz die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Beurteilung der Blutgerinnung erfolgte unter Zuhilfenahme von Gerinnungsparametern (Thrombozytenzahl, mittleres Plättchenvolumen, Quick, INR, partielle Thromboplastinzeit). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass mit steigender Serumkonzentration Veränderungen der Blutgerinnung und in Folge dessen auch der Gerinnungsparameter entstehen können. Darüber hinaus sollte untersucht werden unter welchen Antidepressiva potentielle Veränderungen auftreten. Es wurden Antidepressiva unterschiedlicher Wirkungsgruppen analysiert: Amitriptylin, Doxepin, Es-Citalopram, Mirtazapin und Venlafaxin. Besonders selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer standen auf Grund der aktuellen Studienlage im Verdacht Einfluss auf die Gerinnung zu nehmen. Um Antidepressiva spezifische Aussagen treffen zu können, war das Vorliegen einer antidepressiven Monotherapie grundlegendes Selektionskriterium. Alle potenziell gerinnungsbeeinflussenden sowie serotonerg wirkenden Arzneimittel wurden ausgeschlossen. Die Daten wurden retrospektiv erhoben und stammten von stationär therapierten Patienten der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg.

Die Untersuchungen ergaben für das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin signifikante Ergebnisse. Die *interindividuelle* Analyse zeigte signifikant positive Korrelationen zwischen der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und dem

Metabolitenspiegel (Nortriptylin-Konzentration,  $r_s=0,564$ ;  $p=0,010$ ,  $N=20$ ) sowie dem Summenspiegel von Amitriptylin (Amitriptylin- und Nortriptylin-Konzentration,  $r_s=0,477$ ;  $p=0,033$ ,  $N=20$ ). Darüber hinaus stellten sich im Rahmen der *intraindividuellen* Analyse signifikante Unterschiede zwischen der Thrombozytenzahl unter niedriger und hoher Amitriptylin-Konzentration dar ( $Z=-2,867$ ;  $p=0,004$ ,  $N=45$ ). Ergänzend wurde im Rahmen von explorativen Untersuchungen der Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis und der Serumkonzentration der Antidepressiva analysiert. Die Ergebnisse zeigten Schwankungen um den Faktor 3 bis 11, die im Vergleich zu anderen Studien geringer ausfielen.

Der Verdacht, dass besonders selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer einen erhöhten Einfluss auf die Gerinnungsparameter haben, wurde in der aktuellen Arbeit nicht bestätigt. Ebenso waren unter Doxepin, Mirtazapin und Venlafaxin keine Zusammenhänge zur Serumkonzentration zu beobachten. Die signifikanten Ergebnisse unter Amitriptylin lassen vermuten, dass nicht nur die Inhibition von Serotonintransportern, wie bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, sondern zusätzlich auch die Hemmung von Serotoninrezeptoren, wie dem 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor, eine Rolle im Hinblick auf Veränderungen von Thrombozyteneigenschaften spielen. Dennoch lagen im Rahmen dieser Untersuchung 98% der Gerinnungsparameter aller analysierten Antidepressiva im Normbereich.

Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass das Risiko immer wieder berichteter Blutungskomplikationen unter der Behandlung mit Antidepressiva trotz zunehmender Verordnungszahlen überschaubar scheint. Entsprechend aktueller Publikationen ist vermutlich erst bei zusätzlicher Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika sowie antikoagulativen Arzneimitteln von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen. Besonders gastrointestinale Blutungen spielen bei Kombination dieser Medikamente auf Grund der gesteigerten Magensäuresekretion eine Rolle. Ob die Serumkonzentration der Antidepressiva bei entsprechender Komedikation ebenfalls eine Rolle im Hinblick auf Veränderungen der Gerinnungsparameter spielt, sollte im Rahmen weiterführender Längsschnittstudien genauer untersucht werden. Ergänzend wären Untersuchungen zur Klärung des Kausalzusammenhangs wünschenswert, um das Blutungsrisiko im Zusammenhang mit Antidepressiva in Zukunft weiter minimieren zu können.

## 6 weiterführende Tabellen und Abbildungen

Tabelle 19 Detaillierte Übersicht ausgeschlossener Komedikation (N=713) aus den antidepressiven Monotherapien (N=2.179)

AUSGESCHLOSSENE KOMEDIKATION	N	ANTEIL AN MONOTHERAPIEN
<b>GERINNUNGSHEMMER</b>		<b>10,2%</b>
ACETYLSALICYLSÄURE	99	4,5%
HEPARINE	69	3,2%
PHENPROCOUMON	40	1,8%
CLOPIDOGREL	6	0,3%
DABIGATRAN	4	0,2%
PENTOXIFYLLIN	4	0,2%
<b>PSYCHOPHARMAKA</b>		<b>20,7%</b>
QUETIAPIN	213	9,8%
PREGABALIN	48	2,2%
RISPERIDON	38	1,7%
AGOMELATIN	38	1,7%
FLUPENTIXOL	34	1,6%
PERAZIN	19	0,9%
MELPERON	18	0,8%
METHYLPHENIDAT	11	0,5%
BUPROPION	9	0,4%
ARIPIPRAZOL	8	0,4%
OPIPRAMOL	7	0,3%
CLOZAPIN	4	0,2%
ZIPRASIDON	2	0,1%
ATOMOXETIN	1	} 0,1%
PALIPERIDON	1	
TRAZODON	1	
<b>NSAR AUßER ASS</b>		<b>1,3%</b>
IBUPROFEN	21	1,0%
ETORICOXIB	5	0,2%
ACEMETACIN	2	0,1%
<b>WEITERE KOMEDIKATIONEN</b>		<b>0,5%</b>
VITAMIN K	6	0,3%
MOXONIDIN	3	0,1%
PENTOXIFYLLIN	2	0,1%
	<b>713</b>	<b>32,7%</b>

Tabelle 20 Detaillierte Übersicht über die Verteilung der Gerinnungsparameter der ausgeschlossenen Antidepressiva Citalopram, Clomipramin, Nortriptylin und Sertralin

	ANZAHL GERINNUNGSPARAMETER	
	GRUPPE 1 INTERINDIVIDUELLE ANALYSE	GRUPPE 2 INTRAINDIVIDUELLE ANALYSE
<b>CITALOPRAM</b>		
PLC	10	-
MPV	5	-
QUICK	8	-
INR	8	-
PTT	7	-
<b>CLOMIPRAMIN</b>		
PLC	24	10
MPV	12	3
QUICK	7	2
INR	7	2
PTT	7	2
<b>NORTRIPTYLIN</b>		
PLC	6	-
MPV	3	-
QUICK	2	-
INR	2	-
PTT	2	-
<b>SERTRALIN</b>		
PLC	23	5
MPV	19	5
QUICK	8	1
INR	8	1
PTT	8	-
<b>SUMME</b>	<b>66</b>	<b>12</b>



