

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychosomatik
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

**„Untersuchung serumpiegelabhängiger unerwünschter
Arzneimittelwirkungen von selektiven
Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren sowie
Serotonin- Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren“**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Claudia Traxler

aus Linz

Würzburg, April 2021

Referentenblatt

Referentin: Priv. Doz. Dr. med. Stefan Unterecker

Koreferentin: Prof. Dr. Antje Gohla

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2021

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	- 1 -
1.1	ALLGEMEINE PSYCHOPHARMAKOTHERAPIE	- 1 -
1.2	ANTIDEPRESSIVA	- 2 -
1.2.1	<i>Allgemeine Wirkungen und Indikationen</i>	- 2 -
1.2.2	<i>Monoaminmangelhypothese</i>	- 2 -
1.2.3	<i>Historisches über die Entwicklung antidepressiv wirksamer Substanzen</i>	- 3 -
1.2.4	<i>Klassifikation nach Kielholz</i>	- 3 -
1.2.5	<i>Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo</i>	- 4 -
1.2.6	<i>Unerwünschte Wirkungen von Antidepressiva</i>	- 4 -
1.2.7	<i>Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren</i>	- 5 -
1.2.8	<i>Serotonin- Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren</i>	- 7 -
1.3	THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING (TDM)	- 8 -
1.3.1	<i>Notwendigkeit des therapeutischen Drug Monitorings</i>	- 8 -
1.3.2	<i>Indikationen für therapeutisches Drug Monitoring</i>	- 8 -
1.3.3	<i>Praktische Durchführung des TDM</i>	- 9 -
1.3.4	<i>Therapeutisches Drug Monitoring mittels HPLC-Methode</i>	- 9 -
1.3.5	<i>Therapeutische Referenzbereiche</i>	- 10 -
1.4	WASSER- UND ELEKTROLYTHAUSHALT	- 12 -
1.4.1	<i>Hyponatriämie</i>	- 12 -
1.4.2	<i>Regulation des Wasser-und Elektrolythaushaltes</i>	- 13 -
1.4.3	<i>Kontrolle des Natriumhaushaltes</i>	- 13 -
1.4.4	<i>Hormone als Regulatoren zur Aufrechterhaltung des Elektrolythaushaltes</i>	- 13 -
1.4.5	<i>Beeinflussung des Natriumhaushalts durch Antidepressiva</i>	- 14 -
1.4.6	<i>Therapie der Hyponatriämie</i>	- 16 -
1.4.7	<i>Serotonin-induzierte ADH-Stimulation</i>	- 16 -
1.5	EKG-VERÄNDERUNGEN	- 16 -
1.5.1	<i>QT-Intervall</i>	- 16 -
1.5.2	<i>QT-Verlängerung – physiologische Mechanismen</i>	- 17 -
1.5.3	<i>Verlängerung des QT-Intervalls durch Antidepressiva</i>	- 17 -
1.5.4	<i>Sicherheit der SSRI im Vergleich zu TZA</i>	- 18 -
1.5.5	<i>Ionenkanäle am Herzen – Interaktionen mit Psychopharmaka</i>	- 19 -
2	METHODEN	- 20 -
2.1	ZIELSETZUNGEN, FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	- 20 -
2.2	STUDIENRELEVANTE PARAMETER	- 20 -
2.3	EINSCHLUSSKRITERIEN	- 22 -
2.4	PROBENNAHME, PROBENVORBEREITUNG UND MESSSYSTEM	- 22 -
2.5	DATENMANAGEMENT	- 24 -
2.6	STATISTISCHE ANALYSEN	- 25 -

2.6.1	Beschreibende Statistik	- 26 -
2.6.2	Schließende Statistik.....	- 26 -
2.7	TESTSTÄRKENANALYSE	- 29 -
2.7.1	Alpha-Fehler	- 30 -
2.7.2	Beta-Fehler.....	- 30 -
2.7.3	Effektgröße.....	- 30 -
2.7.4	Stichprobenumfang.....	- 31 -
2.7.5	Ermittlung der Effektstärke in der vorliegenden Studie	- 31 -
3	AUSWERTUNGEN UND ERGEBNISSE	- 32 -
3.1	STICHPROBE	- 32 -
3.2	ANALYSEERGEBNISSE	- 34 -
3.3	FORMULIERUNG DES REGRESSIONSMODELLS	- 42 -
3.3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse für die Kriterien	- 44 -
3.3.2	Zusammenfassung zu den Einflüssen der Prädiktoren	- 45 -
4	DISKUSSION	- 46 -
4.1	EINFLUSS VON SSRI UND SNRI AUF DEN NATRIUMSPIEGEL.....	- 46 -
4.1.1	Zusammenhang von Antidepressiva mit reduziertem Natriumspiegel – Ergebnisse bisheriger Studien -	47 -
4.1.2	Alter als Risikofaktor einer Hyponatriämie	- 49 -
4.1.3	Mechanismen der Entstehung einer Hyponatriämie unter Einnahme von Antidepressiva	- 50 -
4.2	EINFLUSS VON SSRI UND SNRI AUF QT-ZEIT UND HERZFREQUENZ	- 52 -
4.2.1	Veränderungen der QT-Zeit unter SSRI.....	- 52 -
4.2.2	Veränderungen der Herzfrequenz unter SSRI	- 53 -
4.2.3	SSRI – eine bessere Alternative zu trizyklischen Antidepressiva?	- 54 -
4.2.4	Veränderungen der QT-Zeit durch SNRI	- 55 -
4.2.5	SNRI – Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen?.....	- 55 -
4.3	LIMITATIONEN IN DER GEGENSTÄNDLICHEN STUDIE	- 57 -
4.4	AUSBLICK	- 58 -
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	- 58 -
6	ANHANG	- 60 -
6.1	LITERATUR.....	- 60 -
6.2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	- 67 -
6.3	TABELLENVERZEICHNIS.....	- 68 -
6.4	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	- 69 -

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Psychopharmakotherapie

Psychopharmaka sind Substanzen, welche einen psychotropen Effekt auf das zentrale Nervensystem besitzen und die zur Behandlung psychischer Erkrankungen eingesetzt werden. Psychopharmaka lassen sich in vier Gruppen unterteilen: Antidepressiva, Neuroleptika (Antipsychotika), Tranquillantien und Psychostimulanzien. Hinzu kommen verschiedene kleinere Gruppen, so die vorzugsweise zur Langzeittherapie bzw. Prophylaxe affektiver Störungen eingesetzten Phasenprophylaktika (Stimmungsstabilisierer) wie z. B. Lithiumsalze und bestimmte Antiepileptika (1).

Psychopharmaka gehören zu den am häufigsten verordneten Medikamenten weltweit. Die Verordnungsstruktur der Psychopharmaka hat sich in den letzten zehn Jahren auffällig verändert. 2018 fanden sich unter den umsatzstärksten Arzneimittelgruppen Psychopharmaka an sechster Stelle. Im Durchschnitt haben die Verordnungen der Antidepressiva in der letzten Dekade nochmals um mehr als 40% zugenommen, mit abflachender Tendenz seit 2012. Dieser Anstieg wurde vor allem von den selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und den Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI) getragen, während die älteren nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI, Trizyklika) seit 2010 in ihrer Verordnung rückläufig waren. Bei den sogenannten atypischen Neuroleptika wurde ein etwas abflachender Verordnungsanstieg verzeichnet, hingegen werden niedrigpotente Neuroleptika in stets gleichbleibendem Umfang verordnet. Ebenso verhalten sich die Verordnungen der Psychostimulanzien, die nunmehr seit fünf Jahren annähernd konstant sind. Die Verordnungszahl der Tranquillantien ist schon seit vielen Jahren weiter rückläufig. Circa ein Drittel der Psychopharmakaverordnungen stammen von Allgemeinmediziner*innen (1).

1.2 Antidepressiva

1.2.1 Allgemeine Wirkungen und Indikationen

Antidepressiva sind Psychopharmaka, die stimmungsaufhellend und mit verschiedener Schwerpunktbildung antriebssteigernd oder psychomotorisch dämpfend wirken. Antidepressiva werden nicht nur zur Behandlung depressiver Störungen, sondern auch bei einer Vielzahl anderer psychischer Krankheiten eingesetzt. Dazu gehören Angst- und Zwangserkrankungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Schlafstörungen, Entzugssyndrome und auch chronische Schmerzzustände (2).

1.2.2 Monoaminmangelhypothese

Für die Entdeckung des Wirkmechanismus von Antidepressiva war die Beobachtung essentiell, dass das Antihypertensivum Reserpin bei 10-20% der behandelten Patienten zu depressiven Syndromen führte. Da Reserpin zu einer Entleerung noradrenerger Speicher führt, konzentrierten sich die Überlegungen zum Wirkmechanismus von Antidepressiva in der Anfangsphase auf die Bedeutung der monoaminergen Synapsen (v.a. serotonerge und noradrenerge) im ZNS.

Daraufhin wurde in den 1960er Jahren die Monoaminmangel-Hypothese der Depression aufgestellt. Es wurde angenommen, dass depressiven Syndromen ein Mangel an Serotonin und/oder Noradrenalin zugrunde liegt. Für die Entwicklung von Antidepressiva ergaben sich daraus zwei wesentliche Strategien: zum einen die präsynaptische Wiederaufnahmehemmung dieser Transmitter und zum anderen die Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase, das für den Abbau von Noradrenalin und Serotonin verantwortlich ist (3).

