

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Deckert

**DER ZUSAMMENHANG DER MEDIKAMENTENSERUMKONZENTRATION
VON STIMMUNGSSTABILISATOREN MIT ENTZÜNDUNGSPARAMETERN**

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

vorgelegt von
Caroline Bartram, geb. Schäfer
aus Crailsheim

Würzburg, Oktober 2020

Referent bzw. Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. S. Unterecker
Korreferent bzw. Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. med. habil. M. Faßnacht-Capeller
Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.09.2020

Die Promovendin ist Zahnärztin

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung

- 1.1 Allgemeine Grundlagen einer rationalen Psychopharmakotherapie
 - 1.1.1 Bedeutung der Pharmakodynamik
 - 1.1.2 Bedeutung der Pharmakokinetik
 - 1.1.3 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Wirkung: Konzept des therapeutischen Bereichs
- 1.2 Stimmungsstabilisatoren
 - 1.2.1 Definition
 - 1.2.2 Anwendungsgebiete
 - 1.2.2.1 Bipolare affektive Störung
 - 1.2.2.2 Schizoaffektive Störung
 - 1.2.2.3 Rezidivierende Depressive Störung
 - 1.2.2.4 Andere Indikationen
 - 1.2.3 Substanzen
 - 1.2.3.1 Lithium
 - 1.2.3.2 „Atypische“ Antipsychotika („Antipsychotika der 2. Generation“)
 - 1.2.3.3 Valproat
 - 1.2.3.4 Lamotrigin
 - 1.2.3.5 Carbamazepin
 - 1.2.4 Rolle des therapeutischen Bereichs in der Anwendung von Stimmungsstabilisatoren
- 1.3 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
 - 1.3.1 Definition
 - 1.3.2 TDM als Methode zur Kontrolle pharmakokinetischer Einflussgrößen in der Arzneimitteltherapie
 - 1.3.3 Metabolisierung/Biotransformation als wichtige pharmakokinetische Einflussgröße in der klinischen Praxis
 - 1.3.4 Inter- und intraindividuelle Variabilität der Metabolisierung

- 1.3.4.1 Genetische Faktoren
 - 1.3.4.2 Arzneimittelinteraktionen
 - 1.3.4.3 Weitere Einflussgrößen
 - 1.3.5 Entzündung als potentiell relevante Einflussgröße auf den Metabolismus
- 1.4 Entzündungsvorgänge und ihr Einfluss auf die Serumkonzentration
 - 1.4.1 Physiologische Vorgänge bei Entzündungsprozessen
 - 1.4.2 Entzündungsparameter als Indikatoren entzündlicher Prozesse
 - 1.4.2.1 Leukozyten
 - 1.4.2.2 C-reaktives Protein
 - 1.4.2.3 Körpertemperatur
 - 1.4.3 Pathophysiologische Erklärungsmodelle
 - 1.4.4 Datenlage zum Zusammenhang von Medikamenten mit Entzündungsprozessen
 - 1.4.4.1 Theophyllin
 - 1.4.4.2 Clozapin
 - 1.4.4.3 Alprazolam
 - 1.4.4.4 Citalopram und Venlafaxin
- 1.5 Fragestellung und Zielsetzung
- 1.6 Hypothesen

2 Material und Methoden

- 2.1 Datenerhebung
- 2.2 Datenverarbeitung
 - 2.2.1 Mann-Whitney-U-Test
 - 2.2.2 Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

3 Ergebnisse

- 3.1 Valproat (VPA)
 - 3.1.1 Leukozytenzahl
 - 3.1.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht
 - 3.1.1.2 Verteilung der dosiskorrigierten Valproatkonzentrationen
 - 3.1.1.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten

Leukozytenwerten

3.1.1.4 Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und dosiskorrigierter Valproatkonzentration

3.1.2 C-reaktives Protein

3.1.2.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

3.1.2.2 Verteilung der dosiskorrigierten Valproatkonzentrationen

3.1.2.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten CRP-Werten

3.1.2.4 Zusammenhang zwischen CRP-Wert und dosiskorrigierter Valproatkonzentration

3.1.3 Körpertemperatur

3.1.3.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

3.1.3.2 Verteilung der dosiskorrigierten Valproatkonzentrationen

3.1.3.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten Körpertemperaturen

3.2 Lamotrigin (LTG)

3.2.1 Leukozytenzahl

3.2.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

3.2.1.2 Verteilung der dosiskorrigierten Lamotriginkonzentrationen

3.2.1.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten Leukozytenwerten

3.2.1.4 Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und dosiskorrigierter Lamotriginkonzentration

3.2.2 C-reaktives Protein

3.2.2.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

3.2.2.2 Verteilung der dosiskorrigierten Lamotriginkonzentrationen

3.2.2.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten CRP-Werten

3.2.2.4 Zusammenhang zwischen CRP-Wert und dosiskorrigierter Lamotriginkonzentration

3.2.3 Körpertemperatur

3.2.3.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

3.2.3.2 Verteilung der dosiskorrigierten Lamotriginkonzentrationen

3.2.3.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten

Körpertemperaturen

3.3 Carbamazepin (CBZ)

3.3.1 Leukozytenzahl

3.3.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

3.3.1.2 Verteilung der dosiskorrigierten Carbamazepinkonzentrationen

3.3.1.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten

Leukozytenwerten

3.3.2 C-reaktives Protein

3.3.2.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

3.3.2.2 Verteilung der dosiskorrigierten Carbamazepinkonzentrationen

3.3.2.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten

CRP-Werten

3.3.2.4 Zusammenhang zwischen CRP-Wert und dosiskorrigierter

Carbamazepinkonzentration

3.3.3 Körpertemperatur

3.3.3.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

3.3.3.2 Verteilung der dosiskorrigierten Carbamazepinkonzentrationen

3.3.3.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten

Körpertemperaturen

4 Diskussion

4.1 Limitationen

4.2 Valproat

4.3 Lamotrigin

4.4 Carbamazepin

5 Zusammenfassung

6 Literaturverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

BPD	Bipolare affektive Störung
CAR	Konstitutiver Androstan-Rezeptor
CBZ	Carbamazepin
CLZ	Clozapin
C. rodentium	Citrobacter rodentium
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
EM	Extensive metabolizer
HNF- α	Hepatozyten-Kernfaktor 4 alpha
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IM	Intermediate metabolizer
LPS	Lipopolysaccharid
LTG	Lamotrigin
MW	Mittelwert
NF- κ B	Nuklearfaktor kappa B
PB	Phenobarbital
PGE-2	Prostaglandin E2
PM	Poor metabolizer
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
QUE	Quetiapin
RIS	Risperidon
SD	Standardabweichung
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TLR-4	Toll-like Rezeptor 4
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
UM	Ultra rapid metabolizer
VPA	Valproat

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Grundlagen einer rationalen Psychopharmakotherapie

1.1.1 Bedeutung der Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkung eines Pharmakons auf den Organismus. Sie beinhaltet somit die Bindung und Wirkung eines Pharmakons an molekulare Zielstrukturen (z.B. Rezeptoren), Organen und Regelkreisen. Mit der Bindung an die Zielstruktur treten sowohl erwünschte als auch unerwünschte Wirkungen ein (Gründer et al. 2012). Der Weg des Pharmakons von der Aufnahme in den Organismus bis zu den Zielstrukturen ist nicht Inhalt der Pharmakodynamik, jedoch für das Verständnis einer rationalen Pharmakotherapie ebenso bedeutsam.

1.1.2 Bedeutung der Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt Aufnahme (Absorption), Verteilung (Distribution), Metabolismus bzw. Biotransformation und Ausscheidung (Exkretion) eines Pharmakons, also die Gesamtheit der Prozesse, die das Pharmakon im Körper durchläuft. Damit bestimmt die Pharmakokinetik welche Menge eines Pharmakons für welche Dauer am Wirkort verfügbar ist. Kenntnisse der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Medikamentes sind somit bei einer rationalen Anwendung unumgänglich (Gründer et al. 2012).

Der Metabolismus der Psychopharmaka findet überwiegend in der Leber statt, zu einem kleinen Teil unter anderem auch in der Darmschleimhaut und im Gehirn. Durch die Erhöhung der Hydrophilie der Medikamente ermöglicht der Metabolismus deren renale Ausscheidung (Leucuta & Vlase 2006). Somit ist der Metabolismus der wichtigste Faktor in Bezug auf die Elimination eines Medikamentes. Bei Psychopharmaka gibt es meist einen zweiphasigen Metabolismus. Phase I läuft über die Oxidation, Reduktion und Hydrolyse. Hier sind in der Regel vor allem die Enzyme des Cytochrom-P450-(CYP)-Systems beteiligt. Für den Metabolismus von Psychopharmaka sind meist mehrere CYP-Isoenzyme verantwortlich (Gründer et al. 2012). Die Konjugationsreaktion stellt den Phase-II-Metabolismus dar. Er erfolgt hauptsächlich durch Glucuronidierung (Gründer et al. 2012).

Pharmakokinetische Interaktionen können in der Aufnahme, Verteilung, Biotransformation und Exkretion vorkommen, wobei die Biotransformation am häufigsten betroffen ist (Leucuta & Vlase 2006). Die Beeinflussung des Metabolismus erfolgt durch Induktion oder Inhibition der jeweiligen metabolisierenden Enzyme, wodurch eine Erhöhung oder ein Abfall der Medikamentenserumkonzentration stattfindet (Harvey & Morgan 2014).

1.1.3 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Wirkung: Konzept des therapeutischen Bereichs

Der therapeutische Bereich bezeichnet den Bereich der Wirkstoffkonzentration im Blut, innerhalb dessen eine optimale klinische Wirkung bei ausreichend guter Verträglichkeit erwartet werden kann. Unterhalb der unteren Grenze des therapeutischen Bereiches ist es unwahrscheinlich, dass ein therapeutischer Effekt erzielt werden kann. Oberhalb der Obergrenze wird das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen wahrscheinlicher, was den Therapieerfolg einschränken oder zu toxischen Effekten führen kann (Haen et al. 2008; Llorente Fernandez et al. 2010). Ober- und Untergrenze des therapeutischen Bereichs verstehen sich nicht als feste Größe sondern grenzen einen Bereich ein, in dem die erwünschte therapeutische Wirkung mit höchster Wahrscheinlichkeit eintritt und die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Effekte am geringsten ist (Hiemke et al. 2017). Die Wirkstoffkonzentration am Wirkort hängt neben der Dosierung eines Medikamentes vor allem auch von pharmakokinetischen Eigenschaften und Faktoren ab (Gründer et al. 2012). Ein Rückschluss von der Dosis auf die erzielte Wirkstoffkonzentration ist aufgrund der vielfältigen pharmakokinetischen Einflüsse nur sehr eingeschränkt möglich (Leucuta & Vlase 2006).

1.2 Stimmungsstabilisatoren

1.2.1 Definition

Stimmungsstabilisatoren (im Englischen „Mood Stabilizers“) stellen eine Gruppe von Medikamenten dar, die speziell bei der bipolar affektiven Erkrankung sowohl in der Akutbehandlung als auch zur Rezidivprophylaxe manischer, depressiver und gemischter Episoden zum Einsatz kommt (Goodwin & Malhi 2007). Zu den

Stimmungsstabilisatoren zählen Lithium, Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin. Mittlerweile werden auch einige der atypischen Antipsychotika zur Stimmungsstabilisierung angewandt (Pfennig et al. 2012).

1.2.2 Anwendungsgebiete

1.2.2.1 Bipolare affektive Störung

Die bipolare affektive Störung (BPD) stellt das wesentliche Anwendungsgebiet der Stimmungsstabilisatoren dar. Es handelt sich um ein polymorphes Krankheitsbild, das durch eine Veränderung der Stimmung und des Aktivitätsniveaus des Erkrankten gekennzeichnet ist. Gemäß der Klassifikation nach ICD-10 liegt eine bipolare Störung (F31) vor, wenn mindestens zwei Episoden mit gegenteiligem Charakter (Depression und Manie/Hypomanie) nachgewiesen werden können oder wenn rezidivierende hypomanische oder manische Episoden auftreten (Graubner 2017). Die BPD lässt sich zumindest in zwei Gruppen einteilen. Bei der Bipolar-I-Störung treten Phasen von Depression und Manie auf, bei der Bipolar-II-Störung treten Phasen von Depression und Hypomanie auf. Bei der BPD kann ein rascher Phasenwechsel (sogenanntes „rapid cycling“) stattfinden (Graubner 2017).

1.2.2.2 Schizoaffective Störung

Bei der schizoaffectiven Störung (ICD-10-Kategorie F25) finden sich sowohl eindeutig affektive als auch eindeutig schizophrene Symptome innerhalb einer Episode, also gleichzeitig oder im Abstand von nur wenigen Tagen (Graubner 2017).

1.2.2.3 Rezidivierende depressive Störung

Die rezidivierende depressive Störung (F33) ist nach der ICD-10-Klassifikation den affektiven Störungen zugeordnet. Es treten wiederholte depressive, jedoch keine manischen Episoden auf (Graubner 2017).

1.2.2.4 Andere Indikationen

Die Medikamente Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat werden aufgrund ihrer antikonvulsiven Wirkung seit mehreren Jahrzehnten auch in der Therapie von

Epilepsien eingesetzt. Hier kommen sie sowohl in der Behandlung eines akuten epileptischen Anfalls als auch in der Prophylaxe zur Anwendung.

Weitere Einsatzgebiete sind neuropathische Schmerzen, Migräne, Trigeminalneuralgie und adjuvante Krebstherapie (Johannessen Landmark et al. 2009).

1.2.3 Substanzen

1.2.3.1 Lithium

Lithium ist das älteste und am besten untersuchte Medikament für die Phasenprophylaxe der BPD (Alda et al. 2009). Die Wirksamkeit von Lithium auf dem Gebiet der BPD wurde bereits vor circa 70 Jahren beschrieben (Cade 1949). Lithium hat einen hohen Stellenwert in der Therapie der BPD und wird in vielen Studien als Referenzsubstanz herangezogen (Malhi et al. 2012).

Über die stimmungsstabilisierende Wirkung hinaus werden Lithium auch suizidprophylaktische und neuroprotektive Effekte zugeschrieben (Malhi et al. 2012). Außerdem hat es eine akut antimanische Wirkung (Chiu et al. 2013). Im Gegensatz zu den anderen Stimmungsstabilisatoren ist bei einer Therapie mit Lithium die regelmäßige Kontrolle der Serumkonzentration mittels Therapeutischem Drug Monitoring obligat. Der Grund dafür ist, dass der therapeutische Bereich, der in der Indikation Phasenprophylaxe zwischen 0,5 und 0,8 mmol/l liegt (Hiemke et al. 2017), sehr eng ist. Somit ist die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen ohne eine konsequente Messung der Serumkonzentration relativ hoch (Hiemke et al. 2017; Paton et al. 2013). Darüber hinaus spricht etwa ein Drittel der Patienten nicht ausreichend auf eine Therapie mit Lithium an, vor allem Patienten mit Rapid Cycling, einer Sonderform der BPD, und mit atypischen Manifestationen (Post 1989; Vasudev et al. 2000). Daher gibt es einen Bedarf an Alternativen zu Lithium.

Da Lithium keine Metabolisierung durchläuft und es ausschließlich renal ausgeschieden wird, wurde es in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

1.2.3.2 „Atypische“ Antipsychotika („Antipsychotika der 2. Generation“)

Die atypischen Antipsychotika stellen eine heterogene Gruppe von Medikamenten dar, die sich von den typischen Antipsychotika durch ein anderes Rezeptorprofil abgrenzt. Aripiprazol, Asenapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon sind atypische

Antipsychotika, die neben der Behandlung von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis für die Behandlung unterschiedlicher Phasen oder zur Phasenprophylaxe von BPD zugelassen sind und somit zu den Stimmungsstabilisatoren zählen (Malhi et al. 2011). Obgleich weniger evidenzbasiert als die Lithiumtherapie, wird auch den atypischen Antipsychotika eine stimmungsstabilisierende Wirkung zugeschrieben. Es liegen derzeit mehrere Studien vor, die Vertreter dieser Medikamentengruppe als Alternative in der Langzeitprävention akuter Phasen der BPD sehen (Alda et al. 2009; Vieta et al. 2011). Laut der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen werden die Medikamente Olanzapin, Aripiprazol und Risperidon, wenn sie bereits in der Akuttherapie erfolgreich zum Einsatz kamen, für die Monotherapie empfohlen. Quetiapin konnte für die Monotherapie aufgrund mangelnder Evidenz nicht empfohlen werden (Pfennig et al. 2012).

1.2.3.3 Valproat

Valproat (VPA) ist unter den Stimmungsstabilisatoren ein gut etabliertes Medikament. Es sei allerdings darauf hingewiesen, dass die aktuelle Datenlage keine abschließende Aussage bezüglich des Wirkmechanismus zulässt. VPA verstärkt die Funktion des inhibitorischen Neurotransmitters GABA und erhöht dessen Konzentration im Gehirn (Löscher 2002). Ein Einfluss von VPA auf die Membranpassage von Natrium- und Kalziumionen durch Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle wird ebenfalls diskutiert, wobei dieser Mechanismus eher eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint (Sitges et al. 2007). VPA inhibiert die Histondeacetylase, was vermutlich eine neuroprotektive Wirkung hat, indem die Neuronen vor Endotoxizität geschützt werden und damit deren Apoptose verhindert wird (Kanai et al. 2004). Weiterhin wird durch Eingriff in den Inositolphosphatstoffwechsel im Zellkern eine Strukturproteinveränderung herbeigeführt und es werden wie bei Lithium zytoprotektive Mechanismen in Gang gesetzt (O'Donnell et al. 2003).

Wie auch Lithium wird VPA eine antimanische Wirkung zugeschrieben, dagegen ist die antidepressive Wirkung eher fraglich (Chiu et al. 2013). Die Indikation für VPA bei bipolaren Störungen liegt daher in der Rezidivprophylaxe und der Behandlung der Manie. Außerdem scheint VPA eine gute Wirksamkeit bei Rapid-Cycling-Patienten zu haben (Calabrese et al. 2005; Muzina et al. 2011). Die am häufigsten beobachteten

unerwünschten Arzneimittelwirkungen von VPA sind Hyperammonämie, Tremor, Müdigkeit, Infektionen, Tinnitus, gastrointestinale Beschwerden, Gewichtszunahme, Haarausfall, Thrombopenie und Leukopenie. Außerdem sei auf das Risiko der Hepatotoxizität und das hohe teratogene Risiko hingewiesen. Letzteres ist so ausgeprägt, dass VPA bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert ist (Pfennig et al. 2012; Stewart et al. 2010).

Der Metabolismus von VPA erfolgt in der Leber über den Weg des CYP-Enzymsystems (Phase I), die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) (Phase II) und über die Beta-Oxidation (Phase I). Die Hauptmetabolisierungswege stellen die Glucuronidierung und die Beta-Oxidation dar (30-70% und 20-40%), die Metabolisierung über das CYP-System spielt mit ca. 10% eine untergeordnete Rolle (Argikar & Rimmel 2009; Dickinson et al. 1989). Im Einzelnen handelt es sich bei den metabolisierenden Enzymen des CYP-Systems um CYP2A6, CYP2B6 und CYP2C9 (Hiemke et al. 2017; Tan et al. 2010), die am Metabolismus beteiligten Glucuronosyltransferasen sind UGT1A3 (Chu et al. 2012), UGT1A4, UGT1A8, UGT1A10 (Argikar & Rimmel 2009), UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 (Ethell et al. 2003). VPA ist ein Enzyminhibitor, das heißt VPA hemmt Enzyme, die den Metabolismus anderer Medikamente katalysieren, was im Falle einer Kombinationsbehandlung beachtet werden muss (Fleming & Chetty 2005). Im Einzelnen werden die Enzyme UGT1A4 und UGT2B7 sowie CYP2C9 gehemmt, außerdem erfolgt eine schwache Hemmung von CYP2C19 und CYP3A4 (Conner et al. 2018). Da Lamotrigin hauptsächlich durch UGT1A4 und UGT2B7 metabolisiert wird, treten Interaktionen bei Kombination von VPA mit Lamotrigin auf (Singkham et al. 2013). VPA inhibiert den Metabolismus von Lamotrigin, was zu einer erhöhten Serumkonzentration führt. Daher sollte im Falle einer Kombinationstherapie Lamotrigin niedriger und vorsichtiger eindosiert werden als bei Monotherapie (Yuen et al. 1992).

1.2.3.4 Lamotrigin

Lamotrigin (LTG) unterdrückt die Freisetzung erregender Neurotransmitter wie Glutamat durch eine Aktivitätsminderung spannungsgesteuerter Natriumkanäle (Leach et al. 1991). Zudem werden LTG kalziumantagonistische Eigenschaften zugeschrieben (Wang et al. 2001), was jedoch durch andere Studien widerlegt wurde (Sitges et al.

2007). Wie hieraus ersichtlich wird, ist auch der Wirkmechanismus von LTG nicht ausreichend geklärt.

In einer großen plazebokontrollierten Studie konnte die antidepressive Wirkung von LTG gezeigt werden. Die Wirkung trat etwa drei Wochen nach Beginn der LTG-Therapie ein (Calabrese et al. 1999). LTG ist das bislang einzige Phasenprophylaktikum, bei dem eine antidepressive Wirkung bei der BPD nachgewiesen werden konnte (Geddes et al. 2009). Somit kann LTG bei Patienten, deren Erkrankung vor allem von depressiven Episoden geprägt ist, angewendet werden. Für die Prävention manischer Episoden liegen bisher keine sicheren Erkenntnisse bezüglich der Wirksamkeit von LTG vor (Pfennig et al. 2012).

Häufiger beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen von LTG sind vor allem Hautausschlag und Kopfschmerzen, zudem traten vereinzelt Leukopenien, Thrombopenien, ein Transaminasenanstieg und das Stevens-Johnson-Syndrom auf (Calabrese et al. 1999; Nicholson et al. 1995; Okur et al. 2012; Parveen & Javed 2013). Das Risiko eines Stevens-Johnson-Syndroms ist bei langsamer Aufdosierung niedriger (Kaur & Dogra 2013).