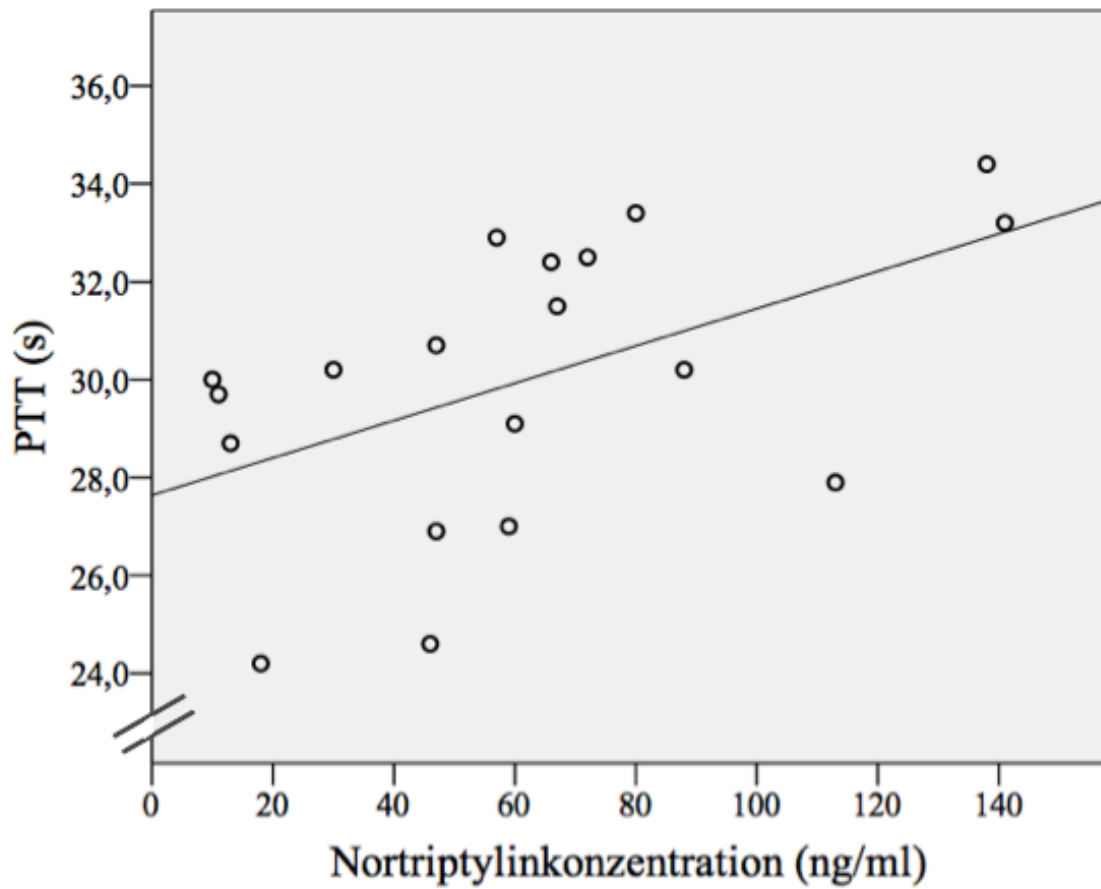


Abbildung 5 Metabolitenkonzentration (Nortriptylin) von Amitriptylin in Relation zur partiellen Thromboplastinzeit (PTT) ohne Extremwert (Nortriptylin-Konzentration<sub>EXTREM</sub>: 339ng/ml; N=19; p=0,012; r<sub>s</sub>:0,562; vgl. Abbildung 4)

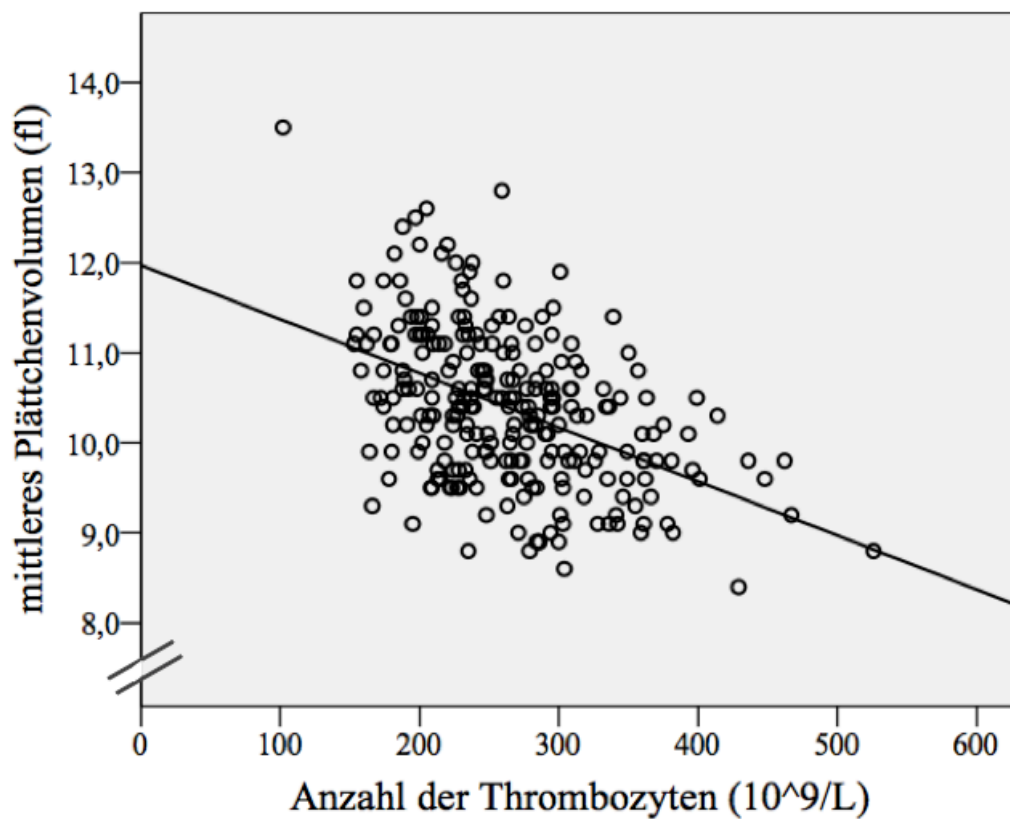


Abbildung 6 grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Anzahl der Thrombozyten und ihrem mittleren Plättchenvolumen (MPV)  
 Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho (N=246;  $r_s = -0,434$ ;  $p < 0,001$ )  
 MW  $\pm$  SD =  $264,6 \pm 66,5 \cdot 10^9/L$ , Spannweite:  $102-526 \cdot 10^9/L$

Tabelle 21 Deskriptive Statistik der Spearman-Rho-Korrelationsanalyse zwischen der Anzahl der Thrombozyten (PLC) sowie dem mittleren Plättchenvolumen (MPV)

	MW $\pm$ SD	SPANNWEITE
ANZAHL DER THROMBOZYTEN	$264,6 \pm 66,5 \cdot 10^9/L$	$102-526 \cdot 10^9/L$
MITTLERES PLÄTTCHENVOLUMEN	10,4fl	8,4-13,5fl

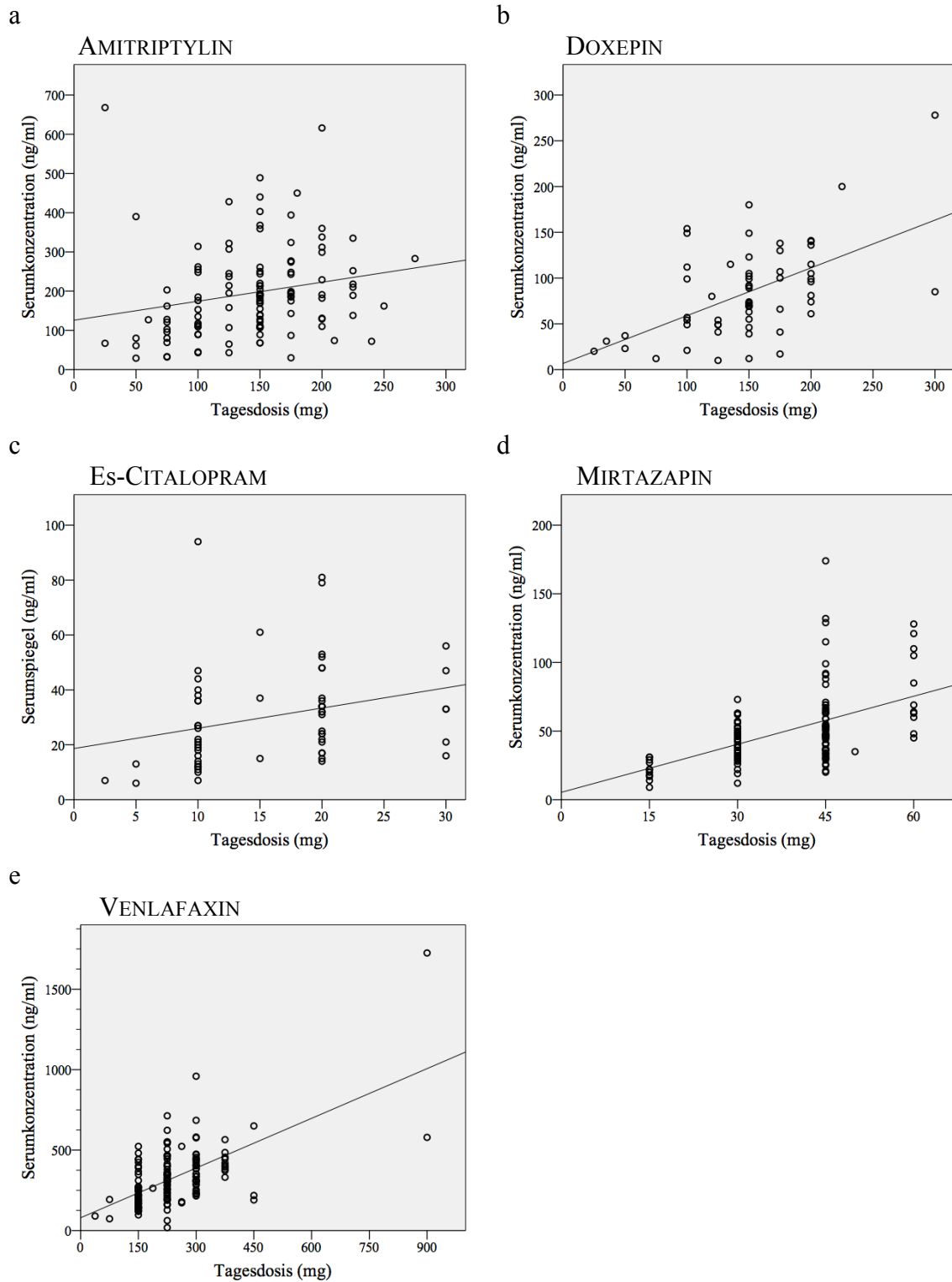


Abbildung 7 Grafische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Serumkonzentration (Summenspiegel) sowie der Tagesdosis der untersuchten Antidepressiva (Diagramm a-e)