Einige Aspekte sprechen allerdings gegen die Annahme, dass Antidepressiva allein über einen Ausgleich dieses monoaminergen Defizits wirken. So gibt es beispielsweise einige Antidepressiva, die nicht über eine Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmung wirken und trotzdem gute Therapieerfolge erzielen. Hier ist vor allem der α_2 -Antagonist Mirtazapin anzuführen. Außerdem ist die Hemmung der Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme ein Effekt, der innerhalb von Minuten bis Stunden eintritt. Die Wirklatenz von Antidepressiva beträgt aber in der Regel mindestens zehn Tage. Daher

nimmt man heute an, dass die initialen Prozesse wie die Noradrenalin-/Serotonin-Wiederaufnahmehemmung langfristig zu Veränderungen auf der Ebene der prä- und postsynaptischen Rezeptoren, der Second-Messenger-Systeme und letztendlich der Genexpression führen, wodurch die zeitliche Latenz bis zum Wirkeintritt der Antidepressiva erklärt werden kann (4).

1.2.3 Historisches über die Entwicklung antidepressiv wirksamer Substanzen

Die erste antidepressiv wirksame Substanz war das vom Schweizer Psychiater KUHN 1957 per Zufall entdeckte trizyklische Antidepressivum Imipramin. Etwa zur gleichen Zeit wurden auch antidepressive Eigenschaften des in der Tuberkulosebehandlung eingesetzten Monoaminoxidase (MAO)-Hemmers Iproniazid beschrieben. Auf der Basis dieser Substanzen wurden in der Folgezeit weitere tri- und tetrazyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer entwickelt (5).

Basierend auf der Annahme, dass dem Wirkmechanismus der trizyklischen Antidepressiva (TZA) eine Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme von Serotonin zugrunde liegt, wurde 1987 von der *US Food and Drug Administration* (FDA) der erste selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin zugelassen.

Seitdem wurden fünf weitere SSRI zwischen 1991 und 2002 auf den Markt gebracht: Sertralin, Paroxetin, Citalopram, Fluvoxamin und Escitalopram.

Etwas später folgten Entwicklungen wie die dualen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. 1993 wurde erstmals Venlafaxin als Vertreter dieser Substanzklasse zugelassen. Duloxetin kam später im Jahr 2004 auf den Markt und wurde ursprünglich nur für die Behandlung schwerer Depressionen und bei diabetischer Polyneuropathie zugelassen.

1.2.4 Klassifikation nach Kielholz

Hinsichtlich der eher sedierenden oder eher aktivierenden Wirkung der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva nahm KIELHOLZ folgende Einteilung nach der Wirkqualität vor, die als Klassifikationskriterium weiterhin im klinischen Gebrauch ist. In dieses Klassifikationschema können auch die neueren Antidepressiva eingeordnet werden.

Man unterscheidet eher sedierende Antidepressiva vom Amitriptylin-Typ und Antidepressiva vom Imipramin-Typ, wobei diese Substanzen eine Mittelstellung einnehmen. Die dritte Gruppe bilden eher antriebssteigernde Antidepressiva vom Desipramin-Typ (6). In Tabelle 1 sind Beispiele für Antidepressiva der jeweiligen Gruppen dargestellt.

Tabelle 1 *Klassifikation verschiedener Antidepressiva nach Kielholz*

Sedierende Antidepressiva	Weniger sedierende Antidepressiva	Antriebssteigernde Antidepressiva
Amitriptylin	Imipramin	Desipramin
Doxepin		Nortriptylin
Trimipramin		SSRI
Mirtazapin		Venlafaxin
Agomelatin		MAO-Hemmer

1.2.5 Wirksamkeit von Antidepressiva gegenüber Placebo

Die Wirksamkeit von Antidepressiva wurde in einer Vielzahl von randomisierten placebo-kontrollierten Studien untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass der Vorteil einer Medikation mit Antidepressiva gegenüber einer Placebo-Gabe von der Schwere der Depression abhängig ist. Bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Depression konnte kein bzw. nur ein geringer Vorteil gegenüber den Placebos gezeigt werden. In der Therapie schwer ausgeprägter Depressionen waren Antidepressiva den Placebos durchaus überlegen (7-11). Im Allgemeinen liegt die Erfolgsquote von Antidepressiva in der Behandlung depressiver Störungen im Rahmen einer drei- bis sechswöchigen Therapiedauer bei ca. 60% bis max. 70% (12).

1.2.6 Unerwünschte Wirkungen von Antidepressiva

Die unerwünschten Wirkungen von Antidepressiva treten in der Regel bereits bei Behandlungsbeginn auf, während die antidepressiven, stimmungsaufhellenden Wirkungen erst nach ein bis drei Wochen einsetzen.

Wegen unangenehmer Nebenwirkungen bei vermeintlich nicht vorhandenen erwünschten Wirkungen, kommt es bei dieser Medikamentengruppe überproportional häufig zu

vorschnellen Therapieabbrüchen (13). Essentiell ist es daher, die Patienten vor Behandlungsbeginn auf diese Zusammenhänge hinzuweisen und zu erwähnen, dass die unerwünschten Wirkungen meist nur vorübergehender Natur sind, da sich gegenüber diesen oft eine Toleranz entwickelt (14, 15).

1.2.7 Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren

1.2.7.1 Wirkstoffe

Die gegenwärtig eingesetzten Wirkstoffe dieser Gruppe sind Sertralin (Zoloft®), Citalopram (Cipramil®), Escitalopram (Cipralex®), Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin. Das im klinischen Gebrauch verabreichte Citalopram ist ein racemisches Gemisch aus dem R- und S-Enantiomer. Escitalopram enthält allein das pharmakologisch aktive S-Enantiomer von Citalopram.

1.2.7.2 Wirkmechanismen und Therapieindikationen

Sämtliche o.a. Wirkstoffe hemmen selektiv den Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter (SERT) und erhöhen so die synaptische Verfügbarkeit von Serotonin. SSRI werden heute wegen der besseren Verträglichkeit und relativ sicheren Anwendung im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva (TZA) häufiger in der Behandlung depressiver Störungen eingesetzt (16). Ausgenommen sind die älteren SSRI, wie Fluoxetin, Fluvoxamin oder Paroxetin, die ein deutlich höheres Interaktionspotential durch Hemmung von Cytochrom-P450-Isoenzymen besitzen und somit heutzutage kaum noch Anwendung im klinischen Bereich finden (17). Neben ihrer antidepressiven, stimmungsaufhellenden Wirkung haben diese Stoffe auch anxiolytische und antriebssteigernde Wirkungen und werden erfolgreich in der Therapie von generalisierten Angststörungen und sozialen Phobien eingesetzt (18).

Ein weiterer Unterschied ist, dass SSRI im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva die Rezeptoren des vegetativen Nervensystems sowie Histamin- und Serotoninrezeptoren nicht antagonisieren.

Deshalb zeigen sie kaum vegetative oder sedierende Wirkungen. Aufgrund ihrer antriebssteigernden Wirkung, wird ein möglicher Zusammenhang mit einem erhöhten Suizidrisiko

bei depressiven Patienten vermutet (19-22). Das gilt ganz besonders für Kinder- und Jugendliche unter 18 Jahren, bei denen das Risiko für suizidale Handlungen unter Antidepressiva-Therapie steigt (23, 24). Vor allem in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung kommt es zu einem erhöhten Suizidrisiko, da in diesem Zeitraum die antidepressive Wirkung noch nicht voll ausgeprägt ist (25). Deshalb wird anfangs eine Kombination mit Benzodiazepinen empfohlen, um diese kritische Phase zu überbrücken (18).

1.2.7.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im Vordergrund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen stehen gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und kolikartige Bauchschmerzen, die durch eine gesteigerte gastrointestinale Motilität über Aktivierung von Serotoninrezeptoren (5-HT₃ und 5-HT₄) hervorgerufen werden. In weiterer Folge kann es zu Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust kommen.

Auch zentralnervöse Zustände, insbesondere psychotische Erregungszustände mit Unruhe, Angst und Aggressivität, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel und starkes Schwitzen können unter einer Therapie mit SSRI auftreten. Zudem besteht eine erhöhte Blutungsneigung, vor allem im Gastrointestinaltrakt (26, 27). Werden gleichzeitig COX-Hemmstoffe eingenommen, steigt das Blutungsrisiko sogar um den Faktor zwölf (28-30). Seltener treten sexuelle Funktionsstörungen, die mit einer verminderten Libido und sexueller Erregung einhergehen, auf. Diese Nebenwirkungen sind allerdings dosisabhängig (16, 25, 31).

Einige Studien und Fallberichte liefern Hinweise darauf, dass Patienten unter einer Therapie mit SSRI gehäuft ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) entwickeln (32). Zudem wird ein möglicher Zusammenhang mit kardiotoxischen Veränderungen angenommen. Dabei handelt es sich insbesondere um kardiale Arrhythmien, die in Folge einer Verlängerung des QT-Intervalls auftreten können (33).