Die Metabolisierung erfolgt wie bei VPA in der Leber. Den Hauptmetabolisierungsweg stellt die Glucuronidierung (Phase-II-Metabolismus) dar (Cohen et al. 1987; Mikati et al. 1989). Sie läuft über die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A4 und UGT2B7) (Singkham et al. 2013). Ein weiterer Weg ist der Metabolismus über das CYP-Enzymsystem (CYP2A6) (Phase-I-Metabolismus) (Chen et al. 2010; Hiemke et al. 2017). LTG wird in inaktive Metabolite umgewandelt (Chen et al. 2010).

1.2.3.5 Carbamazepin

Die genauen Wirkmechanismen sind auch bei Carbamazepin (CBZ) bislang noch nicht ausreichend bekannt. Auf neuronaler Ebene wirkt CBZ durch eine Verminderung des Einstroms von Natrium in die Zellen. Dies geschieht, indem CBZ spannungsabhängige Natriumkanäle inaktiviert (Sun et al. 2007).

Die antimanische Wirksamkeit von CBZ wurde unter anderem in einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie von Weisler et al. nachgewiesen (Pfennig et al. 2012; Weisler et al. 2004). CBZ stellt vor allem bei Lithium-Kontraindikationen eine mögliche Alternative in der Phasenprophylaxe der BPD dar, da eine Überlegenheit von

Lithium nachgewiesen werden konnte (Greil et al. 1997). Daher wird CBZ zur Rezidivprophylaxe eingesetzt, wenn eine Therapie mit Lithium nicht indiziert ist oder die Therapie nicht anschlägt (Pfennig et al. 2012). Zudem ist CBZ als Alternative bei Rapid-Cycling-Patienten möglich (Greil et al. 1997).

In der oben genannten Studie von Weisler et al. traten als häufigste Nebenwirkungen Schwindel, Übelkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen und Verdauungsstörungen ein (Weisler et al. 2004). Des Weiteren wurden Ataxie und Sedierung als sehr häufige Nebenwirkungen genannt. Durch regelmäßige Laborkontrollen während der CBZ-Therapie können Leukozytose, Eosinophilie, Leukopenie und Thrombopenie als unerwünschte Arzneimittelwirkungen identifiziert werden (Pfennig et al. 2012). Es wurden schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und das DRESS-Syndrom beobachtet, weshalb CBZ aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur noch als Mittel der zweiten Wahl verwendet wird (Chung & Hung 2010; Ganeva et al. 2008).

Die Metabolisierung von CBZ findet fast vollständig in der Leber statt. Den Hauptstoffwechselweg stellt die Umwandlung in CBZ-10,11-epoxid dar. Diese Reaktion wird über das CYP-Enzymsystem (Phase-I-Metabolismus) katalysiert, wofür bei CBZ vor allem CYP3A4/5 aber auch CYP1A2, CYP2B6 und CYP2C8 zuständig sind (Spina et al. 2016). CBZ induziert die Expression einiger CYP-Enzyme, darunter CYP3A4, was zu einer Autoinduktion des Metabolismus führt. Dadurch kann die Clearance um das Zwei- bis Dreifache erhöht sein (Oscarson et al. 2006). Der aktive Metabolit CBZ-10,11-epoxid trägt zur klinischen Wirkung von CBZ bei (Hiemke et al. 2017). Neben dem CYP-System ist eine Glucuronidierung durch UGT2B7 (Phase-II-Metabolismus) an der Metabolisierung von CBZ beteiligt, deren Relevanz jedoch bislang noch diskutiert wird (Staines et al. 2004). Viele Medikamente interagieren mit CBZ. Dies kann einerseits direkt durch eine Beeinflussung des CYP3A4-Isoenzym durch die Komedikation geschehen. Andererseits wird durch Stimulation oder Inaktivierung der Epoxidhydrolase die Konzentration des aktiven Metaboliten CBZ-10,11-epoxid verändert, was ebenfalls Einfluss auf die klinische Wirkung hat (Kerr et al. 1994). Außerdem ist CBZ als starker Enzyminduktor mit hohem Interaktionspotential behaftet. Im Einzelnen werden durch CBZ die Enzyme CYP1A2,

CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, UGT2B7, UGT2B15 und Epoxidhydrolase aktiviert (Spina et al. 2016). Der Metabolismus von VPA (Induktion von CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9 und UGT2B7) und LTG (Induktion von CYP2A6 und UGT2B7) beispielsweise wird durch eine gleichzeitige Therapie mit CBZ stimuliert (Spina et al. 1996).

1.2.4 Rolle des therapeutischen Bereichs in der Anwendung von Stimmungsstabilisatoren

Der therapeutische Bereich von VPA liegt zwischen 50 und 100 µg/ml, wobei während einer akut manischen Phase bis zu 120 µg/ml benötigt werden können (Allen et al. 2006; Hiemke et al. 2017). Dieser therapeutische Bereich ist von der Epilepsie-Therapie abgeleitet, ein klar definierter Bereich der Serumkonzentration, innerhalb dessen eine therapeutische Wirkung in der Therapie der Phasenprophylaxe erzielt wird, ist für den Gebrauch von VPA bislang nicht ausreichend belegt (Bowden 2003; Brandt et al. 2008). Für den oben genannten Bereich der Akuttherapie einer Manie liegt dagegen eine gewisse Evidenz vor (Brandt et al. 2008). Da jedoch nur ein moderater Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkstoffkonzentration besteht, ist die Wirkstoffkonzentration und damit der therapeutische Effekt schwer vorhersagbar (Levy 1984).

Für die LTG-Therapie in der Anwendung als Stimmungsstabilisator ist der therapeutische Bereich bislang noch nicht ausreichend erforscht. Laut Leitlinie wird eine Serumkonzentration zwischen 1 und 6 µg/ml empfohlen (Hiemke et al. 2017), wobei die Literatur hierzu inkongruent ist (3,3±2,6 µg/ml (Unholzer & Haen 2015), 5-11 µg/ml (Katayama et al. 2014)). Der von Unholzer & Haen empfohlene Referenzbereich basiert auf einer Untersuchung von ca. 3500 Patienten unter LTG-Therapie, wobei 360 dieser Patienten LTG zum Zwecke der Stimmungsstabilisierung erhielten. Das Patientenkollektiv von Katayama et al. umfasste nur 25 Patienten, die LTG als Stimmungsstabilisator erhielten.

Der therapeutische Referenzbereich liegt bei CBZ zwischen 4 und 10 µg/ml im Serum (Monaco et al. 1976).

Colom et al. fanden eine signifikante krankheitsbezogene Non-Adhärenz bei Patienten mit BPD. Daher spielt die regelmäßige Kontrolle, ob die Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Bereich liegt, eine wichtige Rolle (Colom et al. 2000). Außerdem

können mittels TDM Überdosierungen verhindert und mögliche Interaktionen der Stimmungsstabilisatoren mit anderen Medikamenten kontrolliert werden (Hiemke et al. 2017).

1.3 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

1.3.1 Definition

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) beinhaltet sowohl die Bestimmung von Medikamentenserumkonzentrationen und der gegebenenfalls vorhandenen pharmakologisch aktiven Metabolite eines Medikamentes im Blut als auch die daraus resultierende Bewertung und gegebenenfalls Anpassung der Therapie (Hiemke et al. 2017). Es dient somit der individuellen Dosierung von Medikamenten unter Kontrolle der Wirkstoffkonzentration im Blut (Haen et al. 2008).

Für jedes Medikament sind graduierte Empfehlungen erarbeitet worden, die einen Anhalt für die Notwendigkeit des Einsatzes von TDM zur Therapiekontrolle geben. So können die Medikamente den Sparten „dringend empfohlen“ (= Grad 1) bis „potentiell nützlich“ (= Grad 4) zugeordnet werden. Die Medikamente VPA und CBZ wurden mit dem Empfehlungsgrad „dringend empfohlen“ (= Grad 1), LTG mit „empfohlen“ (= Grad 2) eingestuft. Definitionsgemäß ist das TDM für diese Medikamente somit allgemein zur Feststellung der richtigen Dosis und auch für spezielle Fragestellungen oder Probleme indiziert. Es erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine optimale Wirkung der Medikamente zu erzielen und reduziert die Gefahr von Nebenwirkungen sowie die Intoxikationsgefahr (Hiemke et al. 2017).

1.3.2 TDM als Methode zur Kontrolle pharmakokinetischer Einflussgrößen in der Arzneimitteltherapie

Pharmakokinetische Faktoren haben einen Einfluss auf die Wirkstoffkonzentration im Blut. Diese interindividuell sehr unterschiedlichen Einflussfaktoren führen dazu, dass zwei Patienten mit vergleichbarer klinischer Vorgeschichte auf dieselbe verabreichte Dosis eines Medikaments völlig unterschiedlich ansprechen können (Müller et al. 2018). Durch das TDM, im Rahmen dessen die Medikamentenkonzentration im Blut ermittelt wird, lässt sich auf die Medikamentenkonzentration am Wirkort besser

rückschließen (Hiemke et al. 2017). Laut den AGNP-Konsensus-Leitlinien für TDM, für die 154 Psychopharmaka untersucht wurden, werden nur 18 davon als „dringend empfohlen“ eingestuft. Betrachtet man die Steady-State-Konzentration ist jedoch bei gleicher Dosierung eine hohe Variabilität erkennbar (Hiemke et al. 2017). Eine regelmäßige Spiegelbestimmung mittels TDM ist daher sinnvoll, um eine individualisierte optimale Wirkstoffkonzentration im Blut zu erreichen. Dadurch kann die Effizienz der Psychopharmakotherapie gesteigert und Nebenwirkungen können verhindert beziehungsweise minimiert werden.

1.3.3 Metabolisierung/Biotransformation als wichtige pharmakokinetische Einflussgröße in der klinischen Praxis

Bleibt bei Verabreichung einer Standarddosis eines Medikamentes die klinische Wirkung aus, so können hierfür unterschiedliche Ursachen in Betracht gezogen werden. Die Grundvoraussetzung für einen pharmakologischen Effekt stellt die Adhärenz des Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme dar. Etwa 40% der Patienten mit bipolarer Störung sind nicht therapieadhärent, dadurch wird oftmals ein therapeutischer Erfolg verhindert (Colom et al. 2000). Eine weitere Ursache können Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik darstellen. Bei den pharmakokinetischen Einflussfaktoren ist die Metabolisierung von größter Bedeutung (Haen et al. 2008). Sie stellt die Grundvoraussetzung für die Elimination eines Medikamentes dar. Es wurde eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität in der Arzneimittelmetabolisierung festgestellt (Krasowski 2010). Pharmakokinetische Einflussfaktoren stellen beispielsweise Arzneimittelinteraktionen, genetische Faktoren und Rauchen dar. All diese Variablen haben letztendlich einen Einfluss auf die Wirkstoffkonzentration im Blut (Hiemke et al. 2017).

1.3.4 Inter- und intraindividuelle Variabilität der Metabolisierung

1.3.4.1 Genetische Faktoren

Der Organismus ist mit metabolisierenden Enzymen ausgestattet, die in ihrer Aktivität genetisch variieren. Unterschiede in der metabolischen Aktivität eines Enzymes können zu einer Veränderung der Abbaugeschwindigkeit eines Medikamentes und dessen Metabolite führen. Ein genetischer Polymorphismus bezeichnet das Vorliegen einer

genetischen Variante eines Enzyms mit einer Häufigkeit von mindestens 1% in der Population (Hiemke et al. 2017).

Hinsichtlich der Psychopharmaka ist hier die Metabolisierung durch das CYP-System und die UGTs von besonderer Bedeutung. Es wurde beispielsweise für das Enzym CYP2D6 eine hohe genetische Variabilität gefunden (Zhou 2009). Individuen mit einer geringeren Enzymaktivität werden als „poor metabolizer“ (PM) bezeichnet, jene mit normaler Aktivität als „intermediate metabolizer“ (IM) und „extensive metabolizer“ (EM) und jene mit hoher Aktivität als „ultra rapid metabolizer“ (UM). Diese Polymorphismen der metabolisierenden Enzyme haben hohe klinische Relevanz. Bei PM ist unter normaler Medikamentendosierung die Plasmakonzentration erhöht, was bei Nichtberücksichtigung leicht zu toxischen Effekten führen kann. Umgekehrt ist bei UM die Plasmakonzentration dosisbezogen verringert, wodurch unter Umständen kein therapeutischer Effekt erzielt werden kann (Brosen 1996; Hiemke et al. 2017). Für die am Metabolismus von LTG und VPA beteiligten Enzyme CYP2A6, CYP2B6 und CYP2C9 liegen ebenfalls Berichte über genetische Polymorphismen vor (Inoue et al. 2000; Tan et al. 2010). Für CYP2C9 existieren Varianten mit klinischer Relevanz (Ninomiya et al. 2000).

Genetische Polymorphismen wurden auch bei mehreren UGTs gefunden, wobei bislang nur für UGT1A1 eine funktionelle Beeinträchtigung festgestellt werden konnte (Burchell & Hume 1999; Miners et al. 2002).

1.3.4.2 Arzneimittelinteraktionen

Sowohl Interaktionen der Psychopharmaka untereinander, als auch die mit anderen Medikamentengruppen spielen eine Rolle bei der Metabolisierung. CBZ, Phenytoin, Phenobarbital (PB) und Primidon beispielsweise sind Enzyminduktoren und können zu drastischem Abfall der Serumkonzentrationen der Medikamente, die Substrate für die jeweiligen Enzyme sind, führen (Perucca et al. 1984). Andere Medikamente können durch die Hemmung von verschiedenen Leberenzymen in den Metabolismus eingreifen, was zu einem starken Anstieg der Serumkonzentration führt (Krasowski 2010). VPA hemmt den Metabolismus von LTG (Hemmung der Glucuronidierung), PB (Hemmung des CYP-Systems) und CBZ (Hemmung der Epoxidhydrolase), dies hat ein erhöhtes Intoxikationsrisiko bei Kombination dieser Präparate mit VPA zur Folge (Patsalos et al.

2002). Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva senkt die LTG-Serumkonzentration um ca. 50% (Aktivierung von UGT1A4) (Sabers et al. 2003).

1.3.4.3 Weitere Einflussgrößen

Ob und in welchem Maße eine Person auf eine bestimmte Medikamentendosis anspricht, ist außerdem abhängig von Alter, Geschlecht, Ernährung (z.B. Brokkoli, Grapefruit), Körpergewicht und verschiedenen Allgemeinerkrankungen (Leber, Niere). Eine Niereninsuffizienz beispielsweise kann zu einer reduzierten Clearance der Medikamente führen (Krasowski 2010). Zusätzlich sind die Effekte von Koffein- oder Alkoholgenuss auf die Medikamentenserumkonzentration zu beachten. Der Nikotinabusus hat erwiesenermaßen einen Einfluss auf den CYP1A2-Stoffwechselweg (Haen 2014; Zullino et al. 2002).

1.3.5 Entzündung als potentiell relevante Einflussgröße auf den Metabolismus

Auch entzündliche Prozesse können eine Rolle in der Pharmakokinetik der Medikamente spielen, die über das CYP-System metabolisiert werden. Eine systemische Entzündung führt über verschiedene Wege zu einer Suppression der Aktivität des CYP-Systems in der Leber. In manchen Fällen wurde aber auch über eine Stimulation von CYP-Enzymen berichtet (Morgan et al. 2008; Renton 2001). Bei der Veränderung des Medikamentenmetabolismus während einer Entzündung spielen die ausgeschütteten Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle (Harvey & Morgan 2014; Morgan et al. 2008). Einige der CYP-Enzyme werden hierbei unabhängig voneinander reguliert (Aitken & Morgan 2007). Eine verminderte Expression der CYP-Enzyme, die für die Metabolisierung eines bestimmten Medikamentes zuständig sind, führt zu einem verminderten Medikamentenmetabolismus. Dadurch kann die Plasmakonzentration eines Medikamentes ansteigen und so können beispielsweise unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder toxische Medikamentenserumkonzentrationen hervorgerufen werden (Morgan 2009). Augenscheinlich fallen pharmakokinetische Effekte bei Medikamenten geringer therapeutischer Breite mehr ins Gewicht. Aufgrund dieser zum Teil schwerwiegenden Folgen sollte der Einsatz von TDM bei Hinweisen auf eine Entzündung, wie Vorliegen erhöhter CRP-Werte, Leukozytose oder Fieber, in Betracht gezogen werden (Hefner et al. 2015a).

1.4 Entzündungsvorgänge und ihr Einfluss auf die Serumkonzentration

1.4.1 Physiologische Vorgänge bei Entzündungsprozessen

Als Entzündung bezeichnet man die Reaktion des Organismus auf einen innerlich oder äußerlich einwirkenden Reiz mit dem Ziel der Beseitigung desselben (Harvey & Morgan 2014). Sie stellt damit eine immunologische Reaktion dar. Es gibt sowohl lokale als auch systemische Entzündungen. Zu den klinischen Entzündungszeichen zählen Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa, also Rötung, Überwärmung, Schwellung, Schmerz und aufgehobene Funktion (Larsen & Henson 1983). Bei systemischen proinflammatorischen Prozessen stellt vor allem das Fieber, also die pathologische Erhöhung der Körpertemperatur, einen wichtigen Indikator dar (Cocconi & Akarsu 1998). Außerdem können zur Feststellung einer Entzündung labormedizinisch unterschiedliche Parameter, beispielsweise Leukozytenzahl, C-reaktives Protein oder Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, erhoben werden.

Die Entzündung stellt ein komplexes Zusammenspiel von Zellen der Immunabwehr, enzymatischen Systemen des Blutplasmas und regulierenden Faktoren dar (Harvey & Morgan 2014).

1.4.2 Entzündungsparameter als Indikatoren entzündlicher Prozesse

1.4.2.1 Leukozyten

Es existieren drei unterschiedliche Klassen von Leukozyten: Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Sie alle übernehmen bestimmte Funktionen im Zusammenhang mit der Immunantwort. Die Leukozytose, also der pathologische Anstieg der Leukozytenzahl im Zusammenhang mit einer Entzündungsreaktion, liegt vor allem in der Vermehrung der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blutkreislauf begründet. Diese Neutrophilie kommt durch eine erhöhte Produktion der neutrophilen Granulozyten im Knochenmark und einen verminderten apoptotischen Abbau derselben zustande (Ashley et al. 2012; Medzhitov 2008). Der Normbereich für die Gesamtleukozytenzahl liegt bei 5.000 bis 10.000 Leukozyten pro μl .

1.4.2.2 C-reaktives Protein

Zu den regulierenden Faktoren einer Entzündungsreaktion gehören vor allem chemische Stoffe. Zu diesen sogenannten Entzündungsmediatoren zählen Zytokine, Chemokine, Prostaglandine, Akute-Phase-Proteine und andere. Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein (APP), das von den Hepatozyten in der Leber gebildet wird (Black et al. 2004). Es bindet an Phosphocholin, einen essenziellen Bestandteil der Phospholipide von Zellmembranen, und lagert sich dadurch an Mikroorganismen oder zerstörte Membranen von Körperzellen an. Als Folge kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und zu gesteigerter Phagozytose (Marnell et al. 2005). Unter normalen Bedingungen liegt der CRP-Wert unterhalb oder sehr nahe an der Nachweisgrenze. Ist ein proinflammatorischer Prozess im Gange, so erhöht sich die Konzentration des CRPs im Serum innerhalb kürzester Zeit (wenige Stunden) signifikant. Die Produktion von CRP wird durch die bei einer Entzündung ausgeschütteten Zytokine Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) stimuliert. Nach Abklingen der Entzündung sinkt sie schnell wieder auf einen Normalwert. Somit kann der CRP-Wert sehr gut zur Verlaufskontrolle und Schweregradeinschätzung einer Entzündung verwendet werden (Black et al. 2004). Weiterhin wird dieser Parameter gerne für diagnostische Zwecke herangezogen, da zirkadiane Schwankungen und Geschlecht keinen und das Alter nur geringen Einfluss auf die Höhe des CRP-Wertes haben (Macy et al. 1997).

Der physiologische Grenzwert der CRP-Serumkonzentration beträgt gemäß den allgemeinen Richtwerten des Zentrallabors des Universitätsklinikums Würzburg 0,5 mg/dl.

1.4.2.3 Körpertemperatur

Wie zuvor bereits erwähnt, ist die pathologische Erhöhung der Körpertemperatur ein wichtiges Symptom der Entzündung. Die Pathogenese des Fiebers wird durch die Ausschüttung pygener Zytokine, wie IL-1 β , TNF- α und IL-6 ausgelöst (Coceani & Akarsu 1998; Coceani et al. 1993). Die pyrogenen Zytokine stimulieren direkt im zentralen Nervensystem den Hypothalamus. Dort wird daraufhin Prostaglandin E2 (PGE-2) produziert, welches eine Sollwerterhöhung der Körpertemperatur auslöst (Aronoff & Neilson 2001).

Prinzipiell ist auch beim Gesunden nur der Körperkern homöotherm, da nur dieser bei Änderung der Umgebungstemperatur eine relativ konstante Temperatur zeigt (Uth et al. 2016). Daher zielt eine Messung der Körpertemperatur auf die Temperatur im Kern ab. Es muss also versucht werden, diesen Wert möglichst genau zu bestimmen. Die verschiedenen Messverfahren unterscheiden sich hierbei hinsichtlich der Genauigkeit teilweise in nicht unerheblichem Maße, sind also abhängig von der Lokalisation der Messung. So fallen beispielsweise die sublinguale und die axilläre Messung niedriger aus als die rektale Messung, die als zuverlässigste Methode gilt. Die Temperaturmessung im Ohr ergibt ebenfalls einen niedrigeren Wert, gilt jedoch als zuverlässigste nichtinvasive Messung (Lim et al. 2008). Außer diesen Messungenauigkeiten unterliegt die Körpertemperatur auch physiologischen Schwankungen. Es herrschen interindividuelle Unterschiede und zirkadiane Schwankungen. Des Weiteren hat der Menstruationszyklus der Frau einen Einfluss auf die Körpertemperatur (Cagnacci et al. 1996). Der Entzündungsparameter Fieber ist folglich derjenige, der den meisten störenden Einflussfaktoren unterworfen ist. Allgemein wird die Körperkerntemperatur mit 37 °C angegeben (Lim et al. 2008). Als physiologischer oberer Grenzwert für die Temperaturmessung mittels Ohrthermometer gilt eine Temperatur von 37,6 °C (Khorshid et al. 2005).