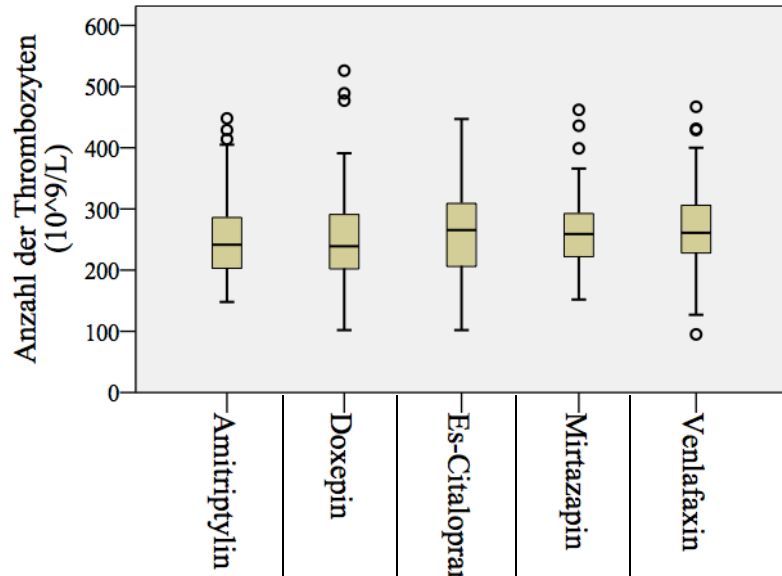


Abbildung 8

Boxplot Diagramm zur Verteilung der Thrombozytenanzahl (PLC) im Rahmen der interindividuellen Untersuchung aufgeteilt auf die untersuchten Antidepressiva

Normbereich PLC: 150-440 x10<sup>9</sup>/L

PLC (10 <sup>9</sup> /L)		Amitriptylin	Doxepin	Es-Citalopram	Mirtazapin	Venlafaxin
N		118	61	58	123	146
MEDIAN		242	239	266	259	261
MITTELWERT		253	256	269	262	268
RANGE		148-448	102-526	102-447	152-462	95-467

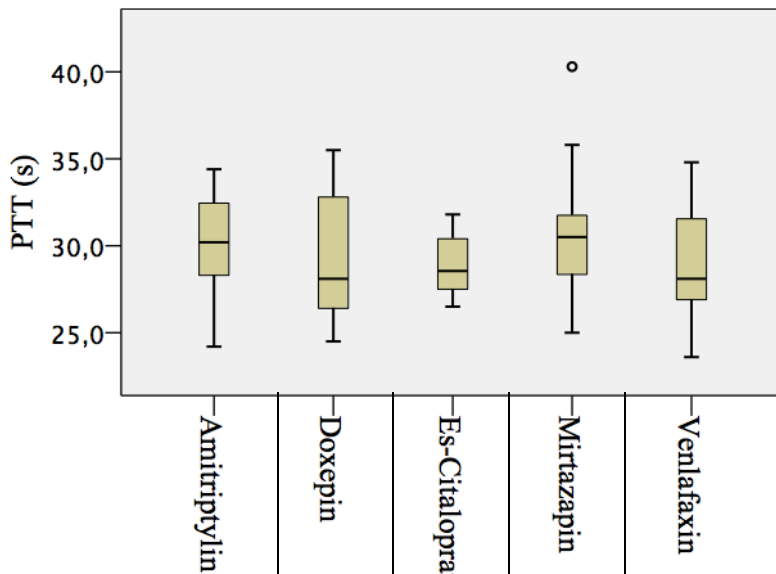


Abbildung 9

Boxplot Diagramm zur Verteilung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) im Rahmen der interindividuellen Untersuchung aufgeteilt auf die untersuchten Antidepressiva

Normbereich PTT: 20-40s

PTT (s)		Amitriptylin	Doxepin	Es-Citalopram	Mirtazapin	Venlafaxin
N		20	7	18	39	36
MEDIAN		30,2	28,1	28,6	30,5	28,1
MITTELWERT		30,0	29,5	29,0	30,4	28,7
RANGE		24,2 - 34,4	24,5 - 35,5	26,5 - 31,8	25,0 - 40,3	23,6 - 34,8

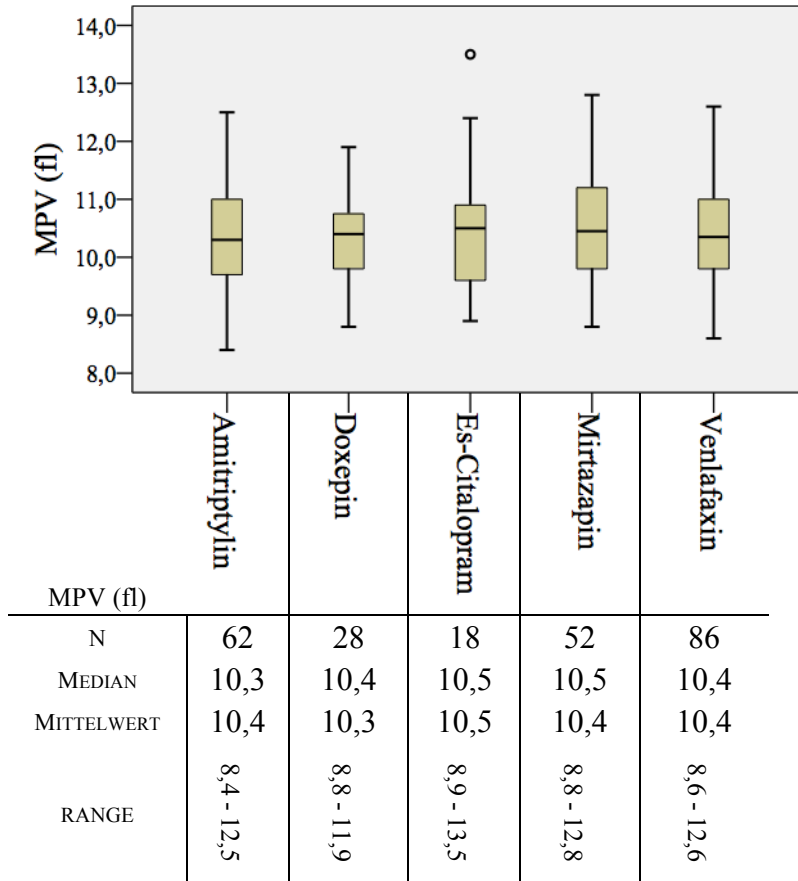


Abbildung 10  
 Boxplot Diagramm zur Verteilung des mittleren Plättchenvolumens (MPV) im Rahmen der interindividuellen Untersuchung aufgeteilt auf die untersuchten Antidepressiva  
 Normbereich MPV: 7-13fl