Als besonders schwerwiegende Komplikation ist das Serotoninsyndrom zu nennen, das aber nicht nur bei Therapie mit SSRI vorkommen kann, sondern grundsätzlich bei allen potenten Hemmstoffen des Serotonintransporters (SERT), wie Clomipramin, Duloxetin und Venlafaxin. Die Symptomatik reicht von Tremor, Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen

in der Anfangsphase über psychopathologische, neuromuskuläre und vegetative Veränderungen im weiteren Verlauf (25). Mögliche Symptome sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 *Symptomatik eines Serotoninsyndroms*

Psychopathologische Symptome	Neuromuskuläre Symptome	Vegetative Symptome
Stimmungs labilität	Akathisie-ähnliche Ruhelosigkeit	Tachykardie
Angst, Erregung	Myoklonien	Hyperthermie
delirante Verwirrtheit	Tremor	starkes Schwitzen
Koma	Rigor	Blutdruck labilität
	Hyperreflexie	
	zerebrale Krämpfe	

1.2.8 Serotonin- Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren

1.2.8.1 Wichtigste Vertreter und Wirkmechanismen

Die beiden gängigsten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe, Duloxetin (Cymbalta®) und Venlafaxin (Trevilor®), hemmen die Serotonin- und Noradrenalin-Aufnahme in das präsynaptische Neuron, wobei sie den SERT mit höherer Potenz als den Noradrenalintransporter (NAT) hemmen. Dies gilt vor allem für Venlafaxin, weshalb hier höhere Dosen (ab ca. 225 mg) für die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung benötigt werden (34). Beide Stoffe haben antidepressive und antriebssteigernde Wirkungen. Sie haben, genauso wie SSRI, keine antagonistischen Wirkungen an vegetativen Rezeptoren, sondern hemmen selektiv die beiden Monoamintransporter. Einige Studien besagen, dass Venlafaxin einer SSRI-Behandlung überlegen ist und daher insbesondere zum Einsatz kommt, wenn eine initiale SSRI-Behandlung nicht zum gewünschten Erfolg führt (35-37).

1.2.8.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Nebenwirkungen entsprechen denen der SSRI, allerdings werden zusätzlich noch kardiovaskuläre Störungen wie Blutdruckanstieg, Tachykardie, Schwitzen und trockener Mund beobachtet (38).

1.3 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) stellt heutzutage eine gut etablierte Methode der personalisierten Medizin dar. Durch die Quantifizierung von Serum- oder Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka können Dosierungen bei jedem Patienten individuell kontrolliert und gegebenenfalls optimiert werden (39).

1.3.1 Notwendigkeit des therapeutischen Drug Monitorings

Hintergrund für die Durchführung des TDM ist, dass zahlreiche Patienten unterschiedlich auf ein und dasselbe Medikament reagieren können. Die gleiche Dosierung eines Medikamentes kann bei zwei verschiedenen Patienten zu Serumkonzentrationen führen, welche um mehr als das 20-fache voneinander abweichen können.

Hieraus ergibt sich, dass eine bestimmte Dosis eines Pharmakons bei dem einen Patienten im therapeutisch wirksamen Bereich liegen kann, während die gleiche Dosierung bei einem zweiten völlig wirkungslos oder überdosiert wäre. Ursache hierfür ist die enorme interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die vor allem durch die genetische Varianz des Arzneimittelmetabolismus bedingt ist (39).

Zusätzlich wird die Therapie durch die häufige Anwendung von Polypharmazie verkompliziert, da zahlreiche Substanzen – nicht nur Arzneimittel – den Metabolismus von Medikamenten in einem zum Teil erheblichen Ausmaß hemmen, in anderen Fällen auch induzieren können. Das TDM sichert somit gleichzeitig die Effektivität wie die Sicherheit einer Psychopharmakotherapie. Um das Potenzial der Methode optimal zu nutzen, sind bei der Anforderung einer Serumkonzentrationsbestimmung und der Interpretation des Befundes jedoch qualitative Mindeststandards einzuhalten (40).

1.3.2 Indikationen für therapeutisches Drug Monitoring

Unabhängig von der Einstufung einer Substanz ist ein TDM immer dann sinnvoll, wenn trotz üblicherweise ausreichender Dosis einer Substanz keine Besserung der Psychopathologie eintritt, oder umgekehrt, wenn bei einer üblicherweise gut verträglichen Dosierung ausgeprägte unerwünschte Wirkungen zu beobachten sind. Dies können Hinweise für genetisch determinierte Besonderheiten im Arzneimittelmetabolismus sein. Auch die

Überprüfung der Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme (Compliance) ist eine sinnvolle Indikation zur Plasmaspiegelbestimmung. Bei Gabe bestimmter Medikamentenkombinationen ist ein TDM sogar obligat, z.B. wenn eine relativ schlecht verträgliche Substanz mit einem Enzyminhibitor kombiniert wird. Die Behandlung älterer Patienten mit üblicherweise verlangsamtem Arzneimittelmetabolismus, von Kindern und Jugendlichen, von Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, insbesondere aber auch von schwangeren oder stillenden Frauen, stellen klinische Situationen dar, in denen ein TDM unter Aspekten der Arzneimittelsicherheit grundsätzlich als sinnvoll bis dringend empfohlen gelten muss (41).

1.3.3 Praktische Durchführung des TDM

Die Konzentration des Arzneimittels und ggf. seiner Metaboliten soll im pharmakokinetischen Gleichgewicht („steady state“) gemessen werden. Dieses hat sich in der Regel nach vier bis fünf Halbwertszeiten nach letzter Dosisänderung eingestellt. Nach Consensus-Leitlinien sollte die Bestimmung als Talspiegel („trough level“) erfolgen, d.h. die Blutentnahme ist üblicherweise am Morgen und vor der Einnahme der Morgenmedikation vorzunehmen. Nicht nur die Bestimmung pharmakologisch aktiver Metaboliten, sondern auch die Bestimmung inaktiver Metaboliten kann sinnvoll sein, um die Compliance des Patienten abzuschätzen oder Hinweise auf die Geschwindigkeit des Metabolismus zu erhalten (41, 42).

1.3.4 Therapeutisches Drug Monitoring mittels HPLC-Methode

Bei der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, high performance liquid chromatography) handelt es sich um eine chromatographische Methode basierend auf der Säulenchromatographie.

Entsprechend dem Prinzip der Säulenchromatographie erfolgt die räumliche und zeitliche Auftrennung von verschiedenen Komponenten (Wirkstoffen) eines Gemisches über die Verteilung zwischen zwei nicht miteinander mischbaren Phasen. Bei der HPLC wird die zu untersuchende Probe mit einem flüssigen Laufmittel (mobile Phase) durch eine Trennsäule mit immobilisiertem Material (stationäre Phase) gepumpt. Dies führt zu einer

deutlich erhöhten Trennleistung im Gegensatz zur herkömmlichen Säulenchromatographie, bei der keine Pumpe verwendet wird und somit der Laufmittelfluss allein durch Gravitation bedingt ist. Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Eigenschaften der enthaltenen Substanzen kommt es zu verschiedenen Verweilzeiten (Retentionszeiten) im Trennsystem bevor diese die Säule wieder verlassen. Danach schließt sich eine Detektionseinheit (z.B. UV/Vis, Fluoreszenz) an, wodurch die Stoffe bei Kalibrierung mit Standards sowohl identifiziert als auch quantifiziert werden können. Die Kalibrierung mit einem Standard ist hierbei notwendig, da Retentionszeiten von chemischen Verbindungen nicht charakteristisch sind, sondern stark vom gewählten Trennsystem abhängig sind (43, 44). Eine besondere Rolle spielt hierbei die Beschaffenheit der stationären Phase, welche primär für die chromatographische Auftrennung verantwortlich ist.

Grundsätzlich lassen sich zwei wichtige Säulentypen unterscheiden. Bei der *Normalphasenchromatographie (normal phase, NP)* wird eine polare stationäre Phase (z.B. Silicagel) verwendet. Die jedoch weitaus am häufigsten verwendete Form zur Auftrennung von medikamentösen Wirkstoffen und deren Metabolite (z.B. in Blutproben) ist die *Umkehrphasenchromatographie (reversed phase, RP)*, welche sich durch apolare Säulenmaterialien kennzeichnet (z.B. durch Alkylketten modifiziertes Silicagel) (43).

Im Falle der isokratischen Elution wird die Zusammensetzung der mobilen Phase, welche aus verschiedenen Lösungsmitteln bestehen kann, konstant gehalten. Zu den wichtigsten Laufmitteln welche in der Chromatographie verwendet werden zählen H₂O, Methanol und Acetonitril. Die Wahl der mobilen Phase hängt letztlich von der Art der gewählten stationären Phase ab (43).

Bei der anschließenden Detektion anhand von UV/Vis bzw. Fluoreszenz wird eine dem Analyten inhärente Eigenschaft gemessen, welche auf dessen Absorptionseigenschaften bzw. dessen Anregbarkeit beruht (44).