1.4.3 Pathophysiologische Erklärungsmodelle

Im Tiermodell wurden Hepatozyten gesunder Mäuse mit Hepatozyten in der Frühphase einer Entzündung durch Lipopolysaccharide (LPS) bei Mäusen mit DSS induzierter Colitis untersucht (Kusunoki et al. 2014). In den entzündeten Hepatozyten konnte eine deutlich reduzierte Expression verschiedener CYP-Enzyme (CYP1A, CYP3A, CYP2C, CYP2D, CYP2E) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen festgestellt werden. Die reduzierte Expression war sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene nachweisbar (Kusunoki et al. 2014). Es wurde folgende Hypothese über den Mechanismus einer verminderten Expression von CYP-Enzymen aufgestellt: LPS aus den entzündeten Teilen des Colons induzieren eine Entzündung der Leber, indem sie an den Toll-like Rezeptor 4 (TLR-4) von Kupfferzellen binden. Dadurch wird die Sekretion von inflammatorischen Zytokinen (in der vorliegenden Studie wurde ein Anstieg von IL-1 β , IL-6 und TNF- α gemessen) aktiviert (Liebermann & Baltimore 1990). Diese aktivieren

den Nuklearfaktor kappa B (NF- κ B), der über Zwischenschritte zu einer Inhibierung der Transkription von Pregnan-X-Rezeptor (PXR) und konstitutiver Androstan-Rezeptor (CAR) führt (Assenat et al. 2004; Malekshah et al. 2012). Hieraus resultiert eine Inhibierung der CYP-Transkription, wodurch die Expression der CYP-Enzyme vermindert wird (Kusunoki et al. 2014). Diese Hypothese gilt jedoch nicht für alle CYP-Enzyme gleichermaßen. Das Enzym CYP3A wird durch PXR und CAR reguliert, CYP2 (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19) durch CAR und den Hepatozyten-Kernfaktor 4 alpha (HNF- α) (Beigneux et al. 2002; Wortham et al. 2007). Dagegen erfolgt die Regulation von CYP1A, CYP2D und CYP2E durch andere Kernrezeptoren (Aleksunes & Klaassen 2012; Cai et al. 2002).

Die CYP-Regulation infolge einer Entzündung oder Infektion erfolgt demnach zytokinvermittelt. Durch die verschiedenen Zytokine erfolgt eine spezifische Regulation (Renton 2001). Am Rattenmodell wurden durch TNF- α die CYP-Enzyme CYP2C11 und CYP3A2 herunterreguliert, CYP2A1 und CYP2C6 blieben jedoch unverändert (Nadin et al. 1995). IL-6 führte zu einer Hemmung von CYP2C11 und CYP2E1, das Enzym CYP3A2 wurde in seiner Aktivität nicht verändert (Morgan et al. 1994).

Richardson et al. führten eine Studie zur Untersuchung der UGTs während einer Entzündung durch (Richardson et al. 2006). Eine Gruppe von mit LPS infizierten Mäusen und eine Gruppe von mit *Citrobacter rodentium* (*C. rodentium*) infizierten Mäusen wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen. Es wurden die mRNA- und die Proteinexpression von UGT1A1, UGT1A2, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B5 in der Leber und Niere gemessen. In der Leber konnte sowohl bei den LPS-infizierten als auch bei den *C. rodentium*-infizierten Mäusen eine verminderte mRNA-Expression von UGT1A1, UGT1A9 und UGT2B5 festgestellt werden, UGT1A2 und UGT1A6 zeigten keine Veränderung. Die Proteinexpression von UGT1A und UGT2B war in der LPS-Gruppe verringert. In der *C. rodentium*-Gruppe war nur die UGT1A-, nicht aber die UGT2B-Proteinexpression, verringert (Richardson et al. 2006). Wie vorausgehend erläutert, binden LPS an TLR-4 und aktivieren somit die Zytokinproduktion. Es konnte nachgewiesen werden, dass die *C. rodentium*-induzierte Herunterregulierung der UGT-mRNA-Expression von diesem Mechanismus unabhängig ist. Damit führen LPS und *C. rodentium* über unterschiedliche Mechanismen zu einer Verringerung der UGT-Expression (Richardson et al. 2006). Congiu et al. fanden in vitro eine reduzierte

mRNA-Expression von UGT1A4, UGT2B4 und UGT2B7 in entzündeten menschlichen Hepatozyten (Congiu et al. 2002). In isolierten Schweinehepatozyten konnte eine zytokinvermittelte Herunterregulierung von UGTs gezeigt werden. IL-1 α und TNF- α führten nach 12 Stunden zu einer maximalen Inhibition der Glucuronidierung (um mehr als 60%), während IL-6 erst nach 24 Stunden den maximalen Effekt auf die Glucuronidierung (ca. 51%) zeigte (Monshouwer et al. 1996).

Zusammenfassend ist sowohl der Einfluss von Entzündung auf das CYP-System als auch auf die Glucuronidierung in der Literatur dokumentiert. Die Tatsache, dass die einzelnen CYP-Enzyme, sowie die einzelnen UGT-Isoformen durch verschiedene Mechanismen reguliert werden, könnte ein Hinweis darauf sein, dass inflammatorische Prozesse nicht alle Medikamentenserumkonzentrationen gleichermaßen beeinflussen.

1.4.4 Datenlage zum Zusammenhang von Medikamenten mit Entzündungsprozessen

1.4.4.1 Theophyllin

Im Jahre 1978 wurde die erste Arbeit über Veränderungen des Medikamentenmetabolismus im menschlichen Körper während einer Infektion von Chang et al. veröffentlicht. Diese Publikation handelt von Patienten, die aufgrund chronischen Asthmas unter Theophyllintherapie standen und eine virale Infektion durchmachten. Bei fünf von sechs betroffenen Patienten wurde zum Zeitpunkt der viralen Infektion eine veränderte Pharmakokinetik festgestellt. Die Plasmahalbwertszeit von Theophyllin war bei diesen Patienten während der akuten Infektion deutlich länger als einen Monat später bei erneuter Messung (Chang et al. 1978). Eine weitere Publikation beschreibt einen ähnlichen Sachverhalt: Während einer Influenzaepidemie erlitten erkrankte Kinder mit Theophyllindauermedikation aufgrund einer Asthmaerkrankung plötzlich schwere Medikamentenintoxikationen (Kraemer et al. 1982).

1.4.4.2 Clozapin

Fallberichte über Clozapin (CLZ), ein Medikament, das wie Theophyllin hauptsächlich durch CYP1A2, einem Enzym der CYP-Familie, metabolisiert wird, beschreiben ebenfalls Veränderungen der CLZ-Konzentration im Blut während einer Entzündung

(Pirmohamed et al. 1995). So war in einem Bericht aus dem Jahre 2003 die Plasmakonzentration von CLZ im Vergleich zu vorherigen Messungen während einer akuten Infektion verdoppelt, was zu unerwünschten Nebenwirkungen führte. Es wurden Myoklonien und eine Verstärkung der Sedierung festgestellt (De Leon & Diaz 2003). Haack et al. beschrieben mehrere Fälle von CLZ-Intoxikation im Verlauf einer akuten Entzündung. Bei den Patienten traten subfebrile bis febrile Temperaturen, Diarrhö, ein Anstieg der Pulsfrequenz, Schwankungen des Blutdrucks und andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (Haack et al. 2003). Außerdem konnte in mehreren Arbeiten nachgewiesen werden, dass hohe CRP-Werte mit erhöhten CLZ-Serumkonzentrationen einhergehen (Abou Farha et al. 2012; Darling & Huthwaite 2011; Jecel et al. 2005; Raaska et al. 2002). In einer retrospektiven Auswertung von TDM-Daten wurde die Beziehung zwischen toxischen CLZ-Serumkonzentrationen und einer bestehenden Entzündung anhand eines größeren Datenpools explorativ untersucht (Pfuhlmann et al. 2009). Hierbei wurde als Laborparameter für die Identifikation einer bestehenden Entzündung der CRP-Wert verwendet. Es wurden alle TDM-Analysen von CLZ, die an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg in einer Zeitspanne von drei Jahren veranlasst wurden, auf Vorliegen einer erhöhten CLZ-Serumkonzentration und Vorhandensein einer zeitgleichen CRP-Messung untersucht. Eine Kontrollgruppe von Patienten mit CLZ-Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich und zeitgleicher CRP-Bestimmung wurde gebildet und mit der Probandengruppe im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Komedikation gematcht. Das Ergebnis dieses Vergleiches war, dass erhöhte CLZ-Serumkonzentrationen signifikant häufiger mit pathologischen CRP-Werten einhergingen als CLZ-Konzentrationen, die im empfohlenen therapeutischen Bereich lagen. Außerdem war bei Patienten mit erhöhten Serumkonzentrationen der durchschnittliche CRP-Wert signifikant höher. Einen Erklärungsansatz könnte auch hier der Zusammenhang mit einer veränderten Enzymaktivität darstellen (Pfuhlmann et al. 2009). Bei Bestehen einer Infektion oder Entzündung wird gemäß in-vitro Daten die Transkription einiger CYP450-Enzyme herunterreguliert, was letztendlich zu einer verringerten Enzymaktivität führt (Morgan et al. 2008). Dies ist auch bei den für die Metabolisierung von CLZ zuständigen Enzymen der Fall. CLZ wird vor allem von CYP1A2 (Pirmohamed et al. 1995) metabolisiert, zusätzlich spielen CYP3A4,

CYP2C19, CYP2C9 und CYP2D6 eine eher untergeordnete Rolle (Prior & Baker 2003). In-vitro Daten belegen, dass bestimmte Entzündungsmediatoren die Aktivierung von CYP1A2- und CYP3A4-Genen unterdrücken (Muntane-Relat et al. 1995) und auch in einer klinischen Studie war die CYP3A4-Aktivität infolge einer akuten Entzündung nach einem chirurgischen Eingriff bei 16 Patienten signifikant reduziert (Haas et al. 2003). Folglich wäre der Anstieg der CLZ-Serumkonzentration auf eine entzündungsbedingte, durch Zytokine verursachte verminderte Aktivität der Enzyme, die für den CLZ-Metabolismus verantwortlich sind, zurückzuführen (Renton 2000).

Hefner et al. fanden heraus, dass die dosiskorrigierte Serumkonzentration von CLZ und Risperidon (RIS) signifikant mit erhöhten CRP-Werten assoziiert ist (Hefner et al. 2015b). Auf die Serumkonzentration von Quetiapin (QUE) hatte der erhöhte CRP-Wert keinen signifikanten Einfluss (Hefner et al. 2015b). Die einzelnen CYP-Enzyme werden unterschiedlich stark durch eine Entzündung beeinflusst (Aitken & Morgan 2007). Der Grund für den Zusammenhang zwischen erhöhten Serumkonzentrationen und dem CRP wurde von Hefner et al. aber nur teilweise in der verminderten CYP450-Synthese gesehen. Denn der erhöhte CRP-Wert hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Serumkonzentration von QUE, dessen Metabolismus hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert wird. CYP3A4 wird jedoch nachweislich durch eine Entzündung aktiviert, was nicht mit den Ergebnissen der Studie von Hefner et al. vereinbar ist. Daher wurde vermutet, dass sich durch inflammatorische Prozesse Arzneistofftransporter und andere für den Metabolismus zuständige Enzyme verändern und somit zu einem veränderten Medikamentenstoffwechsel beitragen (Hefner et al. 2015b; Morgan et al. 2008). Als weiterer Erklärungsansatz wurde die unterschiedliche Pathophysiologie von Entzündungen gesehen. Die Art der Entzündung hat Einfluss auf die Aktivität der Entzündungsmediatoren, diese haben wiederum unterschiedlichen Einfluss auf die CYP-Enzyme (Aitken et al. 2006).

1.4.4.3 Alprazolam

Eine weitere Studie zum Zusammenhang zwischen der Medikamentenserumkonzentration und Entzündung wurde zu Alprazolam veröffentlicht (Molanaei et al. 2012). Bei Alprazolam handelt es sich um ein Anxiolytikum aus der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepine, dessen Metabolismus durch die Enzyme

CYP3A4/5 katalysiert wird (Hiemke et al. 2017). Die Entzündung wurde auch hier mithilfe des CRP-Wertes identifiziert. Als Indikator für die Aktivität des metabolisierenden Enzyms CYP3A4 wurde hier das Verhältnis von Muttersubstanz und Metabolit herangezogen. Die CYP3A4-Aktivität war erniedrigt, wenn der CRP-Wert höher war. Auch ein nur wenig erhöhter CRP-Wert führte in der Studie zur Verringerung der Enzymaktivität und zum Anstieg der Blutkonzentration der Muttersubstanz. Somit lässt sich schließen, dass die CYP3A4-Aktivität im Zusammenhang mit der Ausprägung einer Entzündung steht. Es ist anzumerken, dass diese Studie mit Patienten unter Hämodialyse durchgeführt wurde. Aufgrund dessen könnte die Ursache der Enzymaktivitätsminderung in diesem Fall auch im Zusammenhang mit der Hämodialyse stehen (Molanaei et al. 2012).

1.4.4.4 Citalopram und Venlafaxin

Hefner et al. analysierten in einer weiteren retrospektiven Studie den Zusammenhang von pathologischen CRP-Werten und erhöhten Serumkonzentrationen der Antidepressiva Citalopram und Venlafaxin (Hefner et al. 2015c). Es wurde ein intraindividueller Vergleich der Serummedikamentenkonzentration und der Metabolisierungsrate (Metabolit/Medikament) zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten angestellt. Zu einem Zeitpunkt war der CRP-Wert pathologisch und zum anderen nicht pathologisch. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und der Metabolisierungsrate von Citalopram und Venlafaxin festgestellt. Diese Ergebnisse, die allerdings nur auf einer sehr kleinen Versuchsgruppe von n=15 für Citalopram und n=39 für Venlafaxin beruhen, sprechen gegen einen Einfluss von Entzündung auf den Citalopram- oder Venlafaxinmetabolismus (Hefner et al. 2015c).

1.4.4.5 Stimmungsstabilisatoren

Für die Medikamente VPA, LTG und CBZ im Einsatz als Stimmungsstabilisatoren liegen bislang keine Studien vor, die sich mit dem Einfluss von Entzündung auf die Serumkonzentration befassen. Goulden et al. publizierten eine prospektive Studie an Kindern mit Epilepsie, bei denen die Änderung von Serumkonzentrationen von Antiepileptika, unter anderem VPA und CBZ, im Zuge einer Erkrankung mit Fieber untersucht wurde (Goulden et al. 1988). Zum Großteil wurden die Änderungen der

Serumkonzentrationen auf Interaktionen mit anderen Medikamenten, die gegen die Fiebererkrankung verabreicht wurden, zurückgeführt. In der CBZ-Gruppe und der VPA-Gruppe wurden jedoch jeweils zwei Patienten keine zusätzlichen Medikamente verabreicht, sodass hier vermutet wurde, dass eine virale Infektion für die Änderung der Serumkonzentration verantwortlich war. Die beiden Kinder in der CBZ-Gruppe hatten infolge der Infektion signifikant verringerte CBZ-Serumkonzentrationen. In der VPA-Gruppe hatte ein Kind eine verringerte und das andere eine erhöhte VPA-Serumkonzentration (Goulden et al. 1988).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Wie vorausgehend erläutert, konnte für einige Psychopharmaka ein potenziell klinisch relevanter Anstieg der Serumkonzentration bei Entzündungen nachgewiesen werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass Entzündungsprozesse auf die Blutserumkonzentration von Stimmungsstabilisatoren einen Einfluss haben. In der beschriebenen Studie von Goulden et al. traten nach viralen Infekten bei Kindern Veränderungen der Serumkonzentration auf ($n(\text{CBZ})=2$, $n(\text{VPA})=2$) (Goulden et al. 1988). Außerdem deuten zuvor beschriebene Studien zum Einfluss von Entzündungsprozessen auf den Medikamentenmetabolismus durch Regulierung des CYP-Systems und der Glucuronidierung darauf hin, dass auch bei Stimmungsstabilisatoren eine Spiegelveränderung durch eine Veränderung der Metabolisierung in Folge entzündlicher Prozesse hervorgerufen werden könnte. Da für den Therapieerfolg von Stimmungsstabilisatoren eine über einen längeren Zeitraum korrekt eingestellte Serumkonzentration von großer Wichtigkeit ist, ist die Untersuchung einer möglichen Beeinflussung der Serumkonzentration durch Entzündungsprozesse von hoher klinischer Relevanz (Hefner et al. 2013).

Im Zuge dieser Arbeit wurden zur Klärung dieser Frage Parameter zur klinischen beziehungsweise labordiagnostischen Erfassung einer im Körper ablaufenden Entzündung, nämlich die Parameter Leukozytenzahl, C-reaktives Protein und Körpertemperatur, in Beziehung gesetzt zu Messungen der Serumkonzentration der Stimmungsstabilisatoren VPA, LTG und CBZ.

1.6 Hypothesen

Zur Konkretisierung der oben genannten Fragestellung wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Zwischen der dosiskorrigierten Serummedikamentenkonzentration von Valproat und der Leukozytenzahl besteht ein signifikanter Zusammenhang.
2. Zwischen der dosiskorrigierten Serummedikamentenkonzentration von Valproat und dem C-reaktiven Protein besteht ein signifikanter Zusammenhang.
3. Zwischen der dosiskorrigierten Serummedikamentenkonzentration von Valproat und der Körpertemperatur besteht ein signifikanter Zusammenhang.
4. Zwischen der dosiskorrigierten Serummedikamentenkonzentration von Lamotrigin und der Leukozytenzahl besteht ein signifikanter Zusammenhang.
5. Zwischen der dosiskorrigierten Serummedikamentenkonzentration von Lamotrigin und dem C-reaktiven Protein besteht ein signifikanter Zusammenhang.
6. Zwischen der dosiskorrigierten Serummedikamentenkonzentration von Lamotrigin und der Körpertemperatur besteht ein signifikanter Zusammenhang.
7. Zwischen der dosiskorrigierten Serummedikamentenkonzentration von Carbamazepin und der Leukozytenzahl besteht ein signifikanter Zusammenhang.
8. Zwischen der dosiskorrigierten Serummedikamentenkonzentration von Carbamazepin und dem C-reaktiven Protein besteht ein signifikanter Zusammenhang.
9. Zwischen der dosiskorrigierten Serummedikamentenkonzentration von Carbamazepin und der Körpertemperatur besteht ein signifikanter Zusammenhang.

In dieser Arbeit werden die Hypothesen mittels Analyse der erhobenen Daten überprüft und anschließend interpretiert.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Daten aus Patientenakten des Klinikarchivs der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg ausgewertet. Es wurde ein Kollektiv volljähriger stationärer Patienten weiblichen und männlichen Geschlechts untersucht. Die Patienten befanden sich in einem Zeitraum zwischen Januar 2008 und September 2011 in stationärer Behandlung. Die Patienten nahmen die Medikamente VPA, LTG oder CBZ ein. Art und Dosierung der Medikation waren in der Patientenakte dokumentiert. Eine Begleitmedikation war zwar in der Mehrzahl der Fälle vorhanden, wurde jedoch bei den nachfolgenden Analysen nicht berücksichtigt.

Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, war das primäre Kriterium für eine Aufnahme in die Datenbank das Vorhandensein einer Serumkonzentrationsbestimmung für eines der genannten Medikamente. Lag ein solcher TDM-Befund vor, wurde recherchiert, ob im Abstand von maximal 24 Stunden vor oder nach Blutentnahme beim jeweiligen Patienten auch Entzündungsparameter mitbestimmt wurden. Relevant für die Analyse waren die Entzündungsparameter Leukozytenzahl, CRP und Körpertemperatur. Die Entzündungsparameter Leukozytenzahl und CRP wurden im Zuge der Routine-Laboruntersuchung bei der gleichen Blutentnahme, bei der auch die Medikamentenserumkonzentration gemessen wurde oder maximal im Abstand von 24 Stunden bestimmt. Die Körpertemperatur des Patienten wurde vor oder nach der Blutabnahme (maximal im Abstand von 24 Stunden) mittels Ohrthermometer gemessen. Diese Werte wurden den Patientenakten entnommen und in anonymisierter Form weiterverwendet.

Um eine möglichst große Fallzahl zu erhalten, wurden alle Patienten aus oben genanntem Zeitraum, die die Kriterien erfüllten, in die Untersuchung einbezogen. Teilweise lagen vom selben Patienten mehrere Bestimmungen von Entzündungsparametern und Serumkonzentration eines Zielmedikaments zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor. Für die Analyse wurde hierbei immer die Konzentrationsmessung herangezogen, bei der sich pathologische

Entzündungsparameter zeigten. Lagen bei einem Patienten mehrere Messungen, jedoch keine mit pathologischen Werten vor, so wurde die aktuellste Messung verwendet. Ferner wurde so sichergestellt, dass jeder Patient in die Auswertung nur einmal einging. Ein Ethik-Votum war entsprechend einer Unbedenklichkeitsbescheinigung der Ethik-Kommission nicht erforderlich, da es sich bei der vorliegenden Arbeit um die retrospektive Auswertung von anonymisierten Daten handelt.

2.2 Datenverarbeitung

Nach erfolgter Datenerhebung wurden die Daten zur detaillierten Auswertung in IBM SPSS Statistics Version 20.0 (IBM, Armonk, New York, USA) erfasst. Die Auswertung erfolgte zum einen durch eine Korrelation mittels Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho, zum anderen wurde ein nichtparametrischer Rangsummentest, der Mann-Whitney-U-Test, durchgeführt.

Das Signifikanzniveau der durchgeführten Analysen wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Bei der Auswertung wurden der Zusammenhang der Entzündungsparameter Leukozytenzahl, CRP und Körpertemperatur mit der dosiskorrigierten Serumkonzentration der Medikamente VPA, LTG und CBZ untersucht. Die dosiskorrigierte Serumkonzentration errechnet sich aus der Serumkonzentration des jeweiligen Medikamentes (in $\mu\text{g/ml}$) dividiert durch die verabreichte Medikamententagesdosis (in mg/d).

Für den Normbereich des CRP-Wertes wurde der Grenzwert $0,5 \text{ mg/dl}$ definiert, pathologisch erhöhte Werte liegen somit ab $0,51 \text{ mg/dl}$ und größer vor.

Bei der Körpertemperatur wurde definiert: Werte bis $37,6 \text{ }^\circ\text{C}$ sind nicht pathologisch und Werte ab $37,7 \text{ }^\circ\text{C}$ und größer zählen zu den pathologischen Werten (Khorshid et al. 2005). Die Messung der Körpertemperatur im Ohr ist störanfällig und kann zum Beispiel durch Cerumen falsch niedrig ausfallen (Khorshid et al. 2005). Daher wurde davon ausgegangen, dass zu niedrige Werte eher auf Messfehler zurückzuführen sind, als auf eine tatsächlich bestehende Untertemperatur.