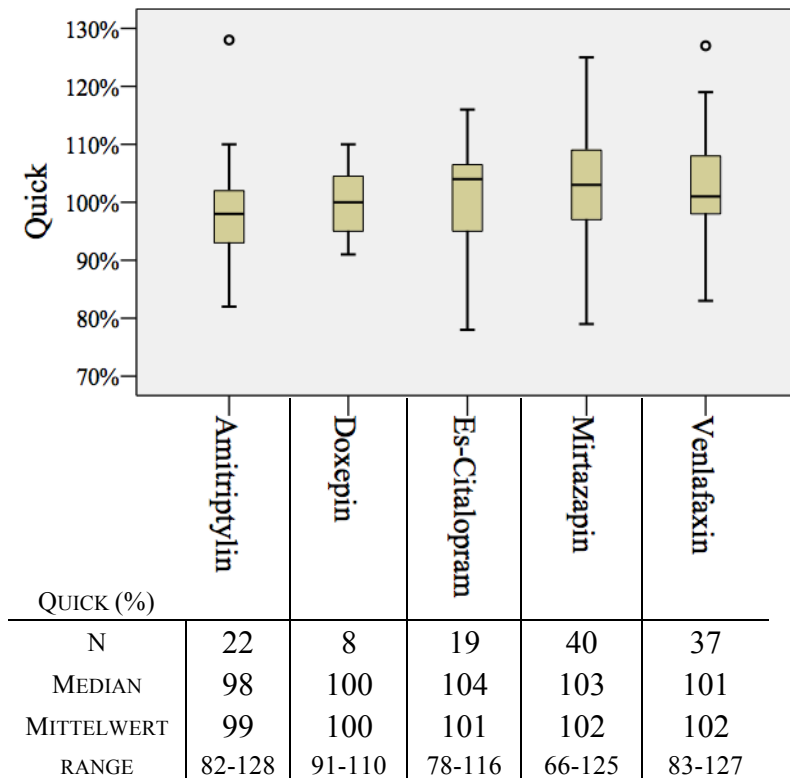


Abbildung 11  
 Boxplot Diagramm zur Verteilung des Quick-Wertes im Rahmen der interindividuellen Untersuchung aufgeteilt auf die untersuchten Antidepressiva  
 Normbereich Quick: 70-125%

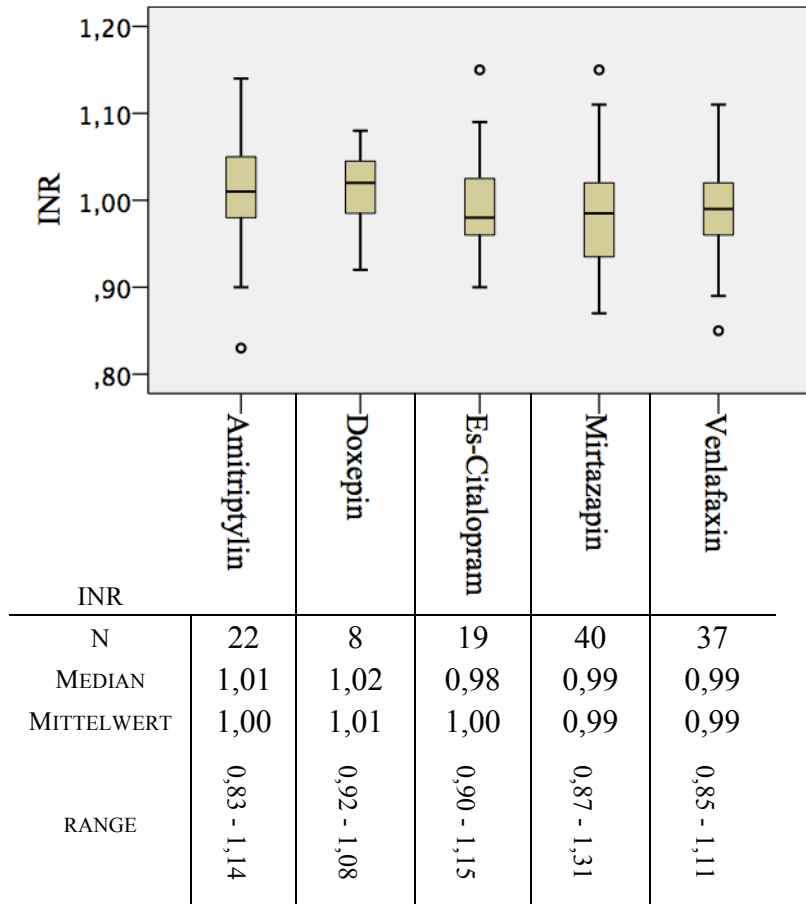


Abbildung 12

Boxplot Diagramm zur Verteilung des INR-Wertes im Rahmen der interindividuellen Untersuchung aufgeteilt auf die untersuchten Antidepressiva

Normbereich INR: 0,9-1,2

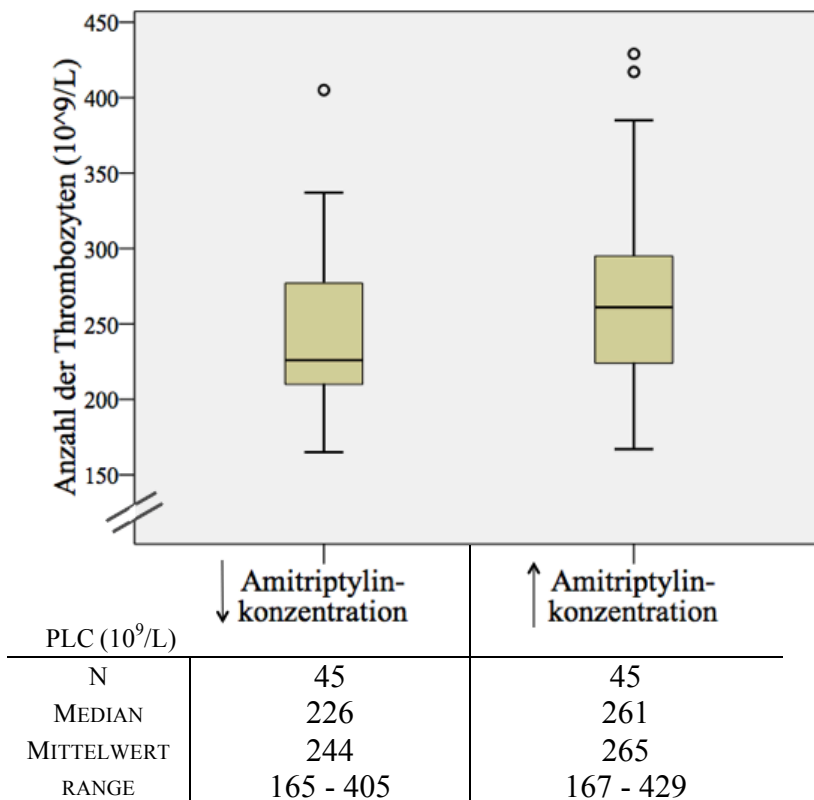


Abbildung 13

Boxplot Diagramm zur Verteilung der Thrombozytenanzahl (PLC) unter niedrigen sowie hohen Amitriptylin-Konzentrationen (Summenspiegel) im Rahmen der intraindividuellen Untersuchung

Normbereich PLC: 150-440 x10<sup>9</sup>/L

Tabelle 22 Spearman-Rho-Korrelation zwischen der Serumkonzentration und der Tagesdosis der untersuchten Antidepressiva

VARIABLEN	N	MW ± SD (ng/ml)	DOSIS	
			r <sub>s</sub>	p
<b>AMITRIPTYLIN</b>	118			
DOSIS		143,6±49,5		
SUMMENSPIEGEL		195,4±116,7	0,334	<0,001**
ANALYTENSPIEGEL		112,7±72,3	0,312	0,001**
METABOLITENSPIEGEL		82,7±58,9	0,263	0,004 *
<b>DOXEPIN</b>	61			
DOSIS		149,4±51,4		
SUMMENSPIEGEL		84,7±49,8	0,471	<0,001**
ANALYTENSPIEGEL		42,8±26,1	0,470	<0,001**
METABOLITENSPIEGEL		41,9±25,4	0,466	<0,001**
<b>ES-CITALOPRAM</b>	58			
DOSIS		16,0±7,0		
ANALYTENSPIEGEL		30,4±18,6	0,381	0,003**
<b>MIRTAZAPIN</b>	123			
DOSIS		38,7±11,7		
ANALYTENSPIEGEL		50,5±27,0	0,511	<0,001**
<b>VENLAFAXIN</b>	146			
DOSIS		239,6±111,0		
SUMMENSPIEGEL		326,2±188,5	0,512	<0,001**
ANALYTENSPIEGEL		117,0±112,3	0,341	<0,001**
METABOLITENSPIEGEL		209,2±141,6	0,533	<0,001**

\* p ≤ 0,05

\*\* p ≤ 0,01

Tabelle 23 Übersicht über die Dissoziationskonstanten ( $K_D$ ) der Antidepressiva für Serotonintransporter  
 Quelle: Tatsumi et al. (1997)

GRUPPE	ANTIDEPRESSIVA	$K_D$ (nM) SEROTONINTRANSPORTER
SSRI	(Es-)CITALOPRAM	1,16
TZA	AMITRIPTYLIN	4,3
SNRI	VENLAFAXIN	8,9
TZA	NORTRIPTYLIN	18,0
TZA	DOXEPIN	68
NASSA	MIRTAZAPIN	>100.000

↓  
ABNEHMENDE  
AFFINITÄT



## 7 Literaturverzeichnis

Aarts, N., et al. (2014). "Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and cerebral microbleeds in the general population." *Stroke* 45(7): 1951-1957.