1.3.5 Therapeutische Referenzbereiche

Diese definieren Bereiche von Wirkstoffkonzentrationen im Blut mit einer unteren Grenze, unterhalb derer eine durch das Medikament induzierte therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, und einer oberen Grenze, ab der die Verträglichkeit abnimmt

oder oberhalb derer es relativ unwahrscheinlich ist, dass eine zusätzliche therapeutische Verbesserung erreicht werden kann. Der therapeutische Referenzbereich ist ein orientierender, populationsbezogener Wert, der nicht unbedingt für den individuellen Patienten gültig sein muss. Einzelne Patienten können ein optimales therapeutisches Ansprechen bei einer Wirkstoffkonzentration zeigen, die außerhalb des therapeutischen Referenzbereichs liegt. Letztlich sollte für jeden Patienten die „individuelle therapeutische Konzentration“ identifiziert werden, bei der das Ansprechen auf die Psychopharmakotherapie am besten ist.

Die therapeutischen Referenzbereiche wurden von einzelnen Mitgliedern der TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) im ersten Schritt auf Basis der aktuell verfügbaren Literatur erstellt, im zweiten Schritt von anderen Mitgliedern überprüft und schließlich von der TDM-Gruppe im Konsensus abgestimmt. Sie beziehen sich auf die primäre Indikation, z.B. für Antidepressiva in der Indikation „Depression“ oder für Antipsychotika in der Indikation „Schizophrenie“. Gerade für diese beiden Substanzklassen existieren jedoch inzwischen zahlreiche weitere Indikationen (45).

Die Bestimmung eines oberen Schwellenwertes des therapeutischen Referenzbereiches ist in der Regel schwieriger als die Definition des unteren Schwellenwertes. Der obere Schwellenwert stellt für die meisten Substanzen einen Grenzwert dar, oberhalb dessen unerwünschte Wirkungen zunehmen. Er kann für viele Antipsychotika gut bestimmt werden, weil oberhalb dieses Wertes die Inzidenz von extrapyramidalen Nebenwirkungen deutlich zunimmt. Für Substanzen mit einer großen therapeutischen Breite, z.B. SSRI, fällt die Angabe eines oberen Schwellenwertes schwerer (40).

Tabelle 3 bietet eine Übersicht über die empfohlenen TDM-Daten für die wichtigsten Vertreter der SSRI- und SNRI-Klasse.

Tabelle 3 Kennzahlen im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings für verschiedene Antidepressiva (46)

Arzneimittel und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich [ng/mL]	$t_{1/2}$ [h]	Warnschwelle für das Labor [ng/mL]	Empfehlungsgrad zur Anwendung von TDM
Citalopram	50–110	33	220	2
Venlafaxin + O-Des-methylvenlafaxin	100–400	11	800	2
Duloxetin	30–120	9–19	240	2
Escitalopram	15–80	30	160	2
Sertralin	10–150	26	300	2

1.4 Wasser- und Elektrolythaushalt

1.4.1 Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie ist definiert als eine Serum-Natrium-Konzentration kleiner 135 mmol/L bei Erwachsenen und kleiner 130 mmol/L bei Kindern. Sie ist mit einer Inzidenz von 2.5% die am häufigsten vorkommende Abweichung unter den Serumelektrolyten bei stationären Patienten im Krankenhaus (47). In bestimmten Bevölkerungspopulationen ist die Inzidenz einer Hyponatriämie höher, in etwa 11% der älteren Patienten haben einen reduzierten Natriumspiegel (48). Normalerweise ist der Wasser- und Elektrolythaushalt über Hormone der Hypophyse und der Niere genau reguliert, mit steigendem Lebensalter nehmen diese endokrinen und renalen regulatorischen Funktionen jedoch ab und Hyponatriämien treten häufiger auf (49).

Die Symptomatik der Hyponatriämie hängt vom Ausmaß und der Geschwindigkeit ihrer Entwicklung ab. Milde Hyponatriämien (Serum-Natrium: 130-135 mmol/L) sind meist asymptomatisch und werden daher oft nicht erkannt. Bei Serum-Natriumwerten von 120-130 mmol/L treten vielfach Adynamie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Somnolenz auf.

Bei sich rasch entwickelnder ausgeprägter Hyponatriämie kommt es zu Sturzneigung, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Koma und Tod durch Gefahr der Einklemmung des Hirnstamms (50).

1.4.2 Regulation des Wasser-und Elektrolythaushaltes

Der Wasserhaushalt des Körpers wird hauptsächlich über die Osmolarität (Normbereich: 290 – 295 mosmol/L) der Extrazellulärflüssigkeit geregelt, wobei Natrium hier die entscheidende Rolle spielt, da es mit einer Konzentration von 140 - 145 mmol/L das Hauptkation des Extrazellulärraums (EZR) darstellt. Die effektive Osmolarität ist entscheidend für die Einstellung des osmotischen Gleichgewichts zwischen EZR und Intrazellulärraum (IZR). Diese wiederum wird durch folgende Osmolyte bestimmt: Im EZR sind es Natrium, Chlorid und Bicarbonat, im IZR Kalium, organische Phosphate und Proteine.

Die Osmolarität wird ständig durch die Osmorezeptoren des Hypothalamus kontrolliert, die Änderungen des EZR mit hoher Sensitivität erfassen (51).

1.4.3 Kontrolle des Natriumhaushaltes

Die natriumkonservierenden Mechanismen des Organismus sind stark ausgeprägt, sodass es unter physiologischen Bedingungen und bei normaler Kost nicht zu einem relevanten Natriummangel kommt. Übersteigt die aufgenommene Natriummenge den tatsächlichen Bedarf, muss überschüssiges Kochsalz über die Niere ausgeschieden werden. Größere NaCl-Mengen können lediglich über ein erhöhtes Urinvolumen und somit über eine gesteigerte Zufuhr von salzfreiem Wasser ausgeschieden werden (52).

Wie oben bereits erwähnt, ist ein weiterer Parameter zur Kontrolle des Natriumhaushaltes der Bestand von Natrium im EZR, da sich dieser mit dem IZR stets in einem osmotischen Gleichgewicht befindet.

1.4.4 Hormone als Regulatoren zur Aufrechterhaltung des Elektrolythaushaltes

Eine wichtige Rolle hierbei spielt das antidiuretische Hormon (ADH, Synonym Vasopressin). ADH ist der zentrale hormonelle Regulator der extrazellulären Osmolarität, wird im Hypothalamus (*Ncl. paraventricularis* und *Ncl. supraopticus*) gebildet und aus dem Hypophysenhinterlappen sezerniert.

Seine Wirkungen an der Niere werden über V_2 -Rezeptoren im Sammelrohrsystem entfaltet, indem ADH hier die Wasserrückresorption stimuliert. Nach Bindung an diese Rezeptoren kommt es zum Einbau von Wasserkanälen (Aquaporin 2) in die luminale Membran der Sammelrohrzellen. Veränderungen der Osmolarität können von Neuronen des Hypothalamus wahrgenommen werden.

Bei einem Anstieg der Osmolarität wird durch Freisetzung von ADH aus der Neurohypophyse die Wasserresorption im tubulären System stimuliert. Aber auch unspezifische Faktoren, wie Stress oder Übelkeit, können zu einer vermehrten ADH-Freisetzung führen (53, 54).

Ein weiteres essentielles Hormon zur Regulation des Elektrolythaushaltes ist das atriale natriuretische Peptid (ANP). ANP wird von myoendokrinen Zellen, überwiegend des rechten Vorhofs, synthetisiert. Bei einer vermehrten Dehnung der Vorhöfe wird, zum Beispiel bei einem erhöhten zentral-venösen Volumen, ANP freigesetzt. Seine Wirkungen bestehen in einer Steigerung der Nierendurchblutung und einer damit verbundenen erhöhten Wasser- und Salzausscheidung durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. Außerdem hemmt ANP sowohl die Freisetzung von Renin, als auch die von Aldosteron (55, 56).

In diesem Zusammenhang ist als weitere wichtige Regulationseinheit das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) zu erwähnen. Renin ist eine Protease, die von juxtaglomerulären Epitheloidzellen sezerniert wird und im Plasma aus dem Angiotensinogen das Angiotensin I abspaltet. Dieses wiederum wird durch das Angiotensin-I-Converting-Enzym zu seiner biologisch aktiven Form, dem Angiotensin II verkürzt, welches dann die Synthese des Mineralokortikoids Aldosteron in der Nebennierenrinde stimuliert. Weiter bewirkt es eine Vasokonstriktion, ein vermehrtes Durstgefühl sowie einen erhöhten Salzappetit. Darüber hinaus stimuliert es die ADH-Freisetzung im Hypophysenhinterlappen und bewirkt in der Niere eine gesteigerte Natrium-Resorption und Kalium-Sekretion. Dies geschieht zum einen direkt im proximalen Tubulus und indirekt über eine Stimulation der Aldosteronsynthese, die ebenso mit einer erhöhten Natrium-Resorption und Kalium- bzw. H^+ -Sekretion einhergeht (57).

1.4.5 Beeinflussung des Natriumhaushalts durch Antidepressiva

SSRI und SNRI werden bevorzugt in der Therapie von Depressionen, insbesondere in der älteren Bevölkerungspopulation, eingesetzt, obwohl angenommen wird, dass gerade in dieser Patientengruppe das Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie erhöht ist (58).