Wie bereits erwähnt, liegen die Normwerte der Leukozytenzahl zwischen 5.000 und 10.000 pro μl Blut. Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Patienten mit Leukozytenwerten unter 5.000 pro μl Blut wurden nur zwei Gruppen gebildet, eine

Gruppe mit nicht erhöhter Leukozytenzahl ($\leq 10.000/\mu\text{l}$) und eine Gruppe mit erhöhter Leukozytenzahl ($> 10.000/\mu\text{l}$).

Referenzwerte wurden gemäß den Richtlinien des Zentrallabors des Universitätsklinikums Würzburg definiert.

Somit ergaben sich insgesamt neun verschiedene Fragestellungen (drei Medikamente jeweils im Zusammenhang mit drei Entzündungsparametern). Bei pathologischen Werten mit einem $n \leq 5$ wurde jedoch keine vergleichende Statistik berechnet.

2.2.1 Mann-Whitney-U-Test

Da keine Normalverteilung der Stichproben vorausgesetzt werden konnte, eignet sich für die vorliegende Fragestellung am besten der sogenannte Mann-Whitney-U-Test. Dieser Test dient der Prüfung der Verteilung ordinal skalierten Werte zweier Gruppen. Vor Durchführung des Tests werden die Entzündungsparameter dichotomisiert. Dann werden die Werte beider Stichproben aufsteigend nach der Größe geordnet und jeder Wert erhält eine Rangzahl. Nachfolgend wird von jeder Stichprobe durch Addieren der einzelnen Rangzahlen die jeweilige Rangsumme berechnet. Die Nullhypothese überprüft, ob die beiden Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen. Sie wird verworfen, wenn die berechnete Prüfgröße U kleiner oder gleich dem kritischen Wert U ist. Der kritische Wert U ist abhängig vom Signifikanzniveau und vom Umfang der jeweiligen Stichproben (Weiß 2013).

2.2.2 Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

Bei diesem Verfahren wird der Zusammenhang zwischen zwei Variablen untersucht. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei ein positives Vorzeichen einen gleichsinnigen und ein negatives einen gegensinnigen Zusammenhang beschreibt. Ist der Koeffizient 0, so besteht kein Zusammenhang. Dieser stellt die Nullhypothese dar. Bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho erhält man zusätzlich einen p-Wert. Anhand dessen kann geprüft werden, ob ein signifikanter Zusammenhang besteht beziehungsweise ob sich der Korrelationskoeffizient signifikant von 0 unterscheidet. Man spricht von einem signifikanten Zusammenhang bei einem Signifikanzniveau ab 5% oder weniger (p-Wert $\leq 0,05$). Ein hochsignifikanter Zusammenhang besteht bei $p \leq 0,01$. Zur graphischen

Darstellung wird eine Variable auf der x- und die andere auf der y-Achse abgetragen. Hieraus entsteht ein Streu-Punkt-Diagramm. Je stärker die Korrelation ist, desto näher liegen die einzelnen Punkte einer gedachten Gerade an (Weiß 2013).

3 Ergebnisse

3.1 Valproat (VPA)

3.1.1 Leukozytenzahl

3.3.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Die Stichprobe umfasste 163 Patienten, von diesen waren 84 weiblichen und 79 männlichen Geschlechts. Die Altersspanne reichte von 18 bis 89 Jahren, mit einem Durchschnitt von 46,7 Jahren. Der Mittelwert der applizierten Dosis betrug 1237,7 mg/d. Mit einem Mittelwert von 61,6 µg/ml lag die Serumkonzentration im therapeutischen Bereich (Tabelle 1).

Tabelle 1: VPA-Stichprobe mit Leukozytenzahlbestimmung: Demographische Daten und Angaben zu Dosis und Serumkonzentration

<i>VPA – Leukozyten</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard- abweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in [Jahren] (n= 163)	46,7	16,5	18	89
Frauen (n=84)	46,9	16,5	18	89
Männer (n=79)	46,5	16,6	18	79
Applizierte Dosis in [mg/d]	1237,7	540,3	150	3000
Serumkonzentration in [µg/ml]	61,6	23,4	9,0	138,0

3.1.1.2 Verteilung der dosiskorrigierten Valproatkonzentrationen

Die Höhe der dosiskorrigierten VPA-Konzentrationen reichte von 0,012 bis 0,138 (µg/ml)/(mg/d) mit einem Mittelwert von 0,056 (µg/ml)/(mg/d) und einer Standardabweichung von 0,023 (µg/ml)/(mg/d) (Tabelle 2). Die mittlere dosiskorrigierte VPA-Konzentration für Patienten mit einer Leukozytenanzahl von bis 10.000/µl und von über 10.000/µl ist in Abbildung 1 und Tabelle 2 dargestellt.

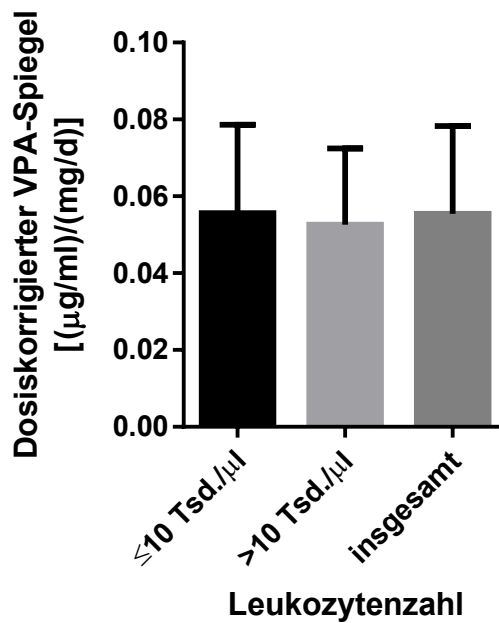


Abbildung 1: Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der dosiskorrigierten VPA-Konzentration bei Patienten mit Leukozytenzahl ≤ 10 Tsd./ μl und >10 Tsd./ μl

Tabelle 2: Übersicht über die Verteilung der dosiskorrigierten VPA- Konzentrationen in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl

<i>Leukozytenzahl</i>	<i>Dosiskorrigierte Valproatkonzentration [(µg/ml)/(mg/d)]</i>				
	Median	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
≤10 Tsd./ μl (n=155)	0,052	0,056	0,023	0,012	0,138
>10 Tsd./ μl (n=8)	0,049	0,053	0,020	0,022	0,086
insgesamt	0,052	0,056	0,023	0,012	0,138

3.1.1.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten Leukozytenwerten

Von den 163 Patienten in der Subgruppe Leukozytenzahl wiesen 95,1% Werte kleiner oder gleich 10.000/ μl und 4,9% Werte über 10.000/ μl auf (Tabelle 2).

3.1.1.4 Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und dosiskorrigierter Valproatkonzentration

Die Korrelation zwischen Anzahl an Leukozyten und dosiskorrigierter VPA-Konzentration nach Spearman-Rho ist mit $p = 0,036$ signifikant, der Korrelationskoeffizient liegt bei $r = -0,165$ (Abbildung 2).

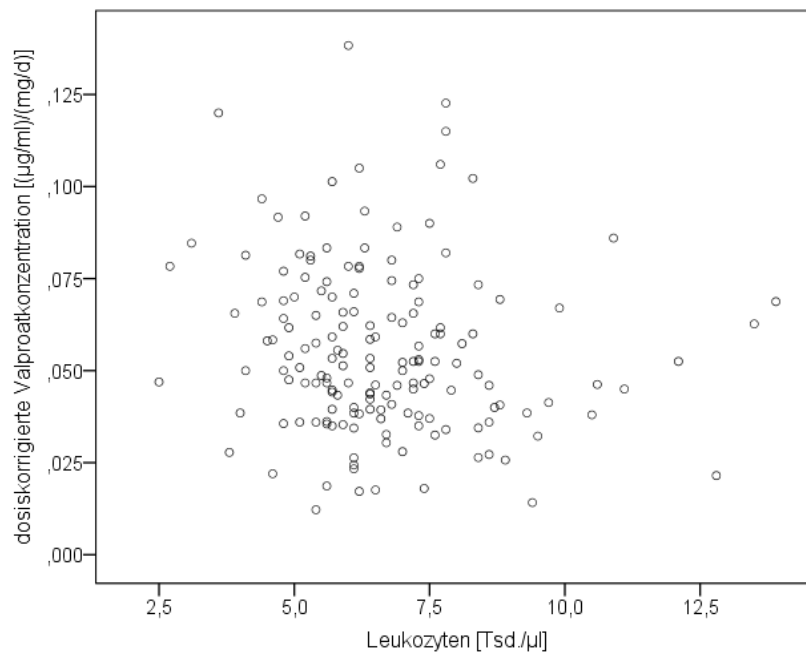


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen dosiskorrigierter VPA-Konzentration und Anzahl der Leukozyten; $p=0,036$, $r=-0,165$

Der Gruppenvergleich zwischen Patienten mit pathologischer Leukozytenzahl und solchen mit normalen Leukozytenzahlen (Abbildung 3) ergab keinen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,848$).

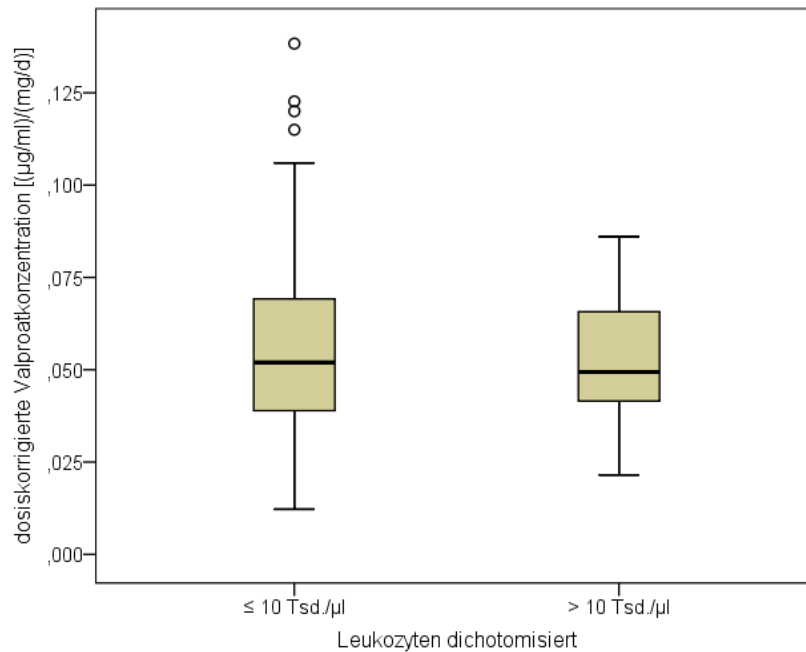


Abbildung 3: Dosiskorrigierte VPA-Konzentration in Abhängigkeit von der Anzahl der Leukozyten; p=0,848

3.1.2 C-reaktives Protein

3.1.2.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Die Stichprobe mit gleichzeitig vorliegender Bestimmung der VPA-Serumkonzentration und des CRP-Wertes umfasste 98 Personen, davon 58 Frauen und 40 Männer. Die Patienten waren zwischen 18 und 89 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei 48,5 Jahren. Durchschnittlich wurde eine tägliche Valproatdosis von 1250,5 mg verordnet. Der Mittelwert der Serumkonzentration betrug 60,4 µg/ml (Tabelle 3).

Tabelle 3: VPA-Stichprobe mit CRP-Bestimmung: Demographische Daten und Angaben zu Dosis und Konzentration

<i>VPA – CRP</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard-abweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in [Jahren] (n= 98)	48,5	15,8	18	89
Frauen (n=58)	47,4	16,2	18	89
Männer (n=40)	50,0	15,3	21	79
Applizierte Dosis in [mg/d]	1250,5	516,7	150	3000
Serumkonzentration in [µg/ml]	60,4	23,0	12,0	138,0

3.1.2.2 Verteilung der dosiskorrigierten Valproatkonzentrationen

Es wurden dosiskorrigierte VPA-Konzentrationen zwischen 0,012 und 0,115 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d) ermittelt. Der Mittelwert betrug 0,054 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d) und die Standardabweichung 0,022 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d) (Tabelle 4). Abbildung 4 und Tabelle 4 zeigen die mittleren dosiskorrigierten VPA-Konzentrationen für Patienten mit CRP-Werten $\leq 0,5$ mg/dl und $> 0,5$ mg/dl .

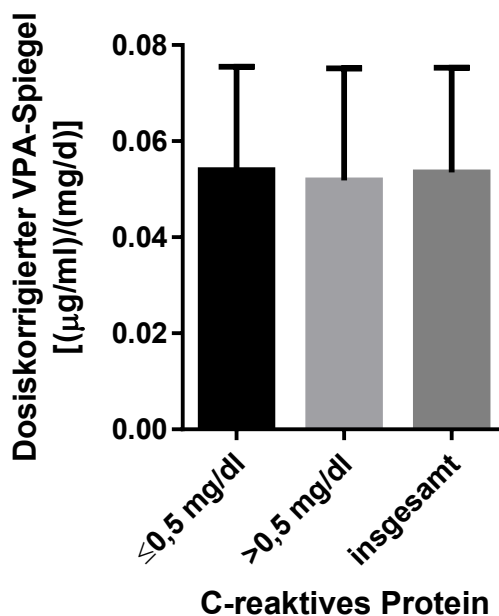


Abbildung 4: Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der dosiskorrigierten VPA-Konzentration bei Patienten mit CRP-Werten $\leq 0,5$ mg/dl und $> 0,5$ mg/dl

Tabelle 4: Übersicht über die Verteilung der dosiskorrigierten VPA-Konzentrationen in Abhängigkeit vom CRP-Wert

<i>C-reaktives Protein</i>	<i>Dosiskorrigierte Valproatkonzentration [($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d)]</i>				
	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
$\leq 0,5$ mg/dl (n=77)	0,052	0,054	0,022	0,014	0,115
$> 0,5$ mg/dl (n=21)	0,047	0,052	0,023	0,012	0,105
insgesamt	0,051	0,054	0,022	0,012	0,115

3.1.2.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten CRP-Werten

Pathologische CRP-Werte ($>0,5$ mg/dl) fanden sich bei knapp einem Drittel der Patienten ($n = 21$), 78,6% der Patienten hatten einen CRP-Wert im Normbereich (Tabelle 4).

3.1.2.4 Zusammenhang zwischen CRP-Wert und dosiskorrigierter Valproatkonzentration

Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der dosiskorrigierten VPA-Konzentration und dem CRP-Wert nachweisen ($p = 0,286$; $r = -0,109$), was auch durch das Streu- Diagramm verdeutlicht wird (Abbildung 5).

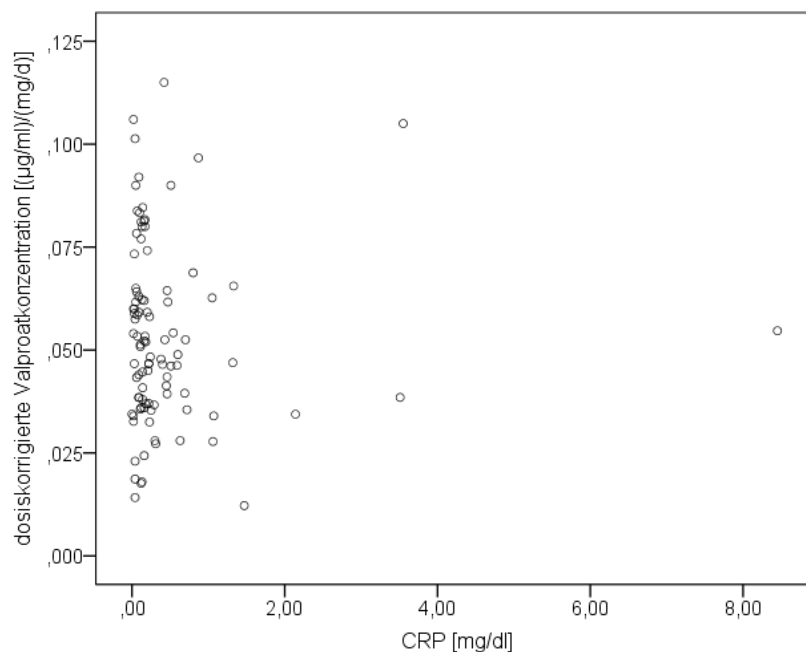


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dosiskorrigierter VPA-Konzentration und CRP; $p=0,286$, $r=-0,109$

Auch der Vergleich der dosiskorrigierten VPA-Konzentrationen mittels Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit normalem und solchen mit pathologischem CRP ($p = 0,612$) (Abbildung 6).

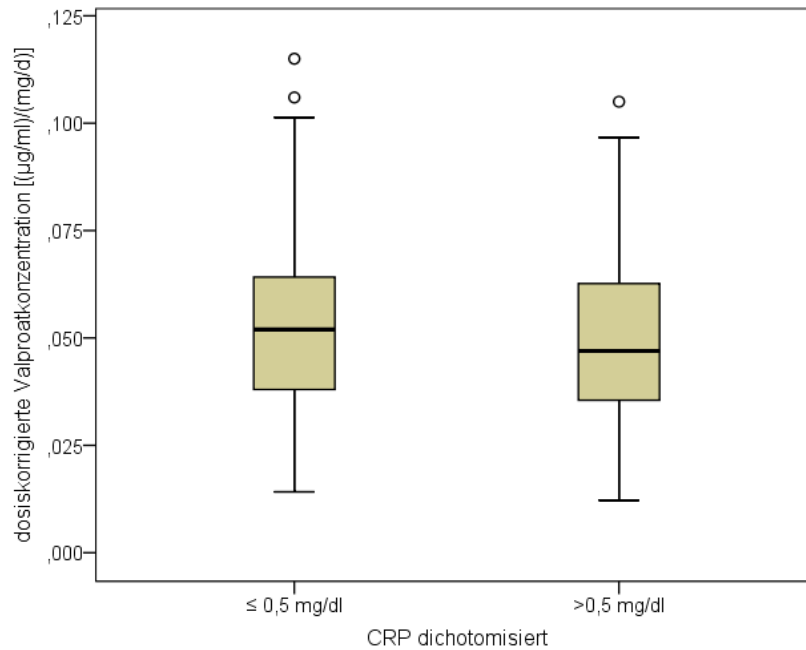


Abbildung 6: Dosiskorrigierte VPA-Konzentration in Abhängigkeit vom CRP-Wert; $p=0,612$

3.1.3 Körpertemperatur

3.1.3.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Bei dieser Analyse wurden 127 gemessene VPA-Serumkonzentrationen mit zeitgleich bestimmter Körpertemperatur eingeschlossen. Es handelte sich um 66 Frauen und 61 Männer, die zwischen 18 und 89 Jahre alt waren, das Durchschnittsalter lag bei 48,3 Jahren. Es wurden täglich durchschnittlich 1273,23 mg VPA verabreicht. Der Mittelwert der Serumkonzentration lag bei 62,8 µg/ml (Tabelle 5).

Tabelle 5: VPA-Stichprobe mit Körpertemperaturbestimmung: Demographische Daten und Angaben zu Dosis und Konzentration

<i>VPA – Körpertemperatur</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard-abweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in [Jahren] (n= 127)	48,3	16,6	18	89
Frauen (n=66)	48,6	16,5	19	89
Männer (n=61)	48,0	16,9	18	79
Applizierte Dosis in [mg/d]	1273,2	539,4	250	3000
Serumkonzentration in [µg/ml]	62,8	23,7	9,0	138,0

3.1.3.2 Verteilung der dosiskorrigierten Valproatkonzentrationen

Die dosiskorrigierten VPA-Konzentrationen erstreckten sich von 0,012 bis 0,138 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d) mit einem Mittelwert von 0,055 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d) und einer Standardabweichung von 0,023 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d). Eine Übersicht über mittlere dosiskorrigierte VPA-Konzentrationen für Patienten mit Körpertemperaturen im Normbereich und solchen mit erhöhten Körpertemperaturen bietet Tabelle 6.

Tabelle 61: Übersicht über die Verteilung der dosiskorrigierten VPA-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Körpertemperatur

<i>Körpertemperatur</i>	<i>Dosiskorrigierte Valproatkonzentration [$(\mu\text{g/ml})/(\text{mg/d})$]</i>				
	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
$\leq 37,6^\circ\text{C}$ (n=121)	0,050	0,055	0,022	0,012	0,138
$> 37,6^\circ\text{C}$ (n=6)	0,028	0,026	0,008	0,017	0,034
insgesamt	0,050	0,055	0,023	0,012	0,138

3.1.3.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten Körpertemperaturen

Es bestand lediglich bei sechs von 127 Personen eine erhöhte Körpertemperatur über $37,6^\circ\text{C}$ (Tabelle 6). Ein Vergleich der dosiskorrigierten Medikamentenkonzentration zwischen Patienten mit erhöhter und nicht erhöhter Temperatur wurde daher nicht durchgeführt.

3.2 Lamotrigin (LTG)

3.2.1 Leukozytenzahl

3.2.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Bei der Untersuchung der dosiskorrigierten LTG-Konzentration in Relation zu der Anzahl der Leukozyten wurde eine Stichprobe von 96 Patienten einbezogen. Die Auswertung umfasste 68 Frauen und 28 Männer. Die Altersspanne lag zwischen 18 und 82 Jahren, wobei ein Mittelwert von 49,2 Jahren bestimmt wurde. Der Mittelwert der

applizierten Tagesdosis betrug 153,26 mg. Die Serumkonzentration betrug durchschnittlich 2,7 µg/ml (Tabelle 7).

Tabelle 7: LTG-Stichprobe mit Leukozytenzahlbestimmung: Demographische Daten und Angaben zu Dosis und Konzentration

<i>LTG – Leukozyten</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard- abweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in [Jahren] (n= 96)	49,2	15,8	18	82
Frauen (n=68)	49,0	16,3	18	82
Männer (n=28)	49,7	14,9	22	80
Applizierte Dosis in [mg/d]	153,3	111,5	25	600
Serumkonzentration in [µg/ml]	2,7	1,9	0,2	9,1

3.2.1.2 Verteilung der dosiskorrigierten Lamotriginkonzentrationen

Die dosiskorrigierte LTG-Konzentration lag zwischen 0,004 und 0,091 (µg/ml)/(mg/d), der Mittelwert betrug 0,022 (µg/ml)/(mg/d) und die Standardabweichung 0,016 (µg/ml)/(mg/d) (Tabelle 8). In Abbildung 7 und Tabelle 8 kommt die mittlere dosiskorrigierte VPA-Konzentration für Patienten mit einer Leukozytenanzahl bis 10.000 / µl und über 10.000 / µl zur Darstellung.