Aleksovski, B., et al. (2018). "SSRI-reduced platelet reactivity in non-responding patients with life-long Recurrent Depressive Disorder: Detection and involved mechanisms." *Thromb Res* 165: 24-32.

Alvarez, J. C., et al. (1999). "Decreased platelet serotonin transporter sites and increased platelet inositol triphosphate levels in patients with unipolar depression: effects of clomipramine and fluoxetine." *Clin Pharmacol Ther* 66(6): 617-624.

Anda, R., et al. (1993). "Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults." *Epidemiology* 4(4): 285-294.

Andersohn, F., et al. (2009). "Citalopram-induced bleeding due to severe thrombocytopenia." *Psychosomatics* 50(3): 297-298.

Andrade, C., et al. (2010). "Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms." *J Clin Psychiatry* 71(12): 1565-1575.

Andrade, C. and E. Sharma (2016). "Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Abnormal Bleeding." *Psychiatr Clin North Am* 39(3): 413-426.

Andrade, L., et al. (2003). "The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys." *Int J Methods Psychiatr Res* 12(1): 3-21.

Andrews, P. W., et al. (2015). "Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response." *Neurosci Biobehav Rev* 51: 164-188.

Anglin, R., et al. (2014). "Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis." *Am J Gastroenterol* 109(6): 811-819.

Angst, J., et al. (2002). "Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252(5): 201-209.

Anttila, S. A. and E. V. Leinonen (2001). "A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine." *CNS Drug Rev* 7(3): 249-264.

Aravagiri, M., et al. (1999). "Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats." *Biopharm Drug Dispos* 20(8): 369-377.

Ariyo, A. A., et al. (2000). "Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group." *Circulation* 102(15): 1773-1779.

- Arora, R. C. and H. Y. Meltzer (1989). "Increased serotonin<sub>2</sub> (5-HT<sub>2</sub>) receptor binding as measured by 3H-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients." *Life Sci* 44(11): 725-734.
- Artigas, F. (2015). "Developments in the field of antidepressants, where do we go now?" *Eur Neuropsychopharmacol* 25(5): 657-670.
- Artigas, F., et al. (1985). "Serotonin in body fluids: characterization of human plasmatic and cerebrospinal fluid pools by means of a new HPLC method." *Life Sci* 37(5): 441-447.
- Ataoglu, A. and F. Canan (2009). "Mean platelet volume in patients with major depression: effect of escitalopram treatment." *J Clin Psychopharmacol* 29(4): 368-371.
- Atar, D., et al. (2006). "Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans." *J Clin Psychopharmacol* 26(2): 172-177.
- Auerbach, A. D., et al. (2013). "Perioperative use of selective serotonin reuptake inhibitors and risks for adverse outcomes of surgery." *JAMA Intern Med* 173(12): 1075-1081.
- Bak, S., et al. (2002). "Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study." *Stroke* 33(6): 1465-1473.
- Barbui, C., et al. (2009). "Antidepressant drug prescription and risk of abnormal bleeding: a case-control study." *J Clin Psychopharmacol* 29(1): 33-38.
- Barefoot, J. C. and M. Schroll (1996). "Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample." *Circulation* 93(11): 1976-1980.
- Barry, P. J., et al. (2006). "Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients." *J Clin Pharm Ther* 31(6): 617-626.
- Barton, D. A., et al. (2008). "Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: effect of genotype and therapy." *Arch Gen Psychiatry* 65(1): 38-46.
- Bath, P., et al. (2004). "Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease." *Stroke* 35(3): 622-626.
- Bath, P. M. and R. J. Butterworth (1996). "Platelet size: measurement, physiology and vascular disease." *Blood Coagul Fibrinolysis* 7(2): 157-161.
- Baumann, P., et al. (2004). "The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry." *Pharmacopsychiatry* 37(6): 243-265.
- Bessman, J. D., et al. (1981). "Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles." *Am J Clin Pathol* 76(3): 289-293.
- Biegón, A., et al. (1987). "Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor binding on blood platelets--a peripheral marker for depression?" *Life Sci* 41(22): 2485-2492.
- Bjerkenstedt, L., et al. (1985). "Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with

citalopram. A double-blind comparison of three dose levels." *Eur J Clin Pharmacol* 28(5): 553-557.

Blier, P., et al. (2007). "Effects of different doses of venlafaxine on serotonin and norepinephrine reuptake in healthy volunteers." *Int J Neuropsychopharmacol* 10(1): 41-50.

Bundesamt, S. (2017). "Krankheitskosten 2002 bis 2008 sowie 2015 in Deutschland nach Diagnosen, Einrichtungen, Alter und Geschlecht."

Busch, M. A., et al. (2013). "[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* 56(5-6): 733-739.

Canan, F., et al. (2012). "Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: the MELEN study." *J Psychiatr Res* 46(3): 298-302.

Carneiro, A. M., et al. (2008). "Interactions between integrin alphaIIb beta3 and the serotonin transporter regulate serotonin transport and platelet aggregation in mice and humans." *J Clin Invest* 118(4): 1544-1552.

Carney, R. M., et al. (2002). "Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms." *J Psychosom Res* 53(4): 897-902.

Ceylan, M. E. and M. H. Alpsan-Omay (2005). "Bleeding induced by SSRIs." *Eur Psychiatry* 20(8): 570-571.

Chu, S. G., et al. (2010). "Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis." *J Thromb Haemost* 8(1): 148-156.

Cleare, A. J. (1997). "Reduced whole blood serotonin in major depression." *Depress Anxiety* 5(2): 108-111.

Cohen, H. W., et al. (2000). "Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents." *Am J Med* 108(1): 2-8.

Cohen, Z., et al. (1996). "Serotonin in the regulation of brain microcirculation." *Prog Neurobiol* 50(4): 335-362.

Coppen, A., et al. (1973). "Total and free tryptophan concentration in the plasma of depressive patients." *Lancet* 2(7820): 60-63.

Coppen, A., et al. (1976). "5-Hydroxytryptamine (5-HT) in the whole-blood of patients with depressive illness." *Postgrad Med J* 52(605): 156-158.

Coupland, C. A., et al. (2011). "A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database." *Health Technol Assess* 15(28): 1-202, iii-iv.

Da Prada, M., et al. (1988). "Platelets as a model for neurones?" *Experientia* 44(2): 115-126.

- Dall, M., et al. (2009). "An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding." *Clin Gastroenterol Hepatol* 7(12): 1314-1321.
- Dalton, S. O., et al. (2003). "Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study." *Arch Intern Med* 163(1): 59-64.
- Dalton, S. O., et al. (2006). "SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing?" *CNS Drugs* 20(2): 143-151.
- de Abajo, F. J. and L. A. Garcia-Rodriguez (2008). "Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents." *Arch Gen Psychiatry* 65(7): 795-803.
- de Abajo, F. J., et al. (2000). "Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors." *Br J Clin Pharmacol* 50(1): 43-47.
- de Abajo, F. J., et al. (2006). "Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98(3): 304-310.
- de Abajo, F. J., et al. (1999). "Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study." *BMJ* 319(7217): 1106-1109.
- de Boer, T. (1996). "The pharmacologic profile of mirtazapine." *J Clin Psychiatry* 57 Suppl 4: 19-25.
- de Jong, J. C., et al. (2003). "Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects." *Br J Clin Pharmacol* 55(6): 591-595.
- de Jonge, P., et al. (2010). "Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: a critical review of the literature." *Neurosci Biobehav Rev* 35(1): 84-90.
- de Oliveira Alves, C., et al. (2014). "Beers criteria-based assessment of medication use in hospitalized elderly patients in southern Brazil." *J Family Med Prim Care* 3(3): 260-265.
- de Oliveira Martins, S., et al. (2006). "Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients--effect of the Beers criteria update." *Pharm World Sci* 28(5): 296-301.
- Debonnel, G., et al. (2007). "Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression." *Int J Neuropsychopharmacol* 10(1): 51-61.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P. u. N. D. (2015). "Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression " *AWMF -Leitlinie*.
- Dhaenen, H. (2001). "Imaging the serotonergic system in depression." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 Suppl 2: Ii76-80.