Hierzu findet man in der Literatur einige Fallberichte und Studien, in denen allerdings nur selten auch Komorbiditäten und Ko-Medikationen der untersuchten Studienpopulation erfasst wurden (59-62). Außerdem wurde meist nur untersucht, ob es generell unter Einnahme von SSRI bzw. SNRI häufiger zu einem verringerten Natriumspiegel kommt.

Bis jetzt sind kaum Studien publiziert, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration eines Antidepressivums und damit eventuell verbundenen Veränderungen im Elektrolythaushalt untersuchten. Zudem findet man in der Literatur bis dato keine eindeutigen Hinweise, dass es auch in der jüngeren Bevölkerung häufiger zu einer Verringerung des Natriumspiegels unter SSRI-bzw. SNRI-Therapie kommt, zumal sich die meisten Studien in ihren Untersuchungen bislang auf die ältere Generation beschränkt haben (63, 64). In Dänemark wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, die in etwa 600.000 Patienten der dänischen Bevölkerung einschloss. Es zeigte sich, dass alle untersuchten SSRI und SNRI mit dem Auftreten einer Hyponatriämie assoziiert waren. Der stärkste Zusammenhang konnte für Citalopram beobachtet werden, Venlafaxin und Duloxetin zeigten den geringsten Einfluss auf den Natriumspiegel (65).

Eine weitere Studie, die von der AMSP durchgeführt wurde, untersuchte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die während einer Therapie mit Psychopharmaka aufgetreten waren. Hierzu wurden ca. 260.000 stationäre Patienten aus 80 psychiatrischen Krankenhäusern in Deutschland, Österreich und der Schweiz über einen Zeitraum von 1993 bis 2007 erfasst (48). Bei 93 Patienten (0.04%) konnte ein Natriumspiegel, der kleiner als 130 mmol/L war, beobachtet werden. In der überwiegenden Anzahl der Fälle trat eine Hyponatriämie unter einer Therapie mit SSRI, SNRI, Carbamazepin und Oxcarbazepin auf. Hingegen konnte für Antipsychotika, Mirtazapin und trizyklische Antidepressiva kein Zusammenhang mit einer reduzierten Serum-Natriumkonzentration gezeigt werden. Kombinationen mit anderen Medikamenten, die ebenfalls Einfluss auf den Natriumgehalt nehmen, erhöhten das Risiko einer Hyponatriämie deutlich. Es konnte beobachtet werden, dass eine gleichzeitige Einnahme von SSRI, Diuretika und ACE-Hemmer mit einem zehnfach erhöhten Risiko gegenüber der alleinigen Einnahme eines SSRI einhergeht (48). Diese Beobachtung ist von entscheidender klinischer Relevanz, da gerade ältere Patienten, die ohnehin eine Risikogruppe für eine Hyponatriämie darstellen, häufig genau diese Medikamentenkombinationen erhalten.

Es gibt zahlreiche weitere Medikamente, die in Zusammenhang stehen, den Natriumspiegel im Blut zu verringern. Hierzu zählen neben Diuretika (v.a. Thiazide) und Antikonvulsiva (Carbamazepin, Oxcarbazepin) auch Lithium, Opioide, NSAR und Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Methotrexat) (66).

Andere Studien zeigten auch für Antipsychotika (Haloperidol, Olanzapin) und trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Desipramin) einen relevanten Einfluss auf den Natriumhaushalt, was allerdings in Diskrepanz zu den Ergebnissen der oben angeführten Studie steht (66).

1.4.6 Therapie der Hyponatriämie

Untersuchungen konnten zeigen, dass das Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie in den ersten zwei Wochen nach Beginn der Therapie am höchsten ist, weshalb empfohlen wird, gerade in diesem Zeitraum, engmaschige Blutbildkontrollen bei den Patienten durchzuführen, um einen niedrigen Natriumspiegel rechtzeitig zu erkennen und adäquat darauf reagieren zu können (65). Als Therapie wird allgemein empfohlen, die potentiell ursächlichen Pharmaka abzusetzen und eventuell hypertone NaCl-Lösungen zu infundieren. Gegebenenfalls können Schleifendiuretika bzw. der V₂-Rezeptor-Antagonist Tolvaptan p. o. verabreicht werden (25).

1.4.7 Serotonin-induzierte ADH-Stimulation

Über den genauen Mechanismus der Serotonin-induzierten ADH-Stimulation ist wenig bekannt. Es wird angenommen, dass SSRI und SNRI in Zusammenhang mit dem Syndrom der inadäquaten ADH-Bildung (SIADH-Syndrom) stehen (67-71). Durch eine Überproduktion von ADH kommt es zu einer verstärkten renalen Wasserresorption mit abnehmender Plasmatriumkonzentration (Verdünnungshyponatriämie, hypotone Hyperhydratation) (51). Als weitere Risikofaktoren für ein SIADH gelten neben dem Alter auch das weibliche Geschlecht und ein niedriger BMI (72).

1.5 EKG-Veränderungen

1.5.1 QT-Intervall

Das QT-Intervall ist abhängig von der Herzfrequenz und wird deshalb in frequenz-korrigierter Form (QTc) gemessen. Hierfür wurde sowohl der Ausdruck nach Bazett, der sich aus

$$QT - \text{Zeit} \div \sqrt{RR} - \text{Abstand}$$

Formel 1: Ausdruck nach Bazett

berechnen lässt, als auch jener nach Fridericia, der sich aus

$$QT - \text{Zeit} \div (RR - \text{Abstand}) * \left(\frac{1}{3}\right)$$

Formel 2: Ausdruck nach Fridericia

errechnet, herangezogen (73, 74).

QTc-Werte > 460 ms bei Frauen und > 450 ms bei Männern gelten als pathologisch verlängerte Intervalle (75).

1.5.2 QT-Verlängerung – physiologische Mechanismen

Eine QT-Verlängerung wird vor allem durch eine Verzögerung der ventrikulären Repolarisation hervorgerufen, die entweder durch eine Zunahme von Einwärtsströmen (Calcium- oder Natriumströme, „gain of function“) oder durch eine Abnahme von Kalium-Auswärtsströmen („loss of function“) induziert wird. Infolge der Blockade des repolarisierenden Kaliumstromes (IKr) kann es zu einer Verzögerung der Repolarisation und damit zu einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer sowie zu einer Abflachung der Plateauphase kommen. Dies kann dazu führen, dass auf normale Aktionspotentiale abnorme Depolarisationen (frühe Nachpotentiale) folgen, welche eine pathologische Impulsbildung und -fortleitung in Gang setzen (76-79).

Ist das Aktionspotential und damit das QT-Intervall im EKG verlängert, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Torsade-de-pointes-Tachykardien. Besonders kritisch für die Entstehung von Torsade-de-pointes-Tachykardien ist eine QTc-Verlängerung über 500 ms (79, 80).

1.5.3 Verlängerung des QT-Intervalls durch Antidepressiva

EKG-Veränderungen, insbesondere Verlängerungen des QT-Intervalls, sind ein verbreitetes Problem während einer medikamentösen Therapie im Allgemeinen und insbesondere bei einer Therapie mit Antidepressiva (81, 82). Hier gibt es nicht nur Unterschiede zwischen den

verschiedenen Antidepressiva-Klassen sondern auch innerhalb dieser Gruppen: Für trizyklische Antidepressiva sind die kardiotoxischen Mechanismen gut untersucht, dabei konnte vor allem für Amitriptylin eine relevante Verlängerung des QT-Intervalls nachgewiesen werden (83-85).

1.5.4 Sicherheit der SSRI im Vergleich zu TZA

Ein wesentliches Argument für die Verwendung von SSRI anstelle von TZA wird im Allgemeinen darin gesehen, dass diese weniger Nebenwirkungen, vor allem hinsichtlich der kardiovaskulären Toxizität, aufweisen, als die ältere Generation der Antidepressiva (86, 87). Einige Studien und Fallberichte lieferten Hinweise darauf, dass der Gebrauch von SSRI ebenso mit kardialer Arrhythmie, verlängertem QT-Intervall im EKG und orthostatischer Hypotension assoziiert ist (88, 89). „*In-vitro*-Studien“ an tierischen und menschlichen Herzmuskelzellen zeigten Interaktionen mit kardialen und vaskulären Ionenkanälen, insbesondere mit Natrium-, Calcium- und Kalium-Kanälen (86).

Ein sicherer Zusammenhang zwischen kardialen Veränderungen, speziell einer verlängerten QTc-Zeit und den SSRI konnte bislang nur für sehr hohe Medikamentenspiegel, die weit über dem therapeutischen Bereich lagen, gezeigt werden (83). Für Venlafaxin gibt es nur wenige Studien, die einen Einfluss auf die QT-Zeit nachweisen konnten (83, 90-93).

Für die zum Teil beobachteten Nebenwirkungen scheint auch relevant zu sein, dass eine hohe interindividuelle Variabilität der Serum-Konzentration eines Antidepressivums besteht. Spezielle Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter oder Metabolisierungsstatus sind dafür verantwortlich, dass Medikamentenspiegel im Blut bei verschiedenen Patienten, die dieselbe Dosis eines Medikaments bekommen haben, unterschiedlich hoch sein können. Auf diese Weise, können auch niedrige Dosen eines Antidepressivums bereits zu toxischen Serumkonzentrationen und damit einhergehenden unerwünschten Wirkungen führen (83).