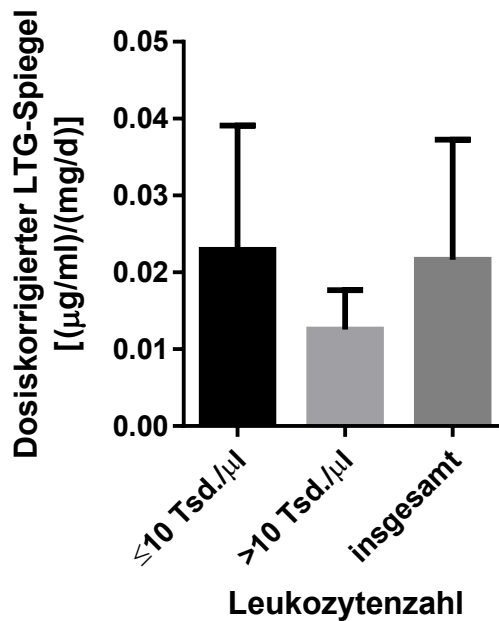


Abbildung 7: Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der dosiskorrigierten LTG-Konzentration bei Patienten mit Leukozytenzahl ≤ 10 Tsd./ μl und > 10 Tsd./ μl

Tabelle 2: Übersicht über die Verteilung der dosiskorrigierten LTG-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl

<i>Leukozytenzahl</i>	<i>Dosiskorrigierte Lamotriginkonzentration [(\mu\text{g/ml})/(\text{mg/d})]</i>				
	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
≤ 10 Tsd./ μl (n=83)	0,017	0,023	0,016	0,004	0,091
> 10 Tsd./ μl (n=13)	0,011	0,013	0,005	0,008	0,026
insgesamt	0,016	0,022	0,016	0,004	0,091

3.2.1.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten Leukozytenwerten

Das Patientenkollektiv von LTG umfasste für die Subgruppe Leukozytenzahl 96 Patienten. 13 der 96 Patienten wies Leukozytenzahlen über 10.000/ μl auf (Tabelle 8).

3.2.1.4 Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und dosiskorrigierter Lamotriginkonzentration

Zwischen der dosiskorrigierten LTG-Konzentration und der Anzahl der Leukozyten besteht keine signifikante Korrelation ($p = 0,097$; $r = -0,171$) (Abbildung 8).

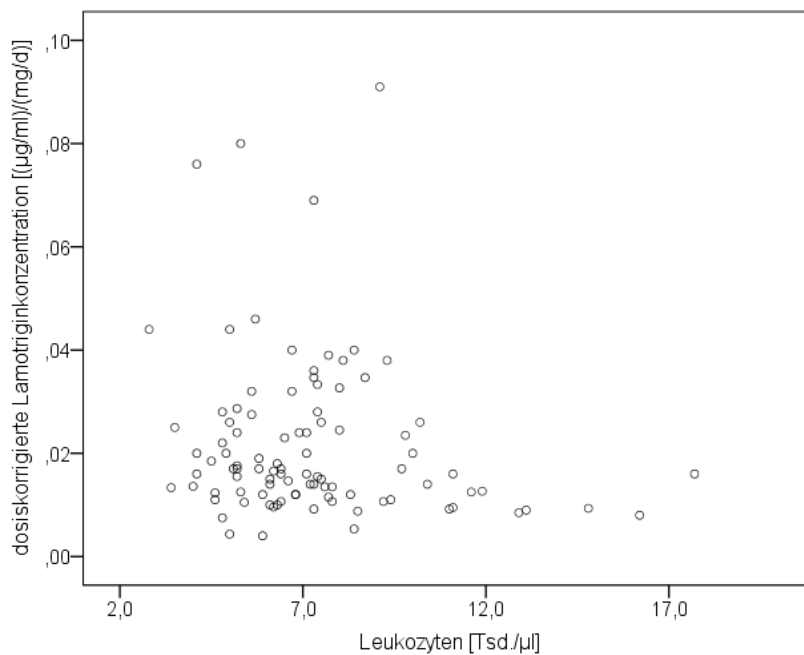


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen dosiskorrigierter LTG-Konzentration und Anzahl der Leukozyten; $p=0,097$, $r=-0,171$

Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich mit $p = 0,003$ beim Vergleich der Leukozytenzahlen in Abhängigkeit von der dosiskorrigierten LTG-Konzentration ein hoch signifikanter Unterschied (Abbildung 9). Offensichtlich ist die dosiskorrigierte Medikamentenkonzentration bei Patienten mit Leukozytenzahlen über $10.000/\mu\text{l}$ niedriger als bei Patienten mit einer Leukozytenzahl von $10.000/\mu\text{l}$ oder weniger.

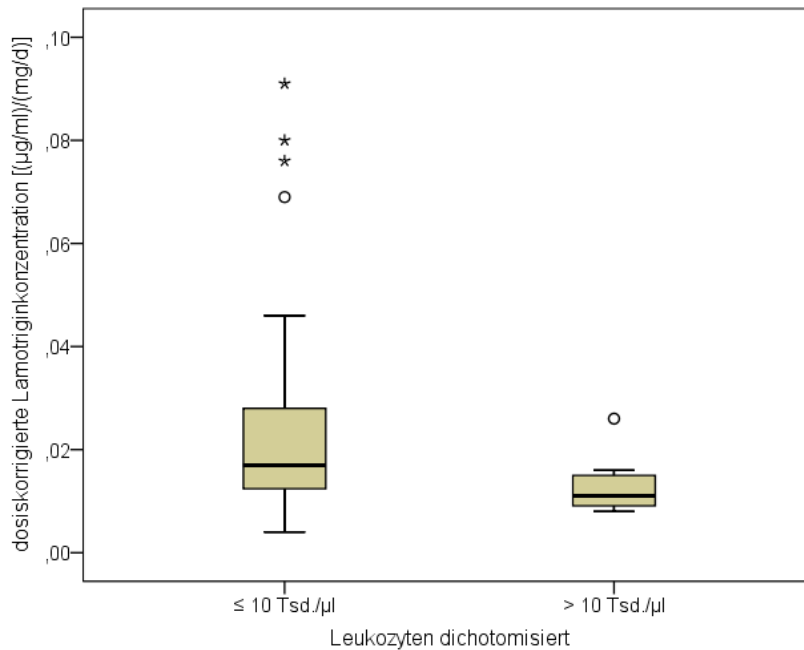


Abbildung 9: Dosiskorrigierte LTG-Konzentration in Abhängigkeit von der Anzahl der Leukozyten; $p=0,003$

3.2.2 C-reaktives Protein

3.2.2.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

In die Untersuchung der Relation zwischen dosiskorrigierter LTG-Konzentration und CRP wurden 60 Patienten einbezogen, bei denen beide Werte zum selben Messzeitpunkt vorlagen. Bei den Patienten handelte es sich um 46 Frauen und 14 Männer. Im Durchschnitt lag das Alter bei 48,5 Jahren, der jüngste Patient war 18 Jahre und die älteste Patientin 82 Jahre alt. Durchschnittlich wurde eine Tagesdosis von 169,58 mg eingenommen. Die durchschnittliche Serumkonzentration betrug 3,0 µg/ml (Tabelle 9).

Tabelle 9: LTG-Stichprobe mit CRP-Bestimmung: Demographische Daten und Angaben zu Dosis und Konzentration

<i>LTG – CRP</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard-abweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in [Jahren] (n= 60)	48,5	16,6	18	82
Frauen (n=46)	48,8	16,3	18	82
Männer (n=14)	47,7	18,2	22	80
Applizierte Dosis in [mg/d]	169,6	107,1	25	600
Serumkonzentration in [$\mu\text{g/ml}$]	3,0	2,0	0,4	9,1

3.2.2.2 Verteilung der dosiskorrigierten Lamotriginkonzentrationen

Die dosiskorrigierten LTG-Konzentrationen erstreckten sich von 0,004 bis 0,091 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d), der Mittelwert hatte einen Wert von 0,021 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d) mit einer Standardabweichung von 0,016 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d) (Tabelle 10). Die Verteilung der dosiskorrigierten LTG-Konzentrationen in Abhängigkeit von CRP-Werten kleiner oder gleich 0,5 mg/dl und über 0,5 mg/dl ist in Abbildung 10 und Tabelle 10 ersichtlich.

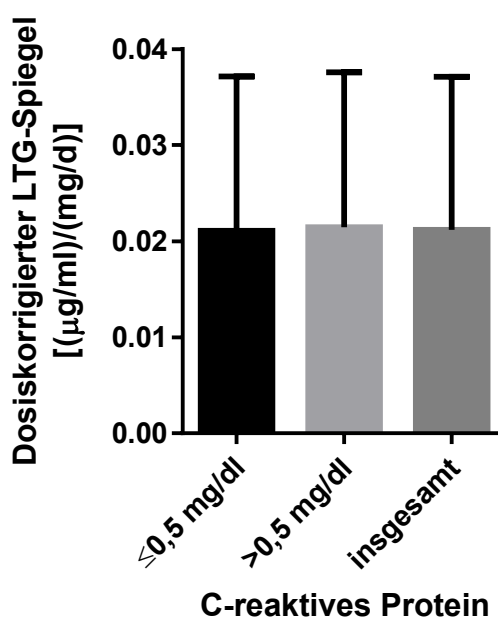


Abbildung 10: Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der dosiskorrigierten LTG-Konzentration bei Patienten mit CRP-Werten $\leq 0,5$ mg/dl und $> 0,5$ mg/dl

Tabelle 10: Übersicht über die Verteilung der dosiskorrigierten LTG-Konzentrationen in Abhängigkeit vom CRP-Wert

<i>C-reaktives Protein</i>	<i>Dosiskorrigierte Lamotriginkonzentration [(µg/ml)/(mg/d)]</i>				
	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
≤0,5 mg/dl (n=44)	0,017	0,021	0,016	0,005	0,091
>0,5 mg/dl (n=16)	0,016	0,021	0,016	0,004	0,069
insgesamt	0,017	0,021	0,016	0,004	0,091

3.2.2.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten CRP-Werten

CRP-Werte über 0,5 mg/dl bestanden bei 16 Personen der 60 Patienten, davon mehr als die Hälfte mit einem CRP größer als 1,0 mg/dl (n = 9) (Tabelle 10).

3.2.2.4 Zusammenhang zwischen CRP-Wert und dosiskorrigierter Lamotriginkonzentration

Die Korrelation nach Spearman zwischen dosiskorrigierter LTG-Konzentration und CRP erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,699$; $r = -0,051$) (Abbildung 11).

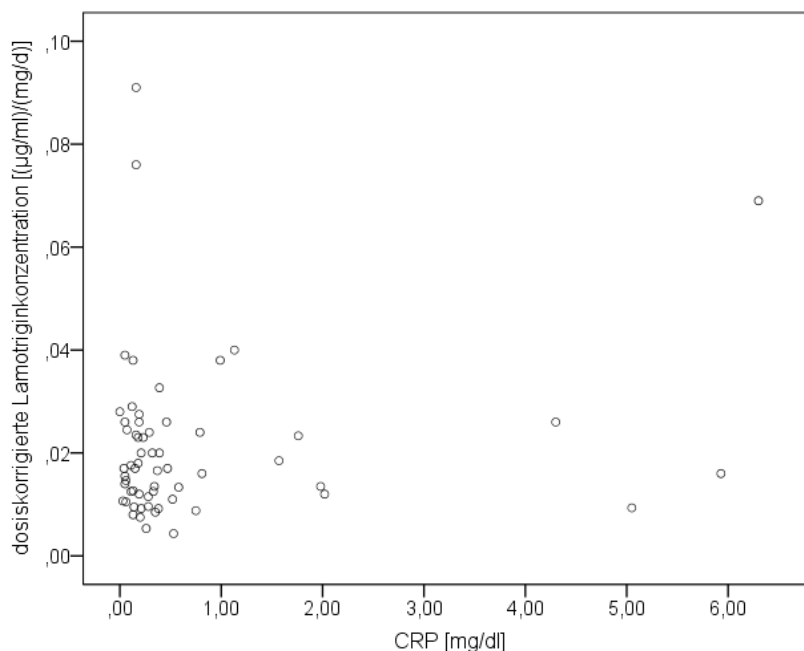


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen dosiskorrigierter LTG-Konzentration und CRP; $p=0,699$, $r=-0,051$

Beim Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit CRP-Werten über 0,5 mg/dl und Patienten mit CRP-Werten im Normbereich bezüglich der dosiskorrigierten LTG-Konzentration ($p = 0,913$) (Abbildung 12).

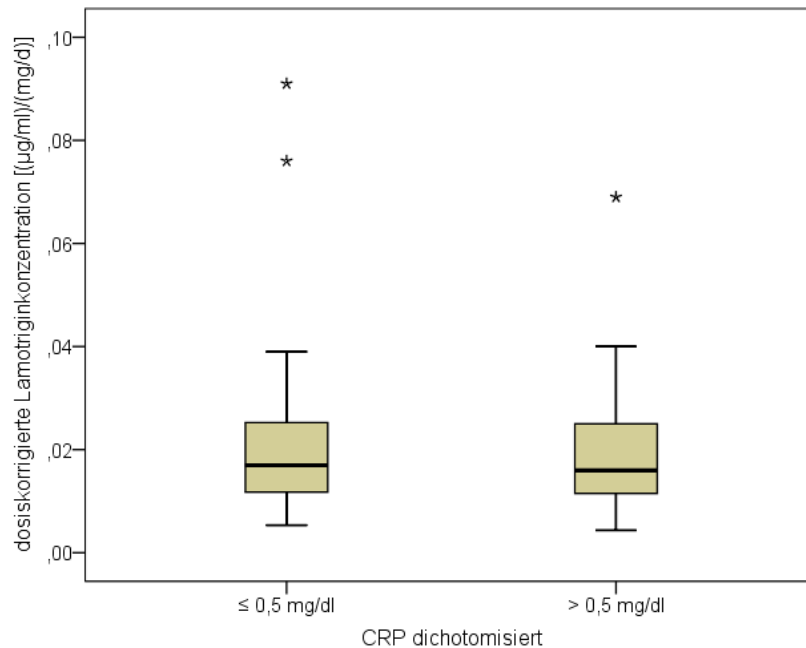


Abbildung 12: Dosiskorrigierte LTG-Konzentration in Abhängigkeit vom CRP-Wert; $p=0,913$

3.2.3 Körpertemperatur

3.2.3.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Es wurden 68 Fälle analysiert, in denen sowohl Körpertemperatur als auch LTG-Konzentration zum selben Messzeitpunkt vorlagen. Hierbei waren 48 Frauen und 20 Männer mit einem mittleren Alter von 51,8 Jahren vertreten. Das Alter lag zwischen 18 und 80 Jahren. Die täglich applizierte Dosis betrug durchschnittlich 147,79 mg. Die Serumkonzentration mit einem Mittelwert von 2,8 µg/ml lag im therapeutischen Bereich (Tabelle 11).

Tabelle 11: LTG-Stichprobe mit Körpertemperaturbestimmung: Demographische Daten und Angaben zu Dosis und Konzentration

<i>LTG – Körpertemperatur</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard-abweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in [Jahren] (n= 68)	51,8	16,2	18	80
Frauen (n=48)	51,1	16,8	18	79
Männer (n=20)	53,1	15,0	22	80
Applizierte Dosis in [mg/d]	147,8	113,7	25	600
Serumkonzentration in [$\mu\text{g/ml}$]	2,8	2,0	0,2	9,8
Dosiskorrig. Spiegel in [$(\mu\text{g/ml})/(\text{mg/d})$]	0,024	0,017	0,004	0,098

3.2.3.2 Verteilung der dosiskorrigierten Lamotriginkonzentrationen

Der Mittelwert der dosiskorrigierten LTG-Konzentrationen betrug 0,024 ($\mu\text{g/ml})/(\text{mg/d})$ mit einer Standardabweichung von 0,017 ($\mu\text{g/ml})/(\text{mg/d})$. Die Medikamentenkonzentrationen lagen zwischen 0,004 und 0,098 ($\mu\text{g/ml})/(\text{mg/d})$ (Tabelle 11).

3.2.3.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten Körpertemperaturen

In der Subgruppe Körpertemperatur lagen alle 68 Werte im Normbereich. Subfebrile beziehungsweise febrile Temperaturen bestanden also bei keinem der Patienten, sodass kein Gruppenvergleich möglich war.

3.3 Carbamazepin

3.3.1 Leukozytenzahl

3.3.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Die Anzahl der Patienten, bei denen im Untersuchungszeitraum zeitgleich CBZ-Serumkonzentration und Leukozytenzahlen vorlagen, betrug 45. Es waren 24 Frauen und 21 Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 52,1 Jahren, wobei der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Messung 21 und der älteste 79 Jahre alt waren. Der Mittelwert der

applizierten Tagesdosis lag bei 572,67 mg und der Mittelwert der Serumkonzentration bei 7,4 µg/ml (Tabelle 12).

Tabelle 12: CBZ-Stichprobe mit Leukozytenzahlbestimmung: Demographische Daten und Angaben zu Dosis und Konzentration

<i>CBZ – Leukozyten</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard-abweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in [Jahren] (n= 45)	52,1	13,9	21	79
Frauen (n=24)	52,0	13,0	33	79
Männer (n=21)	52,1	15,2	21	74
Applizierte Dosis in [mg/d]	572,7	244,9	50	1200
Serumkonzentration in [µg/ml]	7,4	2,8	1,7	15,4

3.3.1.2 Verteilung der dosiskorrigierten Carbamazepinkonzentrationen

Die Höhe der dosiskorrigierten CBZ-Konzentrationen erstreckte sich von 0,007 bis 0,034 (µg/ml)/(mg/d) mit einem Mittelwert von 0,015 (µg/ml)/(mg/d) und einer Standardabweichung von 0,006 (µg/ml)/(mg/d) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Übersicht über die Verteilung der dosiskorrigierten CBZ-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl

<i>Leukozytenzahl</i>	<i>Dosiskorrigierte Carbamazepinkonzentration [(µg/ml)/(mg/d)]</i>				
	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
≤10 Tsd./µl (n=42)	0,012	0,014	0,006	0,007	0,034
>10 Tsd./µl (n=3)	0,019	0,018	0,006	0,013	0,024
insgesamt	0,013	0,015	0,006	0,007	0,034

3.3.1.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten Leukozytenwerten

Insgesamt wiesen drei Personen eine erhöhte Leukozytenzahl über 10.000/µl auf (Tabelle 13). Damit war die Leukozytenzahl bei 93,3% der Patienten kleiner oder gleich 10.000/µl. Das kleine n für pathologische Werte lässt einen statistischen Vergleich der

dosiskorrigierten CBZ-Konzentrationen zwischen Patienten mit Leukozytenwerten von 10.000/ μ l und weniger und solchen mit Leukozytenwerten über 10.000/ μ l nicht zu.

3.3.2 C-reaktives Protein

3.1.2.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Es wurde eine Stichprobe von 23 Patienten betrachtet, bei denen gleichzeitig eine Serumkonzentrationsmessung und eine CRP-Bestimmung vorlagen. Es gingen 12 Frauen und 11 Männer in die Auswertung ein. Mit einem Minimum von 23 und einem Maximum von 70 Jahren, lag das mittlere Alter bei 48,9 Jahren. Der Mittelwert der applizierten Dosis betrug 605,22 mg pro Tag und die mittlere Serumkonzentration 7,0 μ g/ml (Tabelle 14).

Tabelle 14: CBZ-Stichprobe mit CRP-Bestimmung: Demographische Daten und Angaben zu Dosis und Konzentration

<i>CBZ – CRP</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard- abweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Alter in [Jahren] (n= 23)	48,9	12,5	23	70
Frauen (n=12)	46,7	10,1	33	70
Männer (n=11)	51,2	14,9	23	70
Applizierte Dosis in [mg/d]	605,2	286,8	120	1200
Serumkonzentration in [μ g/ml]	7,0	2,3	3,3	10,9

3.3.2.2 Verteilung der dosiskorrigierten Carbamazepinkonzentrationen

Die dosiskorrigierten CBZ-Konzentrationen reichten von 0,007 bis 0,028 (μ g/ml)/(mg/d) mit einem Mittelwert von 0,013 (μ g/ml)/(mg/d) und einer Standardabweichung von 0,005 (μ g/ml)/(mg/d) (Tabelle 15). Abbildung 13 und Tabelle 15 veranschaulichen diesen Zusammenhang zwischen mittleren dosiskorrigierten CBZ-Konzentrationen und CRP-Werten im Normbereich beziehungsweise erhöhten CRP-Werten.

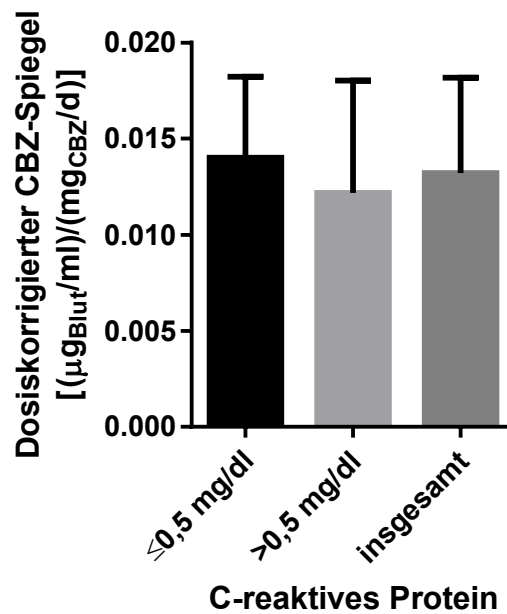


Abbildung 13: Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der dosiskorrigierten CBZ-Konzentration bei Patienten mit CRP-Werten $\leq 0,5$ mg/dl und $> 0,5$ mg/dl

Tabelle 15: Übersicht über die Verteilung der dosiskorrigierten CBZ-Konzentrationen in Abhängigkeit vom CRP-Wert

<i>C-reaktives Protein</i>	<i>Dosiskorrigierte Carbamazepinkonzentration [(µg/ml)/(mg/d)]</i>				
	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
$\leq 0,5$ mg/dl (n=13)	0,014	0,014	0,004	0,009	0,024
$> 0,5$ mg/dl (n=10)	0,011	0,012	0,006	0,007	0,028
insgesamt	0,013	0,013	0,005	0,007	0,028

3.3.2.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten CRP-Werten

Von den 23 Patienten wurden bei 43,5 % CRP-Werte über 0,5 mg/dl gemessen (n = 10), bei fünf Patienten Werte über 1,0 mg/dl (Tabelle 15).