- Douros, A., et al. (2018). "Risk of Intracranial Hemorrhage Associated with the Use of Antidepressants Inhibiting Serotonin Reuptake: A Systematic Review." *CNS Drugs* 32(4): 321-334.
- Duerschmied, D. and C. Bode (2009). "[The role of serotonin in haemostasis]." *Hamostaseologie* 29(4): 356-359.
- Ehrlich, D. and C. Humpel (2012). "Platelets in psychiatric disorders." *World J Psychiatry* 2(6): 91-94.
- Eison, A. S. and U. L. Mullins (1996). "Regulation of central 5-HT<sub>2A</sub> receptors: a review of in vivo studies." *Behav Brain Res* 73(1-2): 177-181.
- Endler, G., et al. (2002). "Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease." *Br J Haematol* 117(2): 399-404.
- Eslami Shahrabaki, M. (2014). "Sertraline-related bleeding tendency: could it be dose-dependent?" *Iran J Psychiatry Behav Sci* 8(3): 81-83.
- Fava, M. and K. S. Kendler (2000). "Major depressive disorder." *Neuron* 28(2): 335-341.
- Fawcett, J. and R. L. Barkin (1998). "Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression." *J Affect Disord* 51(3): 267-285.
- Ferrari, A. J., et al. (2013). "Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010." *PLoS Med* 10(11): e1001547.
- Field, T. S., et al. (2004). "Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting." *J Am Geriatr Soc* 52(8): 1349-1354.
- Frasure-Smith, N. and F. Lesperance (2006). "Recent evidence linking coronary heart disease and depression." *Can J Psychiatry* 51(12): 730-737.
- Frieling, H., et al. (2007). "[New options in the treatment of depression]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 75(11): 641-652.
- Galan, A. M., et al. (2009). "Serotonergic mechanisms enhance platelet-mediated thrombogenicity." *Thromb Haemost* 102(3): 511-519.
- Geiser, F., et al. (2011). "Coagulation activation and fibrinolysis impairment are reduced in patients with anxiety and depression when medicated with serotonergic antidepressants." *Psychiatry Clin Neurosci* 65(5): 518-525.
- Gerhard, U. J., et al. (2002). "[Thrombocytic serotonin concentration in depressed children and adolescents]." *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 30(3): 163-172.
- Giles, C. (1981). "The platelet count and mean platelet volume." *Br J Haematol* 48(1): 31-37.
- Glassman, A. H. and P. A. Shapiro (1998). "Depression and the course of coronary artery disease." *Am J Psychiatry* 155(1): 4-11.

Graubner, D. m. B. (2014). "ICD-10-GM 2015 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme." 900.

Greiner, C. (2010). "Therapeutisches Drug-Monitoring — die Grundlagen " *Urban & Vogel, NeuroTransmitter* 2/2010.

Greisenegger, S., et al. (2004). "Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events?" *Stroke* 35(7): 1688-1691.

Gronau, W., et al. (2015). "Increased platelet count after treatment with venlafaxine or mirtazapine in depressed patients." *Pharmacopsychiatry* 48(1): 37-39.

Gründer, G., et al. (2014). "[Therapeutic drug monitoring in psychiatry. A brief summary of the new consensus paper by the task force on TDM of the AGNP]." *Nervenarzt* 85(7): 847-855.

Gutierrez, M. A., et al. (2003). "Venlafaxine: A 2003 update." *Clinical Therapeutics* 25(8): 2138-2154.

Hackam, D. G. and M. Mrkobrada (2012). "Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis." *Neurology* 79(18): 1862-1865.

Hallback, I., et al. (2012). "In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation." *Pharmacol Rep* 64(4): 979-983.

Halperin, D. and G. Reber (2007). "Influence of antidepressants on hemostasis." *Dialogues Clin Neurosci* 9(1): 47-59.

Harvey, A. T., et al. (2000). "Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine." *Arch Gen Psychiatry* 57(5): 503-509.

Hendra, T. J., et al. (1988). "Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure." *Diabetes Res Clin Pract* 5(1): 63-69.

Hepgul, N., et al. (2013). "Depression pathogenesis and treatment: what can we learn from blood mRNA expression?" *BMC Med* 11: 28.

Hergovich, N., et al. (2000). "Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings." *Clin Pharmacol Ther* 68(4): 435-442.

Hiemke, C., et al. (2017). "Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017." *Pharmacopsychiatry* 44(6): 195-235.

Hiemke, C., et al. (2018). "Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017." *Pharmacopsychiatry* 44(6): 195-235.

Hippisley-Cox, J., et al. (2001). "Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care." *BMJ* 323(7314): 666-669.

Hohlfeld, T., et al. (2013). "High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs--pharmacological mechanisms and clinical relevance." *Thromb Haemost* 109(5): 825-833.

- Hoirisch-Clapauch, S., et al. (2014). "Are the antiplatelet and profibrinolytic properties of selective serotonin-reuptake inhibitors relevant to their brain effects?" *Thromb Res* 134(1): 11-16.
- Holmsen, H. and H. J. Weiss (1979). "Secretable storage pools in platelets." *Annu Rev Med* 30: 119-134.
- Hrdina, P. D., et al. (1995). "Serotonergic markers in platelets of patients with major depression: upregulation of 5-HT<sub>2</sub> receptors." *J Psychiatry Neurosci* 20(1): 11-19.
- Hrdina, P. D., et al. (1997). "Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors unchanged by antidepressant treatment." *Psychiatry Res* 66(2-3): 73-85.
- Huczek, Z., et al. (2005). "Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention." *J Am Coll Cardiol* 46(2): 284-290.
- Humble, M., et al. (2001). "Reactivity of serotonin in whole blood: relationship with drug response in obsessive-compulsive disorder." *Biol Psychiatry* 49(4): 360-368.
- Jacobi, F., et al. (2014). "Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH)." *Int J Methods Psychiatr Res* 23(3): 304-319.
- Jiang, H. Y., et al. (2015). "Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 13(1): 42-50 e43.
- Jurk, K. and B. E. Kehrel (2005). "Platelets: physiology and biochemistry." *Semin Thromb Hemost* 31(4): 381-392.
- Kamath, S., et al. (2001). "Platelet activation: assessment and quantification." *Eur Heart J* 22(17): 1561-1571.
- Karpatkin, S., et al. (1978). "Heterogeneity of platelet function. Correlation with platelet volume." *Am J Med* 64(4): 542-546.
- Kaufman, D. W., et al. (2002). "Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey." *Jama* 287(3): 337-344.
- Kessler, R. C., et al. (2005). "Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003." *N Engl J Med* 352(24): 2515-2523.
- Kharofa, J., et al. (2007). "Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hemorrhagic stroke." *Stroke* 38(11): 3049-3051.
- Klotz, U. (2009). "Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly." *Drug Metab Rev* 41(2): 67-76.
- Kop, W. J., et al. (2002). "Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia." *Am J Cardiol* 89(4): 419-424.

- Kupfer, D. J., et al. (2012). "Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives." *Lancet* 379(9820): 1045-1055.
- Kurdyak, P. A., et al. (2005). "Antidepressants, warfarin, and the risk of hemorrhage." *J Clin Psychopharmacol* 25(6): 561-564.
- Lange-Asschenfeldt, C. (2013). "Geringfügig mehr Hirnblutungen unter SSRI." *MMW Fortschr Med* 155(10): 36.
- Laporte, S., et al. (2016). "Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies." *Pharmacol Res*.
- Laux, G. and O. Dietmaier (2012). *Praktische Psychopharmakotherapie*, Elsevier GmbH München.
- Lechin, F., et al. (1996). "Stress versus depression." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 20(6): 899-950.
- Lederbogen, F., et al. (2003). "Platelet counts in depressed patients treated with amitriptyline or paroxetine." *Eur Psychiatry* 18(2): 89-91.
- Lederbogen, F., et al. (2001). "Antidepressant treatment and global tests of coagulation and fibrinolysis." *J Clin Psychiatry* 62(2): 130.
- Leo, R., et al. (2006). "Association between enhanced soluble CD40 ligand and proinflammatory and prothrombotic states in major depressive disorder: pilot observations on the effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy." *J Clin Psychiatry* 67(11): 1760-1766.
- Lesch, K. P., et al. (1993). "Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter." *J Neurochem* 60(6): 2319-2322.
- Levin, J. and J. D. Bessman (1983). "The inverse relation between platelet volume and platelet number. Abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age." *J Lab Clin Med* 101(2): 295-307.
- Lewis, J. D., et al. (2008). "Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17(4): 328-335.
- Lopez-Vilchez, I., et al. (2014). "Prothrombotic platelet phenotype in major depression: downregulation by antidepressant treatment." *J Affect Disord* 159: 39-45.
- Lucki, I. (1998). "The spectrum of behaviors influenced by serotonin." *Biol Psychiatry* 44(3): 151-162.
- Lukas, P. S., et al. (2012). "Depressive symptoms, perceived social support, and prothrombotic measures in patients with venous thromboembolism." *Thromb Res* 130(3): 374-380.
- Maes, M. and W. Rief (2012). "Diagnostic classifications in depression and somatization should include biomarkers, such as disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway." *Psychiatry Res* 196(2-3): 243-249.