Zudem müssen weitere Risikofaktoren, die in Zusammenhang mit einem „Long-QT-Syndrom“ stehen, berücksichtigt werden. Als gesichert gelten hierbei insbesondere das weibliche Geschlecht, eine langsame Herzfrequenz (Bradykardie) oder pathologische Elektrolytwerte, wie Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie (83, 94).

1.5.5 Ionenkanäle am Herzen – Interaktionen mit Psychopharmaka

Verschiedenste Ionenkanäle am Herzen scheinen durch SSRI bzw. SNRI beeinflusst zu werden. Hierzu wurden *in-vitro* Untersuchungen an kardialen Natrium-, Kalium- und Calcium-Kanälen vorgenommen, die Aufschluss über mögliche Mechanismen einer QT-Intervallverlängerung durch die genannte Psychopharmaka-Klasse geben sollten. Dabei konnten an L-Typ-Calcium-Kanälen, HERG-Kaliumkanälen und auch an einigen spannungsabhängigen Natriumkanälen (Nav1.5, Nav1.7, Nav1.8) relevante Interaktionen mit SSRI und SNRI gezeigt werden (86). Citalopram und Sertralin scheinen den Ionenstrom über den L-Typ-Calcium-Kanal zu inhibieren, was sich wiederum in einer verminderten Kontraktionskraft der Herzmuskelzellen, einer verringerten Herzfrequenz und einer verlangsamten atrio-ventrikulären Überleitung äußern kann. Citalopram und Escitalopram zeigten zudem Interaktionen mit dem HERG-Kaliumkanal (86, 95). Eine Inhibition dieser repolarisierenden Kaliumströme könnte mit einer Verlängerung des ventrikulären Aktionspotentials und einer verlängerten QT-Zeit im EKG einhergehen.

Die Interaktionen am HERG-Kanal würden die arrhythmischen Nebenwirkungen, insbesondere ventrikuläre Tachykardien, erklären. Weitere Interaktionen konnten für Citalopram und Sertralin am ultraschnellen Kaliumkanal Kv1.5 beobachtet werden (96, 97). Eine Dysfunktion dieser Kanäle führt ebenso zu einer Verlängerung kardialer Aktionspotentiale, was wiederum mit Arrhythmien einhergehen kann (97).

Bei SNRI sind die Ergebnisse der durchgeführten Studien wenig übereinstimmend mit den in der klinischen Praxis beobachteten auftretenden Nebenwirkungen. Zwar konnten bei *in-vitro* Experimenten ebenfalls Interaktionen an kardialen Ionenkanälen gezeigt werden, diese waren aber nur bei supratherapeutischen Konzentrationen dieser Antidepressiva erkennbar. Duloxetine bewirkte eine Blockade des Natriumstromes über Nav1.5-Kanäle, ebenso Venlafaxin, wenn auch in viel höheren Konzentrationen (98).

Diese Natrium-Kanäle sind essentiell für die Ausbreitung eines Aktionspotentials im Arbeitsmyokard. Mutationen dieser Kanäle können in Zusammenhang mit verschiedensten kardialen Erkrankungen gebracht werden (98).

Die aktuellen Ergebnisse der Literatur lassen vermuten, dass SSRI und SNRI ebenfalls relevante kardiale und vaskuläre Nebenwirkungen aufweisen. Während bisherige Untersuchungen aber lediglich einen Zusammenhang entweder für eine antidepressive Therapie generell oder für die Dosis eines Medikaments und einem verlängerten QTc-Intervall gezeigt haben, gibt es nur

wenige Studien, die eine direkte Korrelation der Serumkonzentration eines Antidepressivums mit der Herzfrequenz bzw. der Dauer der QTc-Zeit untersucht haben. Hierfür wurden in dieser Studie die Datenprotokolle jener 1643 Patienten, von denen EKG-Parameter und die jeweiligen Serumkonzentrationen der SSRI bzw. SNRI vorhanden waren, retrospektiv analysiert.

2 Methoden

2.1 Zielsetzungen, Fragestellungen und Hypothesen

Für die Untersuchung der Forschungsfrage der gegenständlichen Arbeit zu serumspiegelabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Therapie mit SSRI und SNRI wurden jene studienrelevanten Daten herangezogen, die auf einer Querschnittsuntersuchung einer repräsentativen Stichprobe von insgesamt 1643 Patienten an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychosomatik in Würzburg aus dem Zeitraum 2008 – 2015 basieren. Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrisch durchgeführte Studie, in der Laborwerte, EKG-Parameter sowie relevante Ko-Medikationen aus Patientenakten erfasst und diese anschließend statistisch analysiert wurden.

Als zentrale Fragestellung gilt, ob und inwieweit die Serumkonzentration von Antidepressiva der Klasse SSRI bzw. SNRI Einfluss auf den Natriumhaushalt, die QTcF-Zeit, die QTcB-Zeit sowie die Herzfrequenz als abhängige Variablen nimmt. Demnach war als Hypothese für die nachfolgenden Modellprüfungen jeweils abzuleiten, dass Prädiktoren mit signifikantem Erklärungswert für die Kriterien Natriumhaushalt, QTcF-Zeit, QTcB-Zeit sowie Herzfrequenz belegt werden können. Im Speziellen ist der Beitrag von Citalopram, Escitalopram, Sertralin, sowie von Duloxetin und Venlafaxin von Interesse.

2.2 Studienrelevante Parameter

Ziel der vorliegenden Studie war zu zeigen, ob und inwieweit ein Zusammenhang zwischen kardialen Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls im EKG, sowie gewissen Elektrolytverschiebungen, speziell im Natriumhaushalt und der Therapie mit SSRI bzw. SNRI in Abhängigkeit von ihrem Wirkspiegel, belegt werden kann. Die Tabelle 4 gibt eine Zusammenfassung der studienrelevanten Parameter.

Tabelle 4 Studienrelevante Parameter

Laborwerte	EKG-Parameter	Ko-Medikationen	Andere Einflussfaktoren
Natrium	QTcB	Trizyklische Antidepressiva	Alter
Kalium	QTcF	Neuroleptika	BMI
Kreatinin	Herzfrequenz	Antiepileptika	Geschlecht
		Diuretika	
		ACE-Hemmer	
		AT ₁ -Antagonisten	

Weitere studienrelevante Parameter in Form von Medikamentengruppen wurden entsprechend als ungewichtete Summenscores einzelner Medikationen gebildet:

Hyponatriämie-Medikation: Amitriptylin, Imipramin, Haloperidol, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Valproat, Lithium, Morphin, ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol und Metamizol. Als Anmerkung ist anzuführen, dass hierzu jene Medikamente ausgewählt wurden, die in Studien am häufigsten einen Effekt auf den Natriumgehalt aufwiesen.(66) Es wurden nur jene Medikamente ausgewählt, die bei der untersuchten Patientenpopulation vergleichsweise häufig verabreicht wurden.

Diuretika: Thiazid-Diuretika, Kalium-sparende-Diuretika, Schleifendiuretika.

QTc-Verlängerer: Hierzu wurden all jene Medikamente, die Einfluss auf das QT-Intervall nehmen können, als Summenscore zusammengefasst: Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Mirtazapin, Nortriptylin, Trazodon, Trimipramin, Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Paliperidon, Pipamperon, Quetiapin, Risperidon, Cetirizin, Ciprofloxacin, Domperidon, Cotrimoxazol, Erythromycin, Flecainid, Furosemid, HCT, Indapamid, Ivabradin, Lithium, Levofloxacin, Moxifloxacin, Promethazin, Solifenacin, Tacrolimus, Tamoxifen, Tizanidin und Tolterodin.

Hier konnten weitere Subgruppen unterschieden werden:

QTc Verlängerer TZA: Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Mirtazapin, Nortriptylin, Trazodon, Trimipramin

QTc Verlängerer Neuroleptika: Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Paliperidon, Pipamperon, Quetiapin, Risperidon, Domperidon, Lithium, Promethazin, Tizanidin, Tolterodin

QTc Verlängerer Antibiotika: Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin

Zudem wurden, um übergeordnete Kategorien von Patienten mit SSRI- und/oder SNRI-Therapie bilden zu können, die einzelnen Medikationen entsprechend zusammengefasst:

SSRI: Citalopram, Escitalopram, Sertralin

SNRI: Venlafaxin, Duloxetin

2.3 Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Auswahl der Patientenprotokolle war, dass die Patienten stationär mit einem Antidepressivum der Klasse SSRI bzw. SNRI behandelt worden waren, unabhängig von der Diagnose. Dabei wurden aus der TDM-Datenbank diejenigen ausgewählt, bei denen im Laufe des stationären Aufenthaltes eine Bestimmung der Serumkonzentration des jeweiligen Medikamentes erfolgt war. Für 90 (5,5%) Patienten lagen Daten zu Spiegeln von Citalopram vor, für 463 (28,2%) Patienten gab es Daten zu Spiegeln von Escitalopram, für 183 (11,1%) Patienten gab es Sertralin-Spiegel, für 79 (4,8%) Patienten Duloxetin-Spiegel und für 740 (45%) Patienten lagen Daten zu Spiegeln von Venlafaxin vor.