3.3.2.4 Zusammenhang zwischen CRP-Wert und dosiskorrigierter Carbamazepinkonzentration

Die Berechnung des Spearman-Rho-Rangkorrelationskoeffizienten ergab keine statistisch signifikante Korrelation ($p = 0,325$) hinsichtlich des Zusammenhanges von

dosiskorrigierter Serumkonzentration und CRP-Wert mit $r = -0,215$. Abbildung 14 zeigt das Streu-Diagramm zur graphischen Darstellung der Korrelation der dosiskorrigierten Serumkonzentration und des CRP.

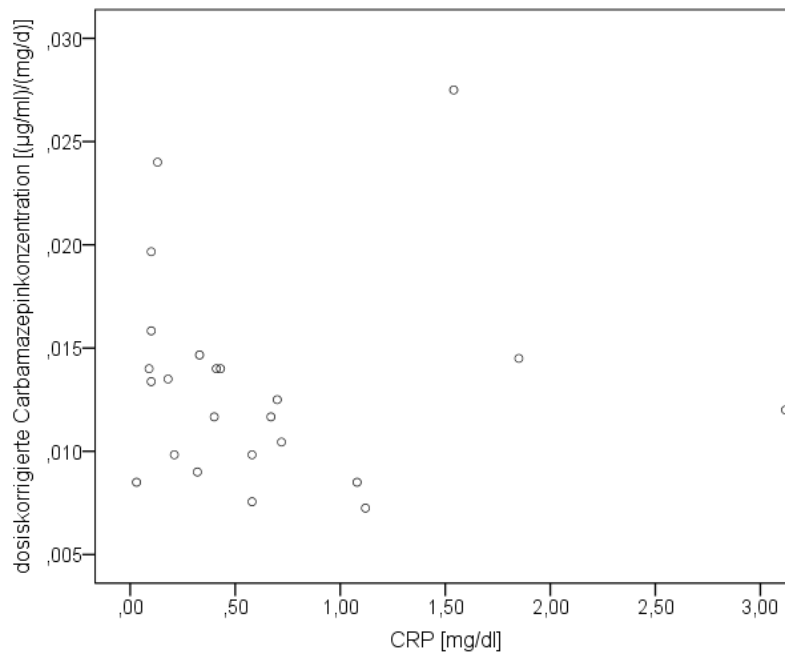


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen dosiskorrigierter CBZ-Konzentration und CRP; $p=0,352$, $r=-0,215$

Der Mann-Whitney-U-Test lieferte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,115$) (Abbildung 15).

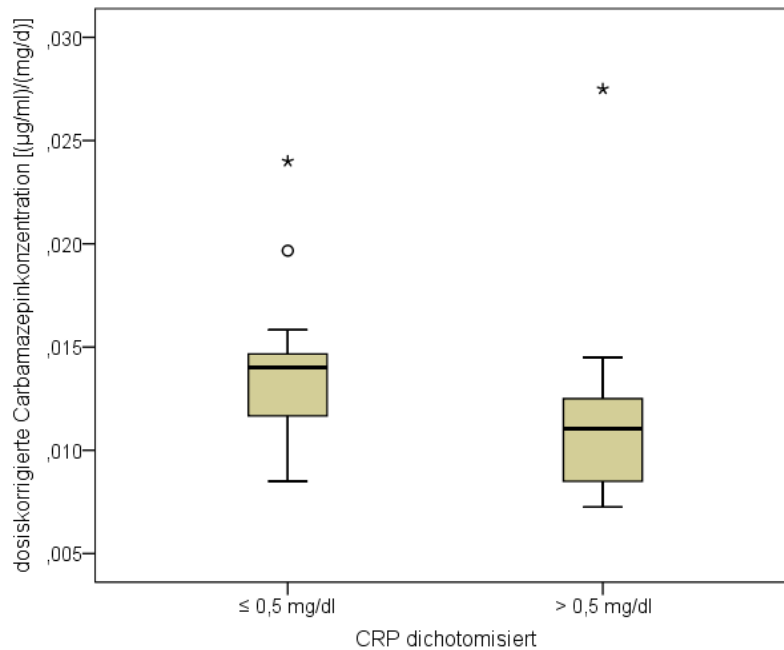


Abbildung 15: Dosiskorrigierte CBZ-Konzentration in Abhängigkeit vom CRP-Wert; p=0,115

3.3.3 Körpertemperatur

3.3.3.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Die Anzahl der Patienten mit parallel zur Messung der CBZ-Konzentrationen bestimmter Körpertemperatur betrug 41, davon 21 Frauen und 20 Männer. Die Patienten waren zwischen 21 und 79 Jahre alt. Im Durchschnitt lag das Patientenalter bei 53,4 Jahren. Der Mittelwert der applizierten Dosis belief sich auf 578,54 mg. Der Mittelwert der Serumkonzentration betrug 7,2 µg/ml (Tabelle 16).

Tabelle 16: CBZ-Stichprobe mit Körpertemperaturbestimmung: Demographische Daten und Angaben zu Dosis und Konzentration

CBZ – Körpertemperatur	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Alter in [Jahren] (n= 41)	53,4	13,9	21	79
Frauen (n=21)	54,1	12,6	33	79
Männer (n=20)	52,6	15,5	21	74
Applizierte Dosis in [mg/d]	578,5	254,8	50	1200
Serumkonzentration in [µg/ml]	7,2	2,7	1,7	15,4
Dosiskorrig. Spiegel in [(µg/ml)/(mg/d)]	0,014	0,007	0,007	0,034

3.3.3.2 Verteilung der dosiskorrigierten Carbamazepinkonzentrationen

Die niedrigste dosiskorrigierte Serumkonzentration betrug 0,007 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d), die höchste 0,034 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d), der Mittelwert lag bei 0,014 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d) und die Standardabweichung betrug 0,007 ($\mu\text{g/ml}$)/(mg/d) (Tabelle 16).

3.3.3.3 Verteilung in Abhängigkeit von erhöhten und nicht erhöhten Körpertemperaturen

In diesem Patientenkollektiv war nur ein Patient mit einer klinisch relevant erhöhten Körpertemperatur über 37,6 °C vertreten. Die restlichen 41 Patienten (97,6%) wiesen eine Körpertemperatur im Normbereich auf. Aus diesem Grund war auch hier kein statistischer Vergleich möglich.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen Serummedikamentenkonzentration der Stimmungsstabilisatoren Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin einerseits und Entzündungsvorgängen im Körper andererseits untersucht. Die retrospektive Analyse erfolgte anhand von TDM-Daten stationärer Patienten der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg. Ziel der Arbeit war eine explorative Untersuchung, ob inflammatorische Prozesse den Metabolismus von Stimmungsstabilisatoren beeinflussen. Bisher liegen kaum Studien vor, die sich mit dieser Fragestellung in Bezug auf Stimmungsstabilisatoren beschäftigen. Allerdings wurden bereits Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs von Entzündungsprozessen mit dem Stoffwechsel anderer Psychopharmaka mit ähnlichem Metabolismus wie Stimmungsstabilisatoren veröffentlicht. Hervorzuheben sind Studien über CLZ, da es zu diesem Medikament bereits mehrere Studien gibt, die den Zusammenhang zwischen inflammatorischen Prozessen und der CLZ-Serumkonzentration belegen (Abou Farha et al. 2012; Darling & Huthwaite 2011; Haack et al. 2003; Hefner et al. 2015b; Jecel et al. 2005; Pfuhlmann et al. 2009). Hierbei wurde nachgewiesen, dass erhöhte Entzündungswerte mit erhöhten Serumkonzentrationen einhergehen. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass zwischen inflammatorischen Prozessen und den Serumkonzentrationen von Stimmungsstabilisatoren ebenfalls ein Zusammenhang bestehen könnte. Aus toxikologischer Sicht hängt die Toleranz und Effizienz der Psychopharmakotherapie in den meisten Fällen stark von der Serumkonzentration des Medikamentes ab (Hefner et al. 2013). Daher ist es von großer Bedeutung, ob eine Änderung der Serumkonzentration im Falle einer Entzündung oder Infektion zu erwarten ist. Wäre dies der Fall, so sollte bei einer Änderung der Entzündungsparameter im Blut die Medikamentenserumkonzentration mittels TDM kontrolliert werden, um so Intoxikationen oder Therapieversagen vorzubeugen.

4.1 Limitationen

Die Patientenstichprobe, die mit CBZ therapiert wurde, ist verglichen mit dem der anderen beiden Medikamente relativ klein. Vor allem die Anzahl der CBZ-Serumkonzentration mit gleichzeitig vorhandenem CRP-Wert war mit $n=23$ sehr gering. Die kleinen Fallzahlen sind auf den relativ seltenen Einsatz von CBZ als Stimmungsstabilisator zurückzuführen. Der Grund hierfür liegt vor allem in dessen zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und den Nebenwirkungen (Pfennig et al. 2012). Die kleinen Stichproben haben eine Minderung der Aussagekraft des Ergebnisses zur Folge. Allerdings liegen, wie bereits erwähnt, bislang keine anderen aussagekräftigen Studien vor, die sich mit derselben Thematik auseinandersetzen.

Ein großer Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten nahm eine Begleitmedikation ein, beispielsweise andere Stimmungsstabilisatoren, Antidepressiva oder somatische Medikamente. Interaktionen mit anderen Medikamenten, die den Metabolismus der untersuchten Substanzen beeinflussen könnten, können nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist denkbar, dass einige der Begleitmedikamente ebenfalls in der Lage sind, eine Entzündung im Körper hervorzurufen, zu verstärken oder abzuschwächen und somit die hier untersuchten Entzündungsparameter zu beeinflussen. Des Weiteren wurden Parameter wie Rauchen oder Begleiterkrankungen der Patienten nicht berücksichtigt, welche ebenfalls einen Einfluss auf die Messgrößen haben können (Hiemke et al. 2017).

Alle Laboranalysen und Untersuchungen am Patienten wurden unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Die TDM-Analyse erfolgte ausnahmslos im TDM-Labor des Universitätsklinikums Würzburg. Hierbei kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch den Transport der Blutproben in das Labor zeitliche Verzögerungen und somit auch Abweichungen der Laborparameter resultieren. Die Temperaturmessung erfolgte standardmäßig im Ohr und wurde in der überwiegenden Zahl der Fälle am Abend durchgeführt. Demzufolge kann hinsichtlich Korrektheit und Vergleichbarkeit davon ausgegangen werden, dass die Temperaturangaben zuverlässig sind, auch wenn Messfehler oder Dokumentationsfehler nicht sicher ausgeschlossen werden können.

Es muss außerdem darauf hingewiesen werden, dass ein retrospektives Studiendesign mit explorativer Fragestellung dazu dient, Hypothesen zu generieren und diese nicht bestätigt. Des Weiteren können durch diese Vorgehensweise keine kausalen

Zusammenhänge zwischen einer Entzündung im Körper und einer gleichzeitigen Veränderung der Medikamentenserumkonzentration beschrieben werden. Es wurden zwei verschiedene statistische Tests zur Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen der dosiskorrigierten Serumkonzentration der drei Medikamente und der Höhe der Entzündungsparameter durchgeführt. Eine Korrelation nach Spearman-Rho und ein Mann-Whitney-U-Test. Anhand einer Korrelationsberechnung kann ein Zusammenhang zwischen zwei Parametern ermittelt werden. Allerdings kann hinsichtlich der Kausalität des Ergebnisses keine Aussage gemacht werden. Das heißt, auch wenn ein signifikanter Zusammenhang festgestellt wird, beweist dies nicht, dass eine Entzündung im Körper ursächlich eine Spiegelveränderung zur Folge hat.

Weiterhin muss aus statistischer Sicht ergänzend das Problem des multiplen Testens berücksichtigt werden, sodass trotz Durchführung von 10 Signifikanztests das Signifikanzniveau für jeden einzelnen Test bei 5% belassen wurde und eine Korrektur beispielsweise nach Bonferroni nicht erfolgt ist. Die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse ist somit deutlich erhöht.

Die vermutlich bedeutungsvollste Limitation stellt die geringe Anzahl an pathologischen Entzündungsparametern dar. Zum Teil war der Anteil der Patienten mit pathologischen Entzündungsparametern im Patientenkollektiv so gering, dass ein sinnvoller Vergleich zwischen einer Gruppe mit pathologischen und einer mit nicht pathologischen Werten nicht möglich war. Außerdem waren die Entzündungsparameter nur selten deutlich erhöht ($n_{CBZ}(CRP \geq 2,5 \text{ mg/dl})=1$; $n_{LTG}(CRP \geq 2,5 \text{ mg/dl})=4$; $n_{VPA}(CRP \geq 2,5 \text{ mg/dl})=3$). Speziell in Bezug auf den CRP-Wert wurde bereits beschrieben, dass das Ausmaß der Serumspiegeländerung im Falle einer schweren Entzündung ($CRP \geq 2,5 \text{ mg/dl}$) ausgeprägter war, als bei einer milden Entzündung ($CRP \geq 0,5 \text{ mg/dl}$) (Hefner et al. 2015b), sodass die hier vorliegenden allenfalls moderaten Entzündungskonstellationen nicht ideal geeignet sind, um die Fragestellung eines Zusammenhangs zwischen Entzündung und Serumkonzentration von Stimmungsstabilisatoren zu beantworten.

Des Weiteren kann mit dem Vorliegen von erhöhten Leukozytenwerten, CRP-Werten und Körpertemperaturen kein Rückschluss auf die Art der Entzündung gezogen werden. Da die Aktivitätsänderung von Arzneistofftransportern und metabolisierenden Enzymen von der Art der Entzündung und somit von der Aktivität spezifischer

Entzündungsmediatoren abhängig ist (Renton 2001), wäre die Bestimmung der Art der bei einer Entzündung jeweils ausgeschütteten Zytokine aufschlussreicher als die hier gemessenen Parameter.

4.2 Valproat

Die Korrelation der dosiskorrigierten VPA-Serumkonzentration mit der Leukozytenzahl wies einen signifikanten Zusammenhang auf ($p = 0,036$). Jedoch ergab sich hier nur ein niedriger negativer Korrelationskoeffizient ($r = -0,165$). Dennoch muss demnach davon ausgegangen werden, dass bei höherer VPA-Serumkonzentration die Leukozytenzahl niedriger war. Eine mögliche Erklärung wäre, dass VPA serumkonzentrationsabhängig die Bildung von weißen Blutzellen hemmt. Andererseits erbrachte der Gruppenvergleich von dosiskorrigierter VPA-Serumkonzentration und Leukozytenzahl mittels Mann-Whitney-U-Test kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Auch bei der Korrelationsanalyse der VPA-Serumkonzentration mit dem CRP-Wert konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Aus dem Mann-Whitney-U-Test resultierte ebenfalls keine Signifikanz.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist allenfalls ein geringer Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und der VPA-Serumkonzentration erkennbar. Der VPA-Metabolismus wird von Enzymen der CYP-Familie (CYP2A6, CYP2B6 und CYP2C9) (Tan et al. 2010), über die mitochondriale β -Oxidation und über Glucuronosyltransferasen katalysiert. Die Hauptmetabolisierungswege stellen dabei Phase-II-Reaktionen über die Glucuronidierung und die β -Oxidation dar (Argikar & Remmel 2009; Dickinson et al. 1989). Die Glucuronidierung erfolgt im Einzelnen über UGT1A3 (Chu et al. 2012), UGT1A4, UGT1A8, UGT1A10 (Argikar & Remmel 2009), UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 (Ethell et al. 2003). In einer in vivo-Studie wurde der Einfluss einer chronischen Entzündung bei mit *Opisthorchiasis viverrini* infizierten Patienten auf die CYP2A6-Aktivität untersucht. Die CYP2A6-Aktivität war bei infizierten Patienten signifikant erhöht (Yongvanit et al. 2012). Bei dieser Art der Entzündung könnte also mit einem schnelleren VPA-Metabolismus und schließlich mit einem Abfall der Serumkonzentration gerechnet werden. In einer Studie von Aitken et al. wurde der Einfluss von unterschiedlichen Zytokinen auf die Aktivität

unterschiedlicher CYP-Enzyme untersucht. CYP2C9 wurde auf mRNA-Ebene durch IL-6 und TGF- β und auf Proteinebene durch alle untersuchten Zytokine (LPS, IL-6, TNF- α , IFN- γ , TGF- β and IL-1) herunterreguliert. CYP2B6 wurde durch LPS, IL-6 und IFN- γ herunterreguliert (Aitken & Morgan 2007). Auch hier wurde konstatiert, dass die Art der Entzündung für den Effekt auf die CYP-Regulierung entscheidend ist. Außerdem konnte eine Aktivitätssteigerung der mitochondrialen β -Oxidation durch inflammatorische Prozesse belegt werden (Fujieda et al. 2013). Diese erhöhte Aktivität könnte zu einer schnelleren Metabolisierung von VPA führen und damit die Serumkonzentration des Medikamentes verringern. Andererseits muss ein konzentrationsabhängiger Einfluss von VPA auf die Bildung weißer Blutzellen diskutiert werden (Rahman et al. 2009). In einer Publikation von May et al., bei der 60 Patienten mit Langzeitvalproattherapie untersucht wurden, zeigten 5% eine Leukopenie (May & Sunder 1993), Storch beschreibt zwei schwere Fälle von Leukopenie bei jugendlichen Patienten mit VPA-Therapie (Storch 2000). In weiteren Studien war das Risiko für eine Leukopenie bei Erwachsenen unter Valproattherapie 0,4% (Tohen et al. 1995), während bei Kindern unter Valproattherapie ein Leukopenierisiko von 27% gefunden wurde (Coulter et al. 1980).

Betrachtet man den Metabolisierungsweg über die Glucuronidierung, so müsste eher ein gegenteiliges Ergebnis vermutet werden. UGT1A4 und UGT2B7 sind am Metabolismus beteiligt, für die eine verminderte Aktivität im Laufe von Entzündungsprozessen festgestellt wurde, was wiederum einen langsameren VPA-Metabolismus und damit einen Serumkonzentrationsanstieg zur Folge hätte (Congiu et al. 2002). Eine Herunterregulierung von UGT1A6 und UGT1A9 konnte in vitro nachgewiesen werden (Mimche et al. 2014; Panaro et al. 2010). Wie die CYP-Enzyme, scheinen auch die UGTs zytokinvermittelt reguliert zu werden (Richardson et al. 2006). Es könnte daher auch abhängig von der jeweiligen Art der Entzündung und der dabei freigesetzten Zytokine zu unterschiedlichen Veränderungen der Serumkonzentration kommen. In der Studie von Goulden et al. wurde während einer nicht genauer definierten viralen Infektion bei einem Patient ein Anstieg und bei einem anderen ein Abfall der VPA-Serumkonzentration festgestellt (Goulden et al. 1988).

4.3 Lamotrigin

Bei Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests resultierte ein hoch signifikanter Unterschied ($p=0,003$) beim Vergleich von Patienten mit erhöhten und solchen mit normalen Leukozytenzahlen. Damit ist die LTG-Konzentration bei Patienten mit Leukozytenzahlen über $10.000/\mu\text{l}$ niedriger als bei Patienten mit einer Leukozytenzahl von $10.000/\mu\text{l}$ oder weniger. Bei der Korrelation der LTG-Serumkonzentration mit der Leukozytenzahl fand sich mit einem p-Wert von $0,097$ zwar kein statistisch signifikantes Ergebnis, es besteht allerdings zumindest ein Trend zu einem Zusammenhang zwischen den beiden Parametern. Der Korrelationskoeffizient ist mit einem Wert von $r = -0,171$ allerdings auch hier relativ niedrig. Somit wurden Hinweise darauf gefunden, dass zwischen der Leukozytenzahl und der LTG-Serumkonzentration ein Zusammenhang bestehen könnte. Die Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen dem Entzündungsparameter C-reaktives Protein und der dosiskorrigierten LTG-Serumkonzentration erbrachten keine signifikanten Ergebnisse.

Die vornehmlich für den LTG-Metabolismus zuständigen Enzyme sind CYP2A6 und UDP-Glucuronosyltransferasen, vor allem UGT1A4 und UGT2B7 (Chen et al. 2010; Singkham et al. 2013). Der Hauptmetabolismus von LTG erfolgt durch die Glucuronidierung (Cohen et al. 1987). Der Zusammenhang zwischen Polymorphismen des Enzyms UGT1A4 und der Serumkonzentration von LTG wurde von Gulcebi et al. untersucht. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen der Aktivität von UGT1A4 und der Serumkonzentration von LTG nachgewiesen werden (Gulcebi et al. 2011). In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass UGT1A4 und auch UGT2B7 im Laufe von Entzündungsprozessen herunterreguliert werden (Congiu et al. 2002). Folglich wäre eher mit einer Erhöhung der LTG-Serumkonzentration während einer Entzündung zu rechnen.

Leukopenien in Zusammenhang mit einer Lamotrigintherapie wurden bislang nur vereinzelt beschrieben (Okur et al. 2012; Ural et al. 2005). In einer Studie von Ku et al. wurde kein Zusammenhang zwischen der LTG-Serumkonzentration und der Leukozytenzahl festgestellt (Ku et al. 2016). Umso interessanter ist, dass in der vorliegenden Arbeit Hinweise auf eine Veränderung der Leukozytenzahl in Abhängigkeit von der LTG-Serumkonzentration gefunden wurden.

Da CYP2A6 auch am Metabolismus von LTG beteiligt ist, könnte die zuvor genannte Studie von Yongvanit et al. zur CYP2A6-Aktivitätssteigerung bei mit *Opisthorchiasis viverrini* infizierten Patienten auch hier ein Hinweis darauf sein, dass je nach Art der Entzündung mit einem Abfall der LTG-Serumkonzentration gerechnet werden könnte (Yongvanit et al. 2012).