- Malison, R. T., et al. (1998). "Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography." *Biol Psychiatry* 44(11): 1090-1098.
- Mann, J. J., et al. (1992). "Platelet and whole blood serotonin content in depressed inpatients: correlations with acute and life-time psychopathology." *Biol Psychiatry* 32(3): 243-257.
- Mann, J. J., et al. (1986). "Increased serotonin<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims." *Arch Gen Psychiatry* 43(10): 954-959.
- Markovitz, J. H., et al. (2000). "Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: An open-label study." *Am J Psychiatry* 157(6): 1006-1008.
- Marquardt, L., et al. (2006). "Leukozyten-Thrombozyten Aggregate nach akutem ischämischen Schlaganfall." *Akt Neurol* 33(S 1): P462.
- Maske, U. E., et al. (2016). "Prevalence and correlates of DSM-IV-TR major depressive disorder, self-reported diagnosed depression and current depressive symptoms among adults in Germany." *J Affect Disord* 190: 167-177.
- Mathers, C. D. and D. Loncar (2006). "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030." *PLoS Med* 3(11): e442.
- Mathur, A., et al. (2001). "Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction." *Thromb Haemost* 85(6): 989-994.
- Maurer-Spurej, E., et al. (2004). "The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin." *Thromb Haemost* 91(1): 119-128.
- McCloskey, D. J., et al. (2008). "Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function." *Transl Res* 151(3): 168-172.
- McNicol, A. and S. J. Israels (1999). "Platelet dense granules: structure, function and implications for haemostasis." *Thromb Res* 95(1): 1-18.
- Meijer, W. E., et al. (2004). "Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants." *Arch Intern Med* 164(21): 2367-2370.
- Menys, V. C., et al. (1996). "Platelet 5-hydroxytryptamine is decreased in a preliminary group of depressed patients receiving the 5-hydroxytryptamine re-uptake inhibiting drug fluoxetine." *Clin Sci (Lond)* 91(1): 87-92.
- Morel-Kopp, M. C., et al. (2009). "The association of depression with platelet activation: evidence for a treatment effect." *J Thromb Haemost* 7(4): 573-581.
- Muck-Seler, D., et al. (2004). "Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women." *Psychiatry Res* 127(3): 217-226.
- Musselman, D. L., et al. (2000). "Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings." *Arch Gen Psychiatry* 57(9): 875-882.
- Musselman, D. L., et al. (1996). "Exaggerated platelet reactivity in major depression." *Am J Psychiatry* 153(10): 1313-1317.

- Nemeroff, C. B. and D. L. Musselman (2000). "Are platelets the link between depression and ischemic heart disease?" *Am Heart J* 140(4 Suppl): 57-62.
- Nielsen, M. and P. Gotzsche (2011). "An analysis of psychotropic drug sales. Increasing sales of selective serotonin reuptake inhibitors are closely related to number of products." *Int J Risk Saf Med* 23(2): 125-132.
- Nilsson, T., et al. (1999). "Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques." *Eur J Pharmacol* 372(1): 49-56.
- Nishihira, K., et al. (2006). "Inhibition of 5-hydroxytryptamine receptor prevents occlusive thrombus formation on neointima of the rabbit femoral artery." *J Thromb Haemost* 4(1): 247-255.
- Nishihira, K., et al. (2008). "Serotonin induces vasoconstriction of smooth muscle cell-rich neointima through 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptor in rabbit femoral arteries." *J Thromb Haemost* 6(7): 1207-1214.
- O'Brien, J. R. (1974). "Letter: A relationship between platelet volume and platelet number." *Thromb Diath Haemorrh* 31(2): 363-365.
- Ogawa, S., et al. (2014). "Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis." *J Clin Psychiatry* 75(9): e906-915.
- Opatrny, L., et al. (2008). "Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look." *Br J Clin Pharmacol* 66(1): 76-81.
- Owens, M. J. and C. B. Nemeroff (1994). "Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter." *Clin Chem* 40(2): 288-295.
- Oyesanmi, O., et al. (1999). "Hematologic side effects of psychotropics." *Psychosomatics* 40(5): 414-421.
- Park, Y., et al. (2002). "Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues." *Platelets* 13(5-6): 301-306.
- Pasquini, M., et al. (2014). "Ethiopathogenesis of depressive disorders." *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 10: 166-171.
- Penninx, B. W., et al. (2001). "Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study." *Arch Gen Psychiatry* 58(3): 221-227.
- Pfuhlmann, B., et al. (2007). "Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants in everyday clinical practice." *J Neural Transm Suppl*(72): 287-296.
- Piccinelli, M. and G. Wilkinson (2000). "Gender differences in depression." *The British Journal of Psychiatry* 177(6).
- Po, A. L. (1999). "Antidepressants and upper gastrointestinal bleeding." *BMJ* 319(7217): 1081-1082.
- Pollock, B. G., et al. (2000). "Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment." *J Clin Psychopharmacol* 20(2): 137-140.

- Purselle, D. C. and C. B. Nemeroff (2003). "Serotonin transporter: a potential substrate in the biology of suicide." *Neuropsychopharmacology* 28(4): 613-619.
- Quintana, J. (1992). "Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression. Clinical, therapeutic, and biological correlations." *J Affect Disord* 24(2): 55-62.
- Redrobe, J. P., et al. (1998). "Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity." *Psychopharmacology (Berl)* 138(1): 1-8.
- Reis, M., et al. (2009). "Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database." *Ther Drug Monit* 31(1): 42-56.
- Renoux, C., et al. (2017). "Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage." *JAMA Neurol* 74(2): 173-180.
- Ressler, K. J. and C. B. Nemeroff (2000). "Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders." *Depress Anxiety* 12 Suppl 1: 2-19.
- Rodgers, G. M. (1999). "Overview of platelet physiology and laboratory evaluation of platelet function." *Clin Obstet Gynecol* 42(2): 349-359.
- Roose, S. P. and A. H. Glassman (1994). "Antidepressant choice in the patient with cardiac disease: lessons from the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) studies." *J Clin Psychiatry* 55 Suppl A: 83-87; discussion 88-89, 98-100.
- Roose, S. P. and M. Miyazaki (2005). "Pharmacologic treatment of depression in patients with heart disease." *Psychosom Med* 67 Suppl 1: S54-57.
- Rosner, B. and R. J. Glynn (2011). "Power and sample size estimation for the clustered wilcoxon test." *Biometrics* 67(2): 646-653.
- Roth, B., et al. (2000). *The Multiplicity of Serotonin Receptors: Uselessly Diverse Molecules or an Embarrassment of Riches?*
- Ryan, C., et al. (2009). "Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care." *Br J Clin Pharmacol* 68(6): 936-947.
- Sanner, J. E., et al. (2013). "The role of platelet serotonin and depression in the acute coronary syndrome population." *Yale J Biol Med* 86(1): 5-13.
- Sarma, A. and M. K. Horne, 3rd (2006). "Venlafaxine-induced ecchymoses and impaired platelet aggregation." *Eur J Haematol* 77(6): 533-537.
- Scheitz, J. F., et al. (2017). "Intracerebral Hemorrhage and Outcome After Thrombolysis in Stroke Patients Using Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors." *Stroke* 48(12): 3239-3244.
- Schins, A., et al. (2004). "Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients." *Life Sci* 76(6): 637-650.
- Schwabe, U. and D. Paffrath (2018). *Arzneiverordnungs-Report 2018*, Springer-Verlag.