Im Idealfall erfolgte die TDM-Medikamentenspiegelbestimmung zeitgleich mit einer Routine-Blutbildkontrolle. War dies nicht der Fall, wurde auf Labordaten von anderen zeitnahen Blutbildkontrollen zurückgegriffen. Bei den EKG-Werten wurde analog vorgegangen.

2.4 Probennahme, Probenvorbereitung und Messsystem

Die Analysen wurden am TDM-Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychosomatik in Würzburg durchgeführt. Die Blutproben für das Therapeutische Drug Monitoring wurden jeweils am Morgen vor der täglichen Medikamenteneinnahme und mindestens zwölf Stunden nach der letzten Einnahme entnommen. Weiters war die antidepressive Medikation bereits seit mindestens sieben Tagen stabil eingestellt, sodass pharmakokinetisch ein steady-state der Wirkstoffkonzentrationen angenommen werden konnte (für Halbwertszeiten siehe Tabelle 3). Die verwendeten Serum-Probenröhrchen (7.5 ml, Monovette®) enthielten keine weiteren Zusatzstoffe (Antikoagulantien, Gel).

Nach Zentrifugation für 10 min bei 3.000 rpm (bei RT) wurde jeweils ein Aliquot von 500 µl abpipettiert. Seren, welche nicht am selben Tag vermessen wurden, wurden bis zur weiteren Probenvorbereitung bei 20°C aufbewahrt. Vor der Analyse wurden diese nach dem Auftauen erneut zentrifugiert. Bei Analyse am selben Tag wurden diese bei RT für 6 min bei 15.000 rpm oder 7 min bei 13.000 rpm zentrifugiert. Zur Vermessung mittels HPLC wurde jeweils ein Aliquot von 120 µl in ein dafür vorgesehenes HPLC-Vial transferiert.

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin und Venlafaxin bzw. O-Desmethylvenlafaxin erfolgte mittels Umkehrphasen Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (Reversed Phase HPLC) unter isokratischen Flussbedingungen. Vor der Trennsäule wurden die Seren an einer vorgeschalteten Säule mittels Festphasenextraktion aufgereinigt und anschließend auf die analytische Säule eluiert. Die verwendeten Trennsysteme sind im Folgenden tabellarisch aufgelistet (Tabelle 5).

Tabelle 5 HPLC Trennsysteme für jeweiligen Analyten.

HPLC-System				
Analyt	Gerät	Stationäre Phase	Mobile Phase	Fluss [ml/min]
Citalopram	Agilent 1200 Series;	<u>Extraktionssäule:</u>	45% ACN + 55%	1.00
Escitalopram	G1310A Iso Pump	MZ-PerfectBond, 10x4.0 mm, CN	K ₂ HPO ₄ (aq) (10 mM)	1.25
Sertralin		20µm	pH = 6.2	1.25
Duloxetin		MZ Analysentechnik, Mainz, Deutschland		1.25
Venlafaxin, O-Desmethyl- venlafaxin	Agilent 1100 Series; G1310 Iso Pump	<u>Analytische Säule:</u> Machery-Nagel EC 150/4.6 Nucleodur 100-3 CN RP Machery-Nagel, Düren, Deutschland	15% ACN + 0.09% TEA + 84.91% H ₂ O _{demin.} pH = 2.5	0.75

Die Detektion erfolgte im Falle von Citalopram, Escitalopram, Sertralin und Duloxetin mittels einer UV-Detektoreinheit bei unterschiedlichen Wellenlängen. Venlafaxin sowie dessen Metabolit O-Desmethylvenlafaxin wurden mittels Fluoreszenzdetektor quantifiziert (Tabelle 6).

Tabelle 6 Übersicht der Detektorsysteme für die einzelnen Analyten

Detektoreinheit		
Analyt	Detektor	Wellenlänge λ
Citalopram	<i>UV:</i>	244 nm
Escitalopram	Agilent 1200 Series; G1314B VWD	
Sertralin		210 nm
Duloxetin		218 nm
Venlafaxin,	<i>Fluoreszenz:</i>	<i>Anregung:</i> 220 nm
O-Desmethylvenlafaxin	Agilent 1100 Series; G1321A FLD	<i>Emission:</i> 305 nm

Die Nachweisgrenzen für die jeweiligen Analyten und die verwendeten Analysensysteme sind im Folgenden aufgelistet (Tabelle 7).

Tabelle 7 Nachweisgrenzen für jeweiligen Analyt

Analyt	untere NWG [ng/ml]	obere NWG [ng/ml]
Citalopram	6	316
Escitalopram	6	316
Sertralin	4	525
Duloxetin	2	880
Venlafaxin	2	1320
O-Desmethylvenlafaxin	2	1500

2.5 Datenmanagement

Die aus den Patientenakten gewonnenen Daten wurden zunächst in einer Excel-Datenbank unter laufender Korrektheit und Plausibilität der Eintragungen übertragen. Die Zugänglichkeit zu den sensiblen Patientendaten war nur autorisierten Personen möglich; hierzu war eine Verschwiegenheitsverpflichtung zu unterzeichnen. Aufgrund der Pseudonymisierung der Patientenprotokolle und der anonymisierten Analysen, können aus den Ergebnissen keinerlei Rückschlüsse über individuelle Studienteilnehmer gezogen werden.

Die Aspekte des Datenschutzes können daher als erfüllt bezeichnet werden. Zudem waren für die Patienten aufgrund der Analysen weder ein Risiko noch ein Schaden zu erwarten; ebenso kann aus den Ergebnissen kein individueller Nutzen für Patienten abgeleitet werden.

2.6 Statistische Analysen

Die deskriptiv- und inferenzstatistischen Datenauswertungen der vorliegenden Arbeit wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS® 25.0 für Windows® durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde vorab, entsprechend der Irrtumswahrscheinlichkeit, mit $\alpha = 5\%$ festgelegt, sodass im Rahmen der hypothesenprüfenden Verfahren ein Ergebnis mit $p \leq .05$ als signifikant bezeichnet wird. Zudem wurde zur Beurteilung der praktischen Relevanz von Ergebnissen die Effektstärken-Klassifikation r (Korrelationskoeffizient von Pearson) herangezogen. Der Korrelationskoeffizient eignet sich hierzu gut, da der Wertebereich immer zwischen 0 (kein Effekt) und 1 (maximaler Effekt) liegt. Analog wird der Beitrag von Prädiktoren im Rahmen von Modellprüfungen anhand des β -Gewichts beurteilt. Das Bestimmtheitsmaß R^2 , das bei Regressionsanalysen als erklärter Varianzanteil ausgegeben wird, kann in eine Effektstärke f^2 nach Cohen (1988) umgerechnet werden. In diesem Fall ist der Wertebereich der Effektstärke zwischen 0 und unendlich (99).

$$f = \sqrt{\frac{R^2}{1-R^2}}$$

Formel 3: Berechnung der Effektstärke nach Cohen

f = Effektstärke nach Cohen, R^2 =korrigiertes R-Quadrat

Um die Stärke dieses Effekts zu beurteilen, eignet sich die Einteilung nach Cohen (1988), wonach $f^2 \geq .02$ einen schwachen, $f^2 \geq .15$ einen mittleren und $f^2 \geq .35$ einen starken Effekt anzeigt (99).

Die statistischen Berechnungen wurden anhand von fallweisen Analysen durchgeführt, d.h. es wurden im Allgemeinen fehlende Messwerte nicht ersetzt bzw. keine Imputationen vorgenommen. Zur Beurteilung der Messwerteverteilungen konnte auf Grundlage der Gültigkeit des zentralen Grenzwerttheorems bei Stichprobenumfängen > 30 die Normalverteilung metrischer Parameter angenommen werden (100). Darüber hinaus wurde die Verteilungsannahme von Messwerten anhand des Schiefekoeffizienten beurteilt (101).

2.6.1 Beschreibende Statistik

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden für metrische Parameter die entsprechenden Kennwerte, wie Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Minimum (min), Maximum (max) und im Falle von schiefen Messwerteverteilungen auch das alternative Lagemaß Median (Md) angeführt. Für nominalskalierte Variablen wurden die Häufigkeiten (n) und ihre Anteilswerte (%) ermittelt und dargestellt. Zur Veranschaulichung der Verteilung metrischer Variablen, wie EKG- und Laborparameter sowie Lebensalter der Patienten wurden Histogramme und für die jeweiligen Medikamentenkonzentrationen entsprechende Boxplots erstellt. Die Berechnungen im Rahmen der Deskriptivstatistik wurden im Allgemeinen anhand von fallweisen Analysen durchgeführt. Zudem ist auch anzuführen, dass Datenprotokolle mit Extremwerten bzw. Messwerteausreißern bei Kreatinin, Kalium, Natrium, sowie bei QTcB- bzw. QTcF-Zeit, nicht in die Auswertungen aufgenommen wurden. Dies waren konkret eine Person mit einem Kreatinin-Wert von 8 mg/dL, eine Person mit einem Kalium-Wert von 8 mmol/L, eine Person mit einem Natrium-Wert von 116 mmol/L und zwei Personen mit einer abnormal niedrigen QTcB-Zeit bzw. QTcF-Zeit.