4.4 Carbamazepin

Für CBZ ergab sich keinerlei Zusammenhang der Serumkonzentration mit den Entzündungsparametern. Die Leukozytenzahl, der CRP-Wert und die Körpertemperatur wiesen keine Assoziation mit der dosiskorrigierten CBZ-Serumkonzentration auf. Damit konnte kein Einfluss von Entzündungsprozessen auf den CBZ-Metabolismus identifiziert werden. Es muss jedoch die geringe Anzahl der untersuchten Patienten berücksichtigt werden, die die Aussagekraft einschränkt.

In der Literatur wurden Leukopenien in Zusammenhang mit der Einnahme von Carbamazepin in 2,1% der Fälle innerhalb der ersten 16 Einnahmetage beschrieben, wobei sich die Werte nach Absetzen innerhalb circa einer Woche normalisierten (Tohen et al. 1995).

Vergleicht man das Ergebnis dieser Untersuchung mit den Befunden für CLZ, so stellt sich die Frage, warum eine Entzündung während der Einnahme von CBZ ohne Auswirkung auf die Serumkonzentration bleibt. Es ist zu vermuten, dass die Erhöhung der CLZ-Serumkonzentration bei Vorliegen einer Entzündung auf eine verminderte Metabolisierung von CLZ infolge einer reduzierten Aktivität der metabolisierenden Enzyme zurückzuführen ist (Cheng et al. 2003). Die Metabolisierung von CLZ erfolgt vornehmlich durch CYP1A2, des Weiteren sind die Enzyme CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 und CYP2D6 beteiligt (Prior & Baker 2003). CBZ wird wie CLZ von CYP1A2 metabolisiert, am CBZ-Metabolismus sind jedoch zusätzlich die Enzyme CYP2B6, CYP2C8 und vor allem CYP3A4/5 beteiligt (Hiemke et al. 2017). In der zuvor genannten Studie von Aitken et al., in der der Effekt von verschiedenen inflammatorischen Zytokinen (IL-6, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , LPS und IL-1) auf CYP450-Enzyme in menschlichen Hepatozyten untersucht wurde, wurden beispielsweise CYP3A4 und CYP2C8 durch alle inflammatorischen Zytokine

supprimiert und CYP2B6 wurde nur durch IL-6 und IFN- γ herunterreguliert (Aitken & Morgan 2007). Die CYP1A2-Aktivität kann durch eine erhöhte Zytokinaktivität (IL-6, IL-1 und TNF- α) während einer akuten Entzündung um bis zu 90% sinken (Abou Farha et al. 2012; Darling & Huthwaite 2011; Delaporte & Renton 1997; Fukuda et al. 1992; Muntane-Relat et al. 1995). Diese Studien belegen, dass die einzelnen am Metabolismus beteiligten CYP450-Enzyme alle unabhängig von einander durch verschiedene an einer Entzündung oder Infektion beteiligten Entzündungsmediatoren beeinflusst werden (Aitken & Morgan 2007). Nun stellt sich die Frage, warum dann die CLZ-Serumkonzentration während einer Entzündung ansteigt, nicht aber die CBZ-Serumkonzentration. Eventuell könnte das Ausbleiben einer Veränderung der CBZ-Serumkonzentration auch durch die Autoinduktion des Metabolismus durch CBZ erklärt werden. Die durch den Einfluss von CBZ verursachte Erhöhung der Expression mehrerer am CBZ-Metabolismus beteiligter CYP-Enzyme, führt zu einer 2-3-fach erhöhten Clearance des Medikamentes (Oscarson et al. 2006). Dieser Effekt könnte in der Summe eine mögliche Inhibition der CYP450-Enzyme ausgleichen, wodurch keine größeren Veränderungen der CBZ-Serumkonzentration messbar wären. Relativiert wird diese Hypothese jedoch, wenn man die Interaktionen von CBZ mit anderen Medikamenten betrachtet. Makrolidantibiotika, wie Clarithromycin und Erythromycin sind Inhibitoren von CYP3A4 (Kanazu et al. 2012). Es ist bekannt, dass diese Medikamente mit CBZ interagieren, indem sie durch CYP3A4-Inhibition die CBZ-Serumkonzentration erhöhen (Spina et al. 1996). Folglich müsste davon ausgegangen werden, dass auch durch eine entzündungsbedingte CYP3A4-Inhibition die CBZ-Serumkonzentration ansteigt. Andererseits wurde in der Studie von Goulden et al. bei zwei Patienten eine verminderte CBZ-Serumkonzentration infolge einer viralen Infektion festgestellt (Goulden et al. 1988).

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen CBZ-Serumkonzentration und Leukozytenzahl lagen nur drei pathologisch erhöhte Werte vor, zwischen CBZ-Serumkonzentration und Körpertemperatur nur ein pathologisch erhöhter Wert. Diese Anzahl ist zu gering, um eine Aussage bezüglich der Fragestellung zu treffen, ob Entzündung einen Einfluss auf die CBZ-Serumkonzentration hat. Beim Zusammenhang zwischen CBZ-Konzentration und CRP-Wert lagen 43,5 % der CRP-Werte über 0,5mg/dl, jedoch ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation beim Vergleich

der CBZ-Konzentrationen mit erhöhten und solchen mit normalen CRP-Werten. Der Grund hierfür könnte zum einen darin gesehen werden, dass die CRP-Werte nur leicht über 0,5mg/dl erhöht waren (der höchste CRP-Wert lag bei 3,1mg/dl). Eventuell würde ein deutlicherer CRP-Anstieg eine Änderung der Serumkonzentration zur Folge haben. Zum anderen könnte eine Studie, die einen intraindividuellen Vergleich ermöglicht, mehr Aufschluss über den Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem CRP-Wert geben, da weitere Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter, Ernährung oder Begleiterkrankungen einen Einfluss auf die Höhe der Serumkonzentration haben (Haen 2014; Zullino et al. 2002).

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen dem Metabolismus der Stimmungsstabilisatoren Valproat (VPA), Lamotrigin (LTG) und Carbamazepin (CBZ) mit den Entzündungsparametern Leukozytenzahl, C-reaktives Protein und Körpertemperatur untersucht. Es wurden retrospektiv die Daten von stationären Patienten beiderlei Geschlechtes der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg im Alter zwischen 18 und 89 Jahren ausgewertet. Die VPA-Stichprobe umfasste insgesamt 388 Fälle, die LTG-Stichprobe 224 und die CBZ-Stichprobe 109.

Die Hypothese war, dass ein Zusammenhang zwischen einer Entzündung und der Serummedikamentenkonzentration der Stimmungsstabilisatoren besteht, da dies in Studien zum Zusammenhang anderer Psychopharmaka mit Entzündung zum Teil beobachtet wurde.

Im Einzelnen konnte ein signifikanter negativer Zusammenhang der dosiskorrigierten VPA-Serumkonzentration mit der Anzahl der Leukozyten festgestellt werden, jedoch war der Korrelationskoeffizient sehr niedrig. Zwischen CRP-Wert und VPA-Serumkonzentration zeigten sich keine Assoziationen. Die Leukozytenzahl in Korrelation zur dosiskorrigierten LTG-Serumkonzentration ließ einen Trend zu einem negativen Zusammenhang erkennen, sodass tendenziell höhere Leukozytenzahlen in Verbindung mit niedrigeren Serumkonzentrationen gebracht werden können. Die Korrelationsanalyse der dosiskorrigierten LTG-Serumkonzentration mit dem C-reaktiven Protein war nicht signifikant. Es ergab sich bei Korrelationsanalysen der dosiskorrigierten CBZ-Serumkonzentration kein signifikanter Zusammenhang mit allen drei Entzündungsparametern.

Bei Patienten unter VPA-Therapie mit erhöhten Leukozytenwerten muss eine pharmakokinetische Interaktion der VPA-Serumkonzentration mit Entzündungsmediatoren berücksichtigt werden. Für Patienten unter LTG-Therapie konnte ein starker Trend zur Veränderung der LTG-Serumkonzentration während einer Entzündung festgestellt werden, daher können auch hier pharmakokinetische Interaktionen nicht ausgeschlossen werden. Da im Rahmen einer Korrelationsanalyse keine Aussage zur Richtung der Kausalität gemacht werden kann, ist anhand der

vorliegenden Ergebnisse eine mögliche Interpretation, dass das Auftreten eines Abfalls der Leukozytenwerte als unerwünschte Arzneimittelwirkung von VPA und LTG abhängig von der Serumkonzentration dieser beiden Psychopharmaka ist. Um die Aufrechterhaltung der gewünschten Medikamentenwirkung zu gewährleisten, sollte bei Anzeichen auf eine Entzündung eine Kontrolle der VPA- beziehungsweise LTG-Serumkonzentration mittels TDM in Betracht gezogen werden. Leicht erhöhte CRP-Werte zeigen keinen Einfluss auf die CBZ-Serumkonzentration. Daher ist bei einer leichten Entzündung nicht mit klinisch relevanten Konsequenzen für die CBZ-Therapie zu rechnen.

Dies ist die erste Studie, in der der Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und den Serumkonzentrationen der Medikamente VPA, LTG und CBZ untersucht wurde. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie können nur explorativ interpretiert werden. Ob und wie genau eine Medikamentenspiegeländerung von VPA, LTG und CBZ mit einer Entzündung zusammenhängt bedarf weiterer intensiver Forschung an größeren Patientenstichproben mit stärker ausgeprägten Entzündungskonstellationen. Die Berücksichtigung differenzierterer Entzündungsparameter wie Zytokine und andere Entzündungsmediatoren ist erforderlich, um genauere Aufschlüsse über den Zusammenhang zwischen Inflammation und dem Metabolismus von Psychopharmaka zu erzielen. Außerdem sollten auch die Dynamik einer Entzündung mit entsprechender Änderung von Entzündungsparametern sowie gegenläufige Mechanismen wie Leuko- und Granulozytopenie als unerwünschte Arzneimittelwirkungen einer Psychopharmakotherapie mit einbezogen werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abou Farha, K.; van Vliet, A.; Knegtering, H.; Bruggeman, R. (2012). The Value of Desmethylclozapine and Serum CRP in Clozapine Toxicity: A Case Report. *Case Rep Psychiatry*, 2012, 592784. doi: 10.1155/2012/592784
- Aitken, A. E.; Morgan, E. T. (2007). Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*, 35(9), 1687-1693. doi: 10.1124/dmd.107.015511
- Aitken, A. E.; Richardson, T. A.; Morgan, E. T. (2006). Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 46, 123-149. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141059
- Alda, M.; Hajek, T.; Calkin, C.; O'Donovan, C. (2009). Treatment of bipolar disorder: new perspectives. *Ann Med*, 41(3), 186-196. doi: 10.1080/07853890802409489
- Aleksunes, L. M.; Klaassen, C. D. (2012). Coordinated regulation of hepatic phase I and II drug-metabolizing genes and transporters using AhR-, CAR-, PXR-, PPARalpha-, and Nrf2-null mice. *Drug Metab Dispos*, 40(7), 1366-1379. doi: 10.1124/dmd.112.045112
- Allen, M. H.; Hirschfeld, R. M.; Wozniak, P. J.; Baker, J. D.; Bowden, C. L. (2006). Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry*, 163(2), 272-275. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.272
- Argikar, U. A.; Remmel, R. P. (2009). Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug Metab Dispos*, 37(1), 229-236. doi: 10.1124/dmd.108.022426
- Aronoff, D. M.; Neilson, E. G. (2001). Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med*, 111(4), 304-315.
- Ashley, N. T.; Weil, Z. M.; Nelson, R. J. (2012). Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 43(1), 385-406. doi: 10.1146/annurev-ecolsys-040212-092530
- Assenat, E.; Gerbal-Chaloin, S.; Larrey, D.; Saric, J.; Fabre, J. M.; Maurel, P.; Vilarem, M. J.; Pascussi, J. M. (2004). Interleukin 1beta inhibits CAR-induced expression of hepatic genes involved in drug and bilirubin clearance. *Hepatology*, 40(4), 951-960. doi: 10.1002/hep.20387
- Beigneux, A. P.; Moser, A. H.; Shigenaga, J. K.; Grunfeld, C.; Feingold, K. R. (2002). Reduction in cytochrome P-450 enzyme expression is associated with repression of CAR (constitutive androstane receptor) and PXR (pregnane X receptor) in mouse liver during the acute phase response. *Biochem Biophys Res Commun*, 293(1), 145-149. doi: 10.1016/s0006-291x(02)00196-1
- Black, S.; Kushner, I.; Samols, D. (2004). C-reactive Protein. *J Biol Chem*, 279(47), 48487-48490. doi: 10.1074/jbc.R400025200
- Bowden, C. L. (2003). Valproate. *Bipolar Disord*, 5(3), 189-202.
- Brandt, C.; Baumann, P.; Eckermann, G.; Hiemke, C.; May, T.W.; Rambeck, B.; Pohlmann-Eden, B. (2008). Therapeutic drug monitoring in epileptology and psychiatry. *Nervenarzt*, 79(2), 167-174. doi: 10.1007/s00115-007-2325-x

- Brosen, K. (1996). Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit*, 18(4), 393-396.
- Burchell, B.; Hume, R. (1999). Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, 14(10), 960-966.
- Cade, J. F. (1949). Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*, 2(10), 349-352.
- Cagnacci, A.; Soldani, R.; Laughlin, G. A.; Yen, S. S. (1996). Modification of circadian body temperature rhythm during the luteal menstrual phase: role of melatonin. *J Appl Physiol (1985)*, 80(1), 25-29. doi: 10.1152/jappl.1996.80.1.25
- Cai, Y.; Konishi, T.; Han, G.; Campwala, K. H.; French, S. W.; Wan, Y. J. (2002). The role of hepatocyte RXR alpha in xenobiotic-sensing nuclear receptor-mediated pathways. *Eur J Pharm Sci*, 15(1), 89-96.
- Calabrese, J. R.; Bowden, C. L.; Sachs, G. S.; Ascher, J. A.; Monaghan, E.; Rudd, G. D. (1999). A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 60(2), 79-88.
- Calabrese, J. R.; Shelton, M. D.; Rapport, D. J.; Youngstrom, E. A.; Jackson, K.; Bilali, S.; Ganocy, S. J.; Findling, R. L. (2005). A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 162(11), 2152-2161. doi: 10.1176/appi.ajp.162.11.2152
- Chang, K. C.; Bell, T. D.; Lauer, B. A.; Chai, H. (1978). Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. *Lancet*, 1(8074), 1132-1133.
- Chen, H.; Grover, S.; Yu, L.; Walker, G.; Mutlib, A. (2010). Bioactivation of lamotrigine in vivo in rat and in vitro in human liver microsomes, hepatocytes, and epidermal keratinocytes: characterization of thioether conjugates by liquid chromatography/mass spectrometry and high field nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol*, 23(1), 159-170. doi: 10.1021/tx9003243
- Cheng, P. Y.; Wang, M.; Morgan, E. T. (2003). Rapid transcriptional suppression of rat cytochrome P450 genes by endotoxin treatment and its inhibition by curcumin. *J Pharmacol Exp Ther*, 307(3), 1205-1212. doi: 10.1124/jpet.103.057174
- Chiu, C. T.; Wang, Z.; Hunsberger, J. G.; Chuang, D. M. (2013). Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacol Rev*, 65(1), 105-142. doi: 10.1124/pr.111.005512
- Chu, X. M.; Zhang, L. F.; Wang, G. J.; Zhang, S. N.; Zhou, J. H.; Hao, H. P. (2012). Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 68(10), 1395-1401. doi: 10.1007/s00228-012-1277-7
- Chung, W. H.; Hung, S. I. (2010). Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int*, 59(4), 325-332. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0261
- Coceani, F.; Akarsu, E. S. (1998). Prostaglandin E2 in the pathogenesis of fever. An update. *Ann N Y Acad Sci*, 856, 76-82.
- Coceani, F.; Lees, J.; Mancilla, J.; Belizario, J.; Dinarello, C. A. (1993). Interleukin-6 and tumor necrosis factor in cerebrospinal fluid: changes during pyrogen fever. *Brain Res*, 612(1-2), 165-171.

- Cohen, A. F.; Land, G. S.; Breimer, D. D.; Yuen, W. C.; Winton, C.; Peck, A. W. (1987). Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther*, 42(5), 535-541.
- Colom, F.; Vieta, E.; Martinez-Aran, A.; Reinares, M.; Benabarre, A.; Gasto, C. (2000). Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, 61(8), 549-555.
- Congiu, M.; Mashford, M. L.; Slavin, J. L.; Desmond, P. V. (2002). UDP glucuronosyltransferase mRNA levels in human liver disease. *Drug Metab Dispos*, 30(2), 129-134.
- Conner, T. M.; Nikolian, V. C.; Georgoff, P. E.; Pai, M. P.; Alam, H. B.; Sun, D.; Reed, R. C.; Zhang, T. (2018). Physiologically based pharmacokinetic modeling of disposition and drug-drug interactions for valproic acid and divalproex. *Eur J Pharm Sci*, 111, 465-481. doi: 10.1016/j.ejps.2017.10.009
- Coulter, D. L.; Wu, H.; Allen, R. J. (1980). Valproic acid therapy in childhood epilepsy. *JAMA*, 244(8), 785-788.
- Darling, P.; Huthwaite, M. A. (2011). Infection-associated clozapine toxicity. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 5(3), 159-160. doi: 10.3371/csrp.5.3.7
- De Leon, J.; Diaz, F. J. (2003). Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(6), 1059-1063. doi: 10.1016/s0278-5846(03)00148-9
- Delaporte, E.; Renton, K. W. (1997). Cytochrome P4501A1 and cytochrome P4501A2 are downregulated at both transcriptional and post-transcriptional levels by conditions resulting in interferon-alpha/beta induction. *Life Sci*, 60(10), 787-796.
- Dickinson, R. G.; Hooper, W. D.; Dunstan, P. R.; Eadie, M. J. (1989). Urinary excretion of valproate and some metabolites in chronically treated patients. *Ther Drug Monit*, 11(2), 127-133.
- Ethell, B. T.; Anderson, G. D.; Burchell, B. (2003). The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol*, 65(9), 1441-1449.
- Fleming, J.; Chetty, M. (2005). Psychotropic drug interactions with valproate. *Clin Neuropharmacol*, 28(2), 96-101.
- Fujieda, Y.; Manno, A.; Hayashi, Y.; Rhodes, N.; Guo, L.; Arita, M.; Bamba, T.; Fukusaki, E. (2013). Inflammation and resolution are associated with upregulation of fatty acid beta-oxidation in Zymosan-induced peritonitis. *PLoS One*, 8(6), e66270. doi: 10.1371/journal.pone.0066270
- Fukuda, Y.; Ishida, N.; Noguchi, T.; Kappas, A.; Sassa, S. (1992). Interleukin-6 down regulates the expression of transcripts encoding cytochrome P450 IA1, IA2 and IIIA3 in human hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 184(2), 960-965.
- Ganeva, M.; Gancheva, T.; Lazarova, R.; Troeva, J.; Baldaranov, I.; Vassilev, I.; Hristakieva, E.; Tzaneva, V. (2008). Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol*, 47(8), 853-860. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03637.x
- Geddes, J. R.; Calabrese, J. R.; Goodwin, G. M. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*, 194(1), 4-9. doi: 10.1192/bjp.bp.107.048504

- Goodwin, G. M.; Malhi, G. S. (2007). What is a mood stabilizer? *Psychol Med*, 37(5), 609-614. doi: 10.1017/s0033291706009305
- Goulden, K. J.; Camfield, P. R.; Camfield, C. S.; Tibbles, J. A.; Dooley, J. M.; Fraser, A. D.; Renton, K. W. (1988). Changes in serum anticonvulsant levels with febrile illness in children with epilepsy. *Can J Neurol Sci*, 15(3), 281-285.
- Graubner, B. (2017). *ICD-10-GM Version 2018 Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision* Retrieved from <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/index.htm>
- Greil, W.; Ludwig-Mayerhofer, W.; Erazo, N.; Schochlin, C.; Schmidt, S.; Engel, R. R.; Czernik, A.; Giedke, H.; Muller-Oerlinghausen, B.; Osterheider, M.; Rudolf, G. A.; Sauer, H.; Tegeler, J.; Wetterling, T. (1997). Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders--a randomised study. *J Affect Disord*, 43(2), 151-161.
- Gründer, G.; Veselinović, T.; Paulzen, M. (2012). Grundprinzipien der Therapie mit Neuropsychopharmaka. *Nervenarzt*, 83(9), 1193-1208. doi: 10.1007/s00115-012-3554-1
- Gulcebi, M. I.; Ozkaynakci, A.; Goren, M. Z.; Aker, R. G.; Ozkara, C.; Onat, F. Y. (2011). The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 95(1-2), 1-8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.01.016
- Haack, M. J.; Bak, M. L.; Beurskens, R.; Maes, M.; Stolk, L. M.; Delespaul, P. A. (2003). Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(5), 381-385.
- Haas, C. E.; Kaufman, D. C.; Jones, C. E.; Burstein, A. H.; Reiss, W. (2003). Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress. *Crit Care Med*, 31(5), 1338-1346. doi: 10.1097/01.ccm.0000063040.24541.49
- Haen, E. (2014). [Drug-drug interactions: interactions between xenobiotics]. *Nervenarzt*, 85(4), 417-426. doi: 10.1007/s00115-013-3935-0
- Haen, E.; Greiner, C.; Bader, W.; Wittmann, M. (2008). Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. *Nervenarzt*, 79(5), 558-566. doi: 10.1007/s00115-008-2471-9
- Harvey, R. D.; Morgan, E. T. (2014). Cancer, inflammation, and therapy: effects on cytochrome p450-mediated drug metabolism and implications for novel immunotherapeutic agents. *Clin Pharmacol Ther*, 96(4), 449-457. doi: 10.1038/clpt.2014.143
- Hefner, G.; Falter, T.; Bruns, K.; Hiemke, C. (2015a). Elevated risperidone serum concentrations during acute inflammation, two cases. *Int J Psychiatry Med*, 50(3), 335-344. doi: 10.1177/0091217415610313
- Hefner, G.; Laib, A. K.; Sigurdsson, H.; Hohner, M.; Hiemke, C. (2013). The value of drug and metabolite concentration in blood as a biomarker of psychopharmacological therapy. *Int Rev Psychiatry*, 25(5), 494-508. doi: 10.3109/09540261.2013.836475
- Hefner, G.; Shams, M. E.; Unterecker, S.; Falter, T.; Hiemke, C. (2015b). Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl)*. doi: 10.1007/s00213-015-3976-0