- Seidel, A., et al. (1996). "Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts." *Acta Psychiatr Scand* 94(3): 198-204.
- Seligman, F. and C. B. Nemeroff (2015). "The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications." *Ann N Y Acad Sci*.
- Serebruany, V. L. (2006). "Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something?" *Am J Med* 119(2): 113-116.
- Serebruany, V. L., et al. (2003). "Selective serotonin reuptake inhibitors yield additional antiplatelet protection in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin." *Eur J Heart Fail* 5(4): 517-521.
- Serebruany, V. L., et al. (2003). "Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy." *Circulation* 108(8): 939-944.
- Serebruany, V. L., et al. (2001). "Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors." *Pharmacol Res* 43(5): 453-462.
- Sghendo, L. and J. Mifsud (2012). "Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: using fluoxetine as a model." *J Pharm Pharmacol* 64(3): 317-325.
- Shah, B., et al. (2014). "Mean platelet volume reproducibility and association with platelet activity and anti-platelet therapy." *Platelets* 25(3): 188-192.
- Sheline, Y. I., et al. (1995). "Platelet serotonin markers and depressive symptomatology." *Biol Psychiatry* 37(7): 442-447.
- Shimbo, D., et al. (2002). "Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes." *Am J Cardiol* 89(3): 331-333.
- Siddiqui, R., et al. (2011). "SSRI-induced coagulopathy: is it reality?" *Ther Adv Psychopharmacol* 1(6): 169-174.
- Skop, B. P. and T. M. Brown (1996). "Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors." *Psychosomatics* 37(1): 12-16.
- Slavka, G., et al. (2011). "Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(5): 1215-1218.
- Song, H. R., et al. (2012). "Platelet count alterations associated with escitalopram, venlafaxine and bupropion in depressive patients." *Psychiatry Clin Neurosci* 66(5): 457-459.
- Speckmann, E.-J., et al. (2008). *Physiologie*. München, Elsevier GmbH.

- Stahl, S. M. (1977). "The human platelet. A diagnostic and research tool for the study of biogenic amines in psychiatric and neurologic disorders." *Arch Gen Psychiatry* 34(5): 509-516.
- Stahl, S. M. and H. Y. Meltzer (1978). "A kinetic and pharmacologic analysis of 5-hydroxytryptamine transport by human platelets and platelet storage granules: comparison with central serotonergic neurons." *J Pharmacol Exp Ther* 205(1): 118-132.
- Stratz, C., et al. (2008). "Identification of 5-HT<sub>3</sub> receptors on human platelets: increased surface immunoreactivity after activation with adenosine diphosphate (ADP) and thrombin receptor-activating peptide (TRAP)." *Thromb Haemost* 99(4): 784-786.
- Strubel, T., et al. (2010). "[SSRI - treatment and bleeding. What risks do we take?]." *Nervenarzt* 81(5): 549-555.
- Struder, H. K. and H. Weicker (2001). "Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part I." *Int J Sports Med* 22(7): 467-481.
- Takahashi, S. (1976). "Reduction of blood platelet serotonin levels in manic and depressed patients." *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 30(4): 475-486.
- Tangiisuran, B., et al. (2012). "Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients." *Drugs Aging* 29(8): 669-679.
- Taniguchi, S. and T. Hamada (1996). "Photosensitivity and thrombocytopenia due to amitriptyline." *Am J Hematol* 53(1): 49-50.
- Tata, L. J., et al. (2005). "Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding?" *Aliment Pharmacol Ther* 22(3): 175-181.
- Tata, L. J., et al. (2005). "General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction." *Heart* 91(4): 465-471.
- Tatsumi, M., et al. (1997). "Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters." *Eur J Pharmacol* 340(2-3): 249-258.
- Tharmapathy, P., et al. (2000). "Venlafaxine treatment stimulates blood platelet activity." *J Clin Psychopharmacol* 20(5): 589-590.
- Thaulow, E., et al. (1991). "Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men." *Circulation* 84(2): 613-617.
- Turker, Y., et al. (2015). "Mechanical prosthetic valve disease is related with an increase in depression and anxiety disorder." *Med Glas (Zenica)* 12(1): 86-92.
- Ulrich, S. and J. Lauter (2002). "Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression." *Clin Pharmacokinet* 41(11): 853-876.

- Unterecker, S., et al. (2012). "The effect of age, sex, smoking and co-medication on serum levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under naturalistic conditions." *Pharmacopsychiatry* 45(6): 229-235.
- Unterecker, S., et al. (2013). "Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions." *J Neural Transm (Vienna)* 120(8): 1237-1246.
- van der Loo, B. and J. F. Martin (1999). "A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(3): 672-679.
- van Praag, H. M. (1982). "Depression, suicide and the metabolism of serotonin in the brain." *J Affect Disord* 4(4): 275-290.
- van Walraven, C., et al. (2001). "Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study." *BMJ* 323(7314): 655-658.
- Verdel, B. M., et al. (2011). "Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding." *Clin Pharmacol Ther* 89(1): 89-96.
- Verkes, R. J., et al. (1998). "Mood correlates with blood serotonin, but not with glucose measures in patients with recurrent suicidal behavior." *Psychiatry Res* 80(3): 239-248.
- Vidal, X., et al. (2008). "Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study." *Drug Saf* 31(2): 159-168.
- Vikenes, K., et al. (1999). "Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events." *Circulation* 100(5): 483-489.
- von Känel, R. (2004). "Platelet hyperactivity in clinical depression and the beneficial effect of antidepressant drug treatment: how strong is the evidence?" *Acta Psychiatr Scand* 110(3): 163-177.
- von Känel, R., et al. (2012). "Relation of psychological distress to the international normalized ratio in patients with venous thromboembolism with and without oral anticoagulant therapy." *J Thromb Haemost* 10(8): 1547-1555.
- Von Ruden, A. E., et al. (2008). "Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cardiovascular morbidity and mortality." *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 13(1): 32-40.
- Waade, R. B., et al. (2012). "Serum concentrations of antidepressants in the elderly." *Ther Drug Monit* 34(1): 25-30.
- Waloszek, J. M., et al. (2015). "Early physiological markers of cardiovascular risk in community based adolescents with a depressive disorder." *J Affect Disord* 175: 403-410.
- Walther, D. J., et al. (2003). "Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform." *Science* 299(5603): 76.

- Weinrieb, R. M., et al. (2003). "A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients." *J Clin Psychiatry* 64(12): 1502-1510.
- Wessinger, S., et al. (2006). "Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis." *Aliment Pharmacol Ther* 23(7): 937-944.
- Wiegand, H. F., et al. (2016). "Major depression treatment in Germany-descriptive analysis of health insurance fund routine data and assessment of guideline-adherence." *J Affect Disord* 189: 246-253.
- Wittchen, H. U., et al. (2011). "The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010." *Eur Neuropsychopharmacol* 21(9): 655-679.
- Wittchen, H. U., et al. (2010). "Depressive Erkrankungen." *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 51.
- Wittchen, H. U., et al. (1999). "[Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany--initial results of an additional federal survey of "psychiatric disorders"]." *Gesundheitswesen* 61 Spec No: S216-222.
- Wulsin, L. R., et al. (2009). "Depression and whole blood serotonin in patients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study." *Psychosom Med* 71(3): 260-265.
- Wysokinski, A. and E. Szczepocka (2016). "Platelet parameters (PLT, MPV, P-LCR) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder." *Psychiatry Res* 237: 238-245.
- Xu, H. B., et al. (2012). "Potential clinical utility of plasma amino acid profiling in the detection of major depressive disorder." *Psychiatry Res* 200(2-3): 1054-1057.
- Yang, A., et al. (2006). "Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris." *Thromb Res* 117(4): 371-377.
- Yates, M., et al. (1990). "5HT<sub>2</sub> receptor changes in major depression." *Biol Psychiatry* 27(5): 489-496.
- Yetkin, E. (2008). "Mean platelet volume not so far from being a routine diagnostic and prognostic measurement." *Thromb Haemost* 100(1): 3-4.
- Ziegelstein, R. C., et al. (2009). "Platelet function in patients with major depression." *Intern Med J* 39(1): 38-43.

# DANKSAGUNG

---

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker herzlich für die Überlassung des Themas sowie die fachliche Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Seine allzeit gewährte Unterstützung, die konstruktive Kritik sowie die zahlreichen Besprechungen waren eine große Hilfe.

Für die Unterstützung bei der Datenerhebung geht mein Dank an das Team des TDM-Labors sowie die hilfsbereiten Mitarbeiter des Archivs der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg.

Des Weiteren danke ich Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Kroiss für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Meinen Freunden möchte ich für die unvergessliche gemeinsame Zeit in Würzburg danken.

Abschließend gilt besonderer Dank meiner Familie, besonders meinen Eltern und meinem Freund, die mich immer wieder motivieren und mir den nötigen Rückhalt geben.



# LEBENS LAUF

## PERSÖNLICHE DATEN

---

Name Franziska Simoneit

## BERUF

---

Zahnärztin

## HOCHSCHULBILDUNG

---

2014 Abschluss Staatsexamen Zahnmedizin und Erteilung der  
Approbation

2009 - 2014 Studium der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-  
Universität Würzburg