- Hefner, G.; Shams, M. E.; Unterecker, S.; Falter, T.; Hiemke, C. (2015c). Retrospective pilot study for analysis of antidepressant serum concentrations of citalopram and venlafaxine during inflammation. *Pharmacopsychiatry*, 48(6), 215-218. doi: 10.1055/s-0035-1559666
- Hiemke, C.; Bergemann, N.; Clement, H. W.; Conca, A.; Deckert, J.; Domschke, K.; Eckermann, G.; Egberts, K.; Gerlach, M.; Greiner, C.; Grunder, G.; Haen, E.; Havemann-Reinecke, U.; Hefner, G.; Helmer, R.; Janssen, G.; Jaquenoud, E.; Laux, G.; Messer, T.; Mossner, R.; Muller, M. J.; Paulzen, M.; Pfuhlmann, B.; Riederer, P.; Saria, A.; Schoppek, B.; Schoretsanitis, G.; Schwarz, M.; Gracia, M. S.; Stegmann, B.; Steimer, W.; Stingl, J. C.; Uhr, M.; Ulrich, S.; Unterecker, S.; Waschgler, R.; Zernig, G.; Zurek, G.; Baumann, P. (2017). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*(3), 91-122. doi: 10.1055/s-0043-116492
- Inoue, K.; Yamazaki, H.; Shimada, T. (2000). CYP2A6 genetic polymorphisms and liver microsomal coumarin and nicotine oxidation activities in Japanese and Caucasians. *Arch Toxicol*, 73(10-11), 532-539.
- Jecel, J.; Michel, T. M.; Gutknecht, L.; Schmidt, D.; Pfuhlmann, B.; Jabs, B. E. (2005). Toxic clozapine serum levels during acute urinary tract infection: a case report. *Eur J Clin Pharmacol*, 60(12), 909-910. doi: 10.1007/s00228-004-0867-4
- Johannessen Landmark, C.; Larsson, P. G.; Rytter, E.; Johannessen, S. I. (2009). Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders--a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res*, 87(1), 31-39. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2009.07.005
- Kanai, H.; Sawa, A.; Chen, R. W.; Leeds, P.; Chuang, D. M. (2004). Valproic acid inhibits histone deacetylase activity and suppresses excitotoxicity-induced GAPDH nuclear accumulation and apoptotic death in neurons. *Pharmacogenomics J*, 4(5), 336-344. doi: 10.1038/sj.tpj.6500269
- Kanazu, T.; Sato, N.; Kadono, K.; Touchi, A.; Takeda, Y.; Yamaguchi, Y.; Baba, T. (2012). Investigation of drug-drug interaction via mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A by macrolides in dexamethasone-treated female rats. *Biopharm Drug Dispos*, 33(4), 195-206. doi: 10.1002/bdd.1785
- Katayama, Y.; Terao, T.; Kamei, K.; Hatano, K.; Kohno, K.; Makino, M.; Mizokami, Y.; Kodama, K.; Itoh, H. (2014). Therapeutic window of lamotrigine for mood disorders: a naturalistic retrospective study. *Pharmacopsychiatry*, 47(3), 111-114. doi: 10.1055/s-0034-1375618
- Kaur, S.; Dogra, A. (2013). Toxic epidermal necrolysis due to concomitant use of lamotrigine and valproic Acid. *Indian J Dermatol*, 58(5), 406. doi: 10.4103/0019-5154.117319
- Kerr, B. M.; Thummel, K. E.; Wurden, C. J.; Klein, S. M.; Kroetz, D. L.; Gonzalez, F. J.; Levy, R. H. (1994). Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol*, 47(11), 1969-1979.
- Khorshid, L.; Eser, I.; Zaybak, A.; Yapucu, U. (2005). Comparing mercury-in-glass, tympanic and disposable thermometers in measuring body temperature in healthy young people. *J Clin Nurs*, 14(4), 496-500. doi: 10.1111/j.1365-2702.2004.01076.x
- Kraemer, M. J.; Furukawa, C. T.; Koup, J. R.; Shapiro, G. G.; Pierson, W. E.; Bierman, C. W. (1982). Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. *Pediatrics*, 69(4), 476-480.

- Krasowski, M. D. (2010). Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(6), 1909-1935. doi: 10.3390/ph3061909
- Ku, L. C.; Wu, H.; Greenberg, R. G.; Hill, K. D.; Gonzalez, D.; Hornik, C. P.; Berezny, A.; Guptill, J. T.; Jiang, W.; Zheng, N.; Cohen-Wolkowicz, M.; Melloni, C. (2016). Use of Therapeutic Drug Monitoring, Electronic Health Record Data, and Pharmacokinetic Modeling to Determine the Therapeutic Index of Phenytoin and Lamotrigine. *Ther Drug Monit*, 38(6), 728-737. doi: 10.1097/ftd.0000000000000354
- Kusunoki, Y.; Ikarashi, N.; Hayakawa, Y.; Ishii, M.; Kon, R.; Ochiai, W.; Machida, Y.; Sugiyama, K. (2014). Hepatic early inflammation induces downregulation of hepatic cytochrome P450 expression and metabolic activity in the dextran sulfate sodium-induced murine colitis. *Eur J Pharm Sci*, 54, 17-27. doi: 10.1016/j.ejps.2013.12.019
- Larsen, G. L.; Henson, P. M. . (1983). Mediators of Inflammation. *Annual Review of Immunology*, 1(1), 335-359. doi: 10.1146/annurev.iy.01.040183.002003
- Leach, M. J.; Baxter, M. G.; Critchley, M. A. (1991). Neurochemical and behavioral aspects of lamotrigine. *Epilepsia*, 32 Suppl 2, S4-8.
- Leucuta, S. E.; Vlase, L. (2006). Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Curr Clin Pharmacol*, 1(1), 5-20.
- Levy, R. H. (1984). Variability in level-dose ratio of valproate: monotherapy versus polytherapy. *Epilepsia*, 25 Suppl 1, S10-13.
- Libermann, T. A.; Baltimore, D. (1990). Activation of interleukin-6 gene expression through the NF-kappa B transcription factor. *Mol Cell Biol*, 10(5), 2327-2334.
- Lim, C. L.; Byrne, C.; Lee, J. K. (2008). Human thermoregulation and measurement of body temperature in exercise and clinical settings. *Ann Acad Med Singapore*, 37(4), 347-353.
- Llorente Fernandez, E.; Pares, L.; Ajuria, I.; Bandres, F.; Castanyer, B.; Campos, F.; Farre, C.; Pou, L.; Queralto, J. M.; To-Figueras, J. (2010). State of the art in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem Lab Med*, 48(4), 437-446. doi: 10.1515/cclm.2010.111
- Löscher, W. (2002). Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, 16(10), 669-694.
- Macy, E. M.; Hayes, T. E.; Tracy, R. P. (1997). Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*, 43(1), 52-58.
- Malekshah, O. M.; Lage, H.; Bahrami, A. R.; Afshari, J. T.; Behravan, J. (2012). PXR and NF-kappaB correlate with the inducing effects of IL-1beta and TNF-alpha on ABCG2 expression in breast cancer cell lines. *Eur J Pharm Sci*, 47(2), 474-480. doi: 10.1016/j.ejps.2012.06.011
- Malhi, G. S.; Chengappa, K. N.; Gershon, S.; Ghaemi, S. N. (2011). Atypical mood stabilizers: a new role for neuroleptics? *Bipolar Disord*, 13(7-8), 583-586. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00967.x
- Malhi, G. S.; Tanius, M.; Das, P.; Berk, M. (2012). The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry*, 46(3), 192-211. doi: 10.1177/0004867412437346

- Marnell, L.; Mold, C.; Du Clos, T. W. (2005). C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*, 117(2), 104-111. doi: 10.1016/j.clim.2005.08.004
- May, R. B.; Sunder, T. R. (1993). Hematologic manifestations of long-term valproate therapy. *Epilepsia*, 34(6), 1098-1101.
- Medzhitov, Ruslan. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454, 428. doi: 10.1038/nature07201
- Mikati, M. A.; Schachter, S. C.; Schomer, D. L.; Keally, M.; Osborne-Shafer, P.; Seaman, C. A.; Sheridan, P. H.; Ashworth, M.; Kupferberg, H.; Valakas, A.; et al. (1989). Long-term tolerability, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of lamotrigine in patients with resistant partial seizures. *Clin Neuropharmacol*, 12(4), 312-321.
- Mimche, S. M.; Nyagode, B. A.; Merrell, M. D.; Lee, C. M.; Prasanphanich, N. S.; Cummings, R. D.; Morgan, E. T. (2014). Hepatic cytochrome P450s, phase II enzymes and nuclear receptors are downregulated in a Th2 environment during *Schistosoma mansoni* infection. *Drug Metab Dispos*, 42(1), 134-140. doi: 10.1124/dmd.113.054957
- Miners, J. O.; McKinnon, R. A.; Mackenzie, P. I. (2002). Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases and their functional significance. *Toxicology*, 181-182, 453-456.
- Molanaei, H.; Stenvinkel, P.; Qureshi, A. R.; Carrero, J. J.; Heimbürger, O.; Lindholm, B.; Diczfalusy, U.; Odar-Cederlof, I.; Bertilsson, L. (2012). Metabolism of alprazolam (a marker of CYP3A4) in hemodialysis patients with persistent inflammation. *Eur J Clin Pharmacol*, 68(5), 571-577. doi: 10.1007/s00228-011-1163-8
- Monaco, F.; Riccio, A.; Benna, P.; Covacich, A.; Durelli, L.; Fantini, M.; Furlan, P. M.; Gilli, M.; Mutani, R.; Troni, W.; Gerna, M.; Morselli, P. L. (1976). Further observations on carbamazepine plasma levels in epileptic patients. Relationships with therapeutic and side effects. *Neurology*, 26(10), 936-973.
- Monshouwer, M.; Witkamp, R. F.; Nuijmeijer, S. M.; Van Amsterdam, J. G.; Van Miert, A. S. (1996). Suppression of cytochrome P450- and UDP glucuronosyl transferase-dependent enzyme activities by proinflammatory cytokines and possible role of nitric oxide in primary cultures of pig hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 137(2), 237-244.
- Morgan, E. T. (2009). Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 85(4), 434-438. doi: 10.1038/clpt.2008.302
- Morgan, E. T.; Goralski, K. B.; Piquette-Miller, M.; Renton, K. W.; Robertson, G. R.; Chaluvadi, M. R.; Charles, K. A.; Clarke, S. J.; Kacevska, M.; Liddle, C.; Richardson, T. A.; Sharma, R.; Sinal, C. J. (2008). Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. *Drug Metab Dispos*, 36(2), 205-216. doi: 10.1124/dmd.107.018747
- Morgan, E. T.; Thomas, K. B.; Swanson, R.; Vales, T.; Hwang, J.; Wright, K. (1994). Selective suppression of cytochrome P-450 gene expression by interleukins 1 and 6 in rat liver. *Biochim Biophys Acta*, 1219(2), 475-483.
- Müller, D. J.; Brandl, E. J.; Degenhardt, F.; Domschke, K.; Grabe, H.; Gruber, O.; Hebebrand, J.; Maier, W.; Menke, A.; Riemenschneider, M.; Rietschel, M.; Rujescu, D.; Schulze, T. G.; Tebartz van Elst, L.; Tüscher, O.; Deckert, J.;

- Genetik, das DGPPN Referat Neurobiologie und. (2018). Pharmakogenetik in der Psychiatrie: eine Standortbestimmung. *Nervenarzt*, 89(3), 290-299. doi: 10.1007/s00115-017-0479-8
- Muntane-Relat, J.; Ourlin, J. C.; Domergue, J.; Maurel, P. (1995). Differential effects of cytokines on the inducible expression of CYP1A1, CYP1A2, and CYP3A4 in human hepatocytes in primary culture. *Hepatology*, 22(4 Pt 1), 1143-1153.
- Muzina, D. J.; Gao, K.; Kemp, D. E.; Khalife, S.; Ganocy, S. J.; Chan, P. K.; Serrano, M. B.; Conroy, C. M.; Calabrese, J. R. (2011). Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naive bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 72(6), 813-819. doi: 10.4088/JCP.09m05570gre
- Nadin, L.; Butler, A. M.; Farrell, G. C.; Murray, M. (1995). Pretranslational down-regulation of cytochromes P450 2C11 and 3A2 in male rat liver by tumor necrosis factor alpha. *Gastroenterology*, 109(1), 198-205.
- Nicholson, R. J.; Kelly, K. P.; Grant, I. S. (1995). Leucopenia associated with lamotrigine. *Bmj*, 310(6978), 504.
- Ninomiya, H.; Mamiya, K.; Matsuo, S.; Ieiri, I.; Higuchi, S.; Tashiro, N. (2000). Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication. *Ther Drug Monit*, 22(2), 230-232.
- O'Donnell, T.; Rotzinger, S.; Nakashima, T. T.; Hanstock, C. C.; Ulrich, M.; Silverstone, P. H. (2003). Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myoinositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(3), 199-207.
- Okur, M.; Kaya, A.; Caksen, H.; Taskin, G. (2012). Lamotrigine-associated thrombocytopenia and leukopenia. *J Emerg Med*, 42(5), 584-585. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.05.060
- Oscarson, M.; Zanger, U. M.; Rifki, O. F.; Klein, K.; Eichelbaum, M.; Meyer, U. A. (2006). Transcriptional profiling of genes induced in the livers of patients treated with carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther*, 80(5), 440-456. doi: 10.1016/j.clpt.2006.08.013
- Panaro, M. A.; Cavallo, P.; Acquafredda, A.; Cianciulli, A.; Calvello, R.; Mitolo, V. (2010). Expression of UDP-glucuronosyltransferase 1A6 isoform in Caco-2 cells stimulated with lipopolysaccharide. *Innate Immun*, 16(5), 302-309. doi: 10.1177/1753425909341909
- Parveen, S.; Javed, M. A. (2013). Stevens Johnson Syndrome associated with Lamotrigine. *Pak J Med Sci*, 29(6), 1450-1452.
- Paton, C.; Adroer, R.; Barnes, T. R. (2013). Monitoring lithium therapy: the impact of a quality improvement programme in the UK. *Bipolar Disord*, 15(8), 865-875. doi: 10.1111/bdi.12128
- Patsalos, P. N.; Froscher, W.; Pisani, F.; van Rijn, C. M. (2002). The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*, 43(4), 365-385.
- Perucca, E.; Hedges, A.; Makki, K. A.; Ruprah, M.; Wilson, J. F.; Richens, A. (1984). A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*, 18(3), 401-410.
- Pfennig, A.; Bschor, T.; Baghai, T. et al. (2012). [S3 guidelines on diagnostics and therapy of bipolar disorders: development process and essential

- recommendations]. *Nervenarzt*, 83(5), 568-586. doi: 10.1007/s00115-011-3415-3
- Pfuhmann, B.; Hiemke, C.; Unterecker, S.; Burger, R.; Schmidtke, A.; Riederer, P.; Deckert, J.; Jabs, B. (2009). Toxic clozapine serum levels during inflammatory reactions. *J Clin Psychopharmacol*, 29(4), 392-394. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181acd20b
- Pirmohamed, M.; Williams, D.; Madden, S.; Templeton, E.; Park, B. K. (1995). Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*, 272(3), 984-990.
- Post, R. M. (1989). Emerging perspectives on valproate in affective disorders. *J Clin Psychiatry*, 50 Suppl, 3-9.
- Prior, T. I.; Baker, G. B. (2003). Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*, 28(2), 99-112.
- Raaska, K.; Raitasuo, V.; Arstila, M.; Neuvonen, P. J.; (2002). Bacterial pneumonia can increase serum concentration of clozapine. *Eur J Clin Pharmacol*, 58(5), 321-322. doi: 10.1007/s00228-002-0486-x
- Rahman, A.; Mican, L. M.; Fischer, C.; Campbell, A. H. (2009). Evaluating the incidence of leukopenia and neutropenia with valproate, quetiapine, or the combination in children and adolescents. *Ann Pharmacother*, 43(5), 822-830. doi: 10.1345/aph.1L617
- Renton, K. W. (2000). Hepatic drug metabolism and immunostimulation. *Toxicology*, 142(3), 173-178.
- Renton, K. W. (2001). Alteration of drug biotransformation and elimination during infection and inflammation. *Pharmacol Ther*, 92(2-3), 147-163.
- Richardson, T. A.; Sherman, M.; Kalman, D.; Morgan, E. T. (2006). Expression of UDP-glucuronosyltransferase isoform mRNAs during inflammation and infection in mouse liver and kidney. *Drug Metab Dispos*, 34(3), 351-353. doi: 10.1124/dmd.105.007435
- Sabers, A.; Ohman, I.; Christensen, J.; Tomson, T. (2003). Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*, 61(4), 570-571.
- Singkham, N.; Towanabut, S.; Lertkachatarn, S.; Punyawudho, B. (2013). Influence of the UGT2B7 -161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 69(6), 1285-1291. doi: 10.1007/s00228-012-1449-5
- Sitges, M.; Guarneros, A.; Nekrassov, V. (2007). Effects of carbamazepine, phenytoin, valproic acid, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate and vinpocetine on the presynaptic Ca²⁺ channel-mediated release of [3H]glutamate: Comparison with the Na⁺ channel-mediated release. *Neuropharmacology*, 53(7), 854-862. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.08.016>
- Spina, E.; Pisani, F.; de Leon, J. (2016). Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*, 106, 72-86. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.014
- Spina, E.; Pisani, F.; Perucca, E. (1996). Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet*, 31(3), 198-214. doi: 10.2165/00003088-199631030-00004
- Staines, A. G.; Coughtrie, M. W.; Burchell, B. (2004). N-glucuronidation of carbamazepine in human tissues is mediated by UGT2B7. *J Pharmacol Exp Ther*, 311(3), 1131-1137. doi: 10.1124/jpet.104.073114

- Stewart, J. D.; Horvath, R.; Baruffini, E.; Ferrero, I.; Bulst, S.; Watkins, P. B.; Fontana, R. J.; Day, C. P.; Chinnery, P. F. (2010). Polymerase gamma gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology*, 52(5), 1791-1796. doi: 10.1002/hep.23891
- Storch, D. D. (2000). Severe leukopenia with valproate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(10), 1208-1209. doi: 10.1097/00004583-200010000-00003
- Sun, G. C.; Werkman, T. R.; Battfeld, A.; Clare, J. J.; Wadman, W. J. (2007). Carbamazepine and topiramate modulation of transient and persistent sodium currents studied in HEK293 cells expressing the Na(v)1.3 alpha-subunit. *Epilepsia*, 48(4), 774-782. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01001.x
- Tan, L.; Yu, J. T.; Sun, Y. P.; Ou, J. R.; Song, J. H.; Yu, Y. (2010). The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 112(4), 320-323. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.01.002
- Tohen, M.; Castillo, J.; Baldessarini, R. J.; Zarate, C., Jr.; Kando, J. C. (1995). Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry*, 152(3), 413-418. doi: 10.1176/ajp.152.3.413
- Unholzer, S.; Haen, E. (2015). Retrospective analysis of therapeutic drug monitoring data for treatment of bipolar disorder with lamotrigine. *Pharmacopsychiatry*, 48(6), 211-214. doi: 10.1055/s-0035-1559635
- Ural, A. U.; Avcu, F.; Gokcil, Z.; Nevruz, O.; Cetin, T. (2005). Leucopenia and thrombocytopenia possibly associated with lamotrigine use in a patient. *Epileptic Disord*, 7(1), 33-35.
- Uth, M.-F.; Koch, J.; Sattler, F. (2016). Body Core Temperature Sensing: Challenges and New Sensor Technologies. *Procedia Engineering*, 168, 89-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2016.11.154>
- Vasudev, K.; Goswami, U.; Kohli, K. (2000). Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 150(1), 15-23.
- Vieta, E.; Günther, O.; Locklear, J.; Ekman, M.; Miltenburger, C.; Chatterton, M. L.; Aström, M.; Paulsson, B. (2011). Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14(8), 1029-1049. doi: 10.1017/s1461145711000885
- Wang, S. J.; Sihra, T. S.; Gean, P. W. (2001). Lamotrigine inhibition of glutamate release from isolated cerebrocortical nerve terminals (synaptosomes) by suppression of voltage-activated calcium channel activity. *Neuroreport*, 12(10), 2255-2258.
- Weisler, R. H.; Kalali, A. H.; Ketter, T. A. (2004). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*, 65(4), 478-484.
- Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik* (6 ed.): Springer Berlin Heidelberg.
- Wortham, M.; Czerwinski, M.; He, L.; Parkinson, A.; Wan, Y. J. (2007). Expression of constitutive androstane receptor, hepatic nuclear factor 4 alpha, and P450 oxidoreductase genes determines interindividual variability in basal expression

- and activity of a broad scope of xenobiotic metabolism genes in the human liver. *Drug Metab Dispos*, 35(9), 1700-1710. doi: 10.1124/dmd.107.016436
- Yongvanit, P.; Phanomsri, E.; Namwat, N.; Kampan, J.; Tassaneeyakul, W.; Loilome, W.; Puapairoj, A.; Khuntikeo, N. (2012). Hepatic cytochrome P450 2A6 and 2E1 status in peri-tumor tissues of patients with *Opisthorchis viverrini*-associated cholangiocarcinoma. *Parasitol Int*, 61(1), 162-166. doi: 10.1016/j.parint.2011.06.026
- Yuen, A. W.; Land, G.; Weatherley, B. C.; Peck, A. W. (1992). Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 33(5), 511-513.
- Zhou, S. F. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*, 48(11), 689-723. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000
- Zullino, D. F.; Delessert, D.; Eap, C. B.; Preisig, M.; Baumann, P. (2002). Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*, 17(3), 141-143.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten, die einen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet haben, danken:

Meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Dipl.-Psych. S. Unterecker, für die flexible und angenehme Betreuung, die hilfreichen Ratschläge und Korrekturen und das freundliche Arbeitsklima.

Meinem ersten Doktorvater, Prof. Dr. med. B. Pfuhlmann, für das Überlassen des interessanten Themas.

Meinem Mitbetreuer, Herrn Dr. Dipl. chem. T. Polak, für die tatkräftige und unkomplizierte Unterstützung und Anleitung.

Ganz besonders meiner Familie für ihre liebevolle Unterstützung und ihren Beistand in jeder Lebenslage.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Caroline Bartram geb. Schäfer