2.6.2 Schließende Statistik

In diesem Abschnitt werden jene inferenzstatistischen Verfahren dargelegt, die zur Beantwortung der Fragestellungen bzw. Hypothesenprüfungen herangezogen wurden.

2.6.2.1 Modellprüfung mittels multipler Regressionsanalyse

Dieses Verfahren testet, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen und einer abhängigen Kriteriumsvariable besteht. "Regressieren" steht für das Zurückgehen von der abhängigen Variable y auf die unabhängigen Variablen x_k . Daher wird auch von "Regression von y auf x " gesprochen. Die abhängige Variable wird im Kontext der Regressionsanalysen auch als "Kriteriumsvariable" und die unabhängigen Indikatoren mit "Prädiktorvariablen" bezeichnet (102).

Als Voraussetzungen, die für die Durchführung einer multiplen Regressionsanalyse erfüllt sein sollen, sind anzuführen: Es müssen sowohl die abhängigen als auch die unabhängigen Variablen intervallskaliert sein und ein linearer Zusammenhang zwischen beiden bestehen. Weitere Voraussetzungen sind ein bedingter Erwartungswert, d.h. für jeden Wert der unabhängigen Variablen hat der Fehlerwert den Erwartungswert 0.

Weiters sollen die Normalverteilung der standardisierten Residuen und die Homoskedastizität, was bedeutet, dass für jeden Wert der unabhängigen Variablen der Fehlerwert dieselbe Varianz hat, als Kriterien erfüllt sein. Außerdem sollte keine Multikollinearität bestehen, die unabhängigen Variablen dürfen nicht zu stark miteinander korrelieren. Diese Voraussetzung wird mit einem Toleranzwert $> .20$ angezeigt (101, 103). Ebenso wird anhand der Durbin-Watson-Statistik das Vorliegen von Autokorrelationen der Residuen geprüft: Der Wert des Koeffizienten kann zwischen 0 und 4 liegen und weist bei ≈ 2 auf eine Unauffälligkeit dieser Einschränkung hin (103).

Die Regressionsanalyse beruht auf der Annahme, einen Zusammenhang zwischen Variablen durch eine lineare Funktion zu beschreiben (mathematisch: eine Gerade). Die abhängige Variable y wird als Funktion der unabhängigen Variablen x_i beschrieben: $y = f(x_i)$ (104). Im Fall von lediglich einer unabhängigen Variablen lässt sich dies graphisch veranschaulichen (Abbildung 1).

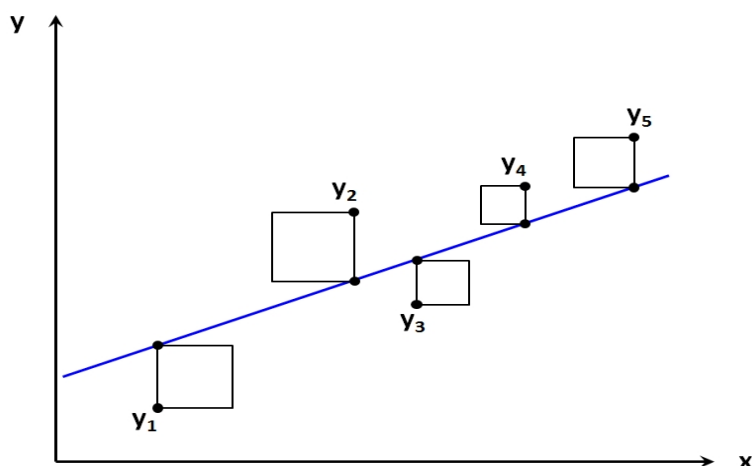


Abbildung 1. Regressionsanalyse basierend auf der Methode der kleinsten Quadrate

Die abhängige Variable wird auf der Y-Achse abgetragen, die unabhängige auf der X-Achse. Die Regressionsgerade (blau) wird nun möglichst optimal durch die Punktwolke des Streudiagramms gelegt. "Optimal" bedeutet, dass die Summe der quadrierten vertikalen Abstände von den beobachteten Werten zur Regressionsgerade minimiert wird. Dies ist die Summe der quadratischen Flächen ("Methode der kleinsten Quadrate"). Das Quadrieren hat zur Folge, dass sich positive und negative Abstände von den Datenpunkten zur Geraden nicht gegenseitig aufheben und zudem fließen größere Abstände mit einem höheren Gewicht in die Berechnung ein (104).

Die entsprechende Modellgleichung im Regressionsmodell lässt sich anhand sogenannter "Regressionskoeffizienten" beschreiben, jedoch wird bei der multiplen Regression für jede unabhängige Variable ein zusätzlicher Regressionskoeffizient hinzugefügt (z.B. β_2 , β_3 , etc.), so dass die Modellgleichung folgenden Ausdruck annimmt:

$$y = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_k \cdot x_k + \varepsilon_i$$

Formel 4: \hat{Y} = Schätzer der abhängigen Variablen, x_k = unabhängige Variable k , β_0 = Konstante (intercept parameter), β_k = Regr.koeffizient (slope parameter) der Variable x_k , ε_i = Fehlerterm des Probanden i .

Die Interpretation der Regressionskoeffizienten folgt dem folgenden Schema: Sofern x_k um eine Einheit steigt, so verändert sich y um β_k Einheiten, wenn alle anderen unabhängigen Variablen konstant gehalten werden. Je nach Vorzeichen von β_k ist diese Veränderung eine Zu- oder Abnahme (104).

Die Durchführung eines Regressionsmodells erfordert folgende Schritte:

1. Formulierung des Regressionsmodells
2. Methoden des Variableneinschlusses: Im Rahmen dieser Studie wurde die „Einschluss-Methode“ gewählt, die alle Variablen gleichzeitig in das Modell einfügt. Sie wird empfohlen, wenn das Modell auf theoretischen Überlegungen basiert.
3. Um die multiple Regression bei dem vorliegenden Datensatz anwenden zu können, mussten die o.a. Voraussetzungen erfüllt sein.
4. Zur Überprüfung, ob das Regressionsmodell insgesamt signifikant ist, wurde ein F -Test durchgeführt, womit die Vorhersage der abhängigen Variablen durch das Hinzufügen der unabhängigen Variablen verbessert wird bzw. ob das Modell insgesamt einen signifikanten Erklärungsbeitrag leistet.
5. Abschließend wurde anhand von t -Tests geprüft, ob die standardisierten Regressionskoeffizienten (β) signifikant ausfallen und inwieweit eine Gewichtung bzw. ein Erklärungswert des jeweiligen Prädiktors für das Kriterium angenommen werden kann.
6. Das sogenannte " R^2 " wird auch als Bestimmtheitsmaß bezeichnet. Es zeigt, wie gut das geschätzte Modell zu den erhobenen Daten passt und gibt die Modellgüte an. R^2 beschreibt, welcher Anteil der Streuung in der abhängigen Variablen durch die unabhängigen Variablen erklärt werden kann und nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Je

höher der R^2 -Wert, desto besser ist die Passung zwischen Modell und Daten. R^2 wird auch von der Anzahl der unabhängigen Variablen im Modell beeinflusst. Dies ist im Falle der multiplen Regression problematisch, da mehrere unabhängige Variablen in das Modell einbezogen werden. Hier steigt das R^2 mit der Anzahl der unabhängigen Variablen, auch wenn die zusätzlichen Variablen keinen Erklärungswert haben. Daher wird R^2 nach unten korrigiert ("Korrigiertes R^2 "). Diese Korrektur fällt umso größer aus, je mehr Variablen sich im Modell befinden aber umso kleiner, je größer der Stichprobenumfang ist.

7. Um die Analysen der Inferenzstatistik mit allen Fällen durchführen zu können, wurde die in SPSS angebotene Option der regressionsanalytischen Mittelwertsimputation bei fehlenden Daten herangezogen. In diesem Fall werden die nicht protokollierten Beobachtungen durch den neutralen Mittelwert der Variablen ersetzt (101, 105). Zur Prüfung der Unterschiedlichkeit von Mittelwerten metrischer Parameter zwischen zwei Gruppen wurde als Alternative für den t-Test für ungepaarte Stichproben der parameterfreie U-Test nach Mann und Whitney herangezogen. Dieses Rangsummenverfahren analysiert auf Grundlage von ordinalskalierten Daten, ob sich die beiden Gruppen systematisch voneinander unterscheiden. Dieses Verfahren verhält sich robust gegenüber schiefen Messwertverteilungen (102).

Der Zusammenhang zwischen zwei nominalskalierten Variablen wurde auf Grundlage von Kreuztabellen mittels Chi-Quadrat Testung geprüft. Dieses Verfahren testet, ob ein Verteilungsunterschied der Stufen der abhängigen Variable bezüglich der unabhängigen Variable vorliegt. Die Prüfgröße χ^2 zeigt an, ob sich die empirisch ermittelte Verteilung der Merkmalskombinationen von der theoretisch zu erwartenden signifikant unterscheidet (102).

2.7 Teststärkenanalyse

Die Frage, die sich bei einer wissenschaftlichen Untersuchung stellt ist nicht so sehr jene nach der Signifikanz der Studie, sondern, ob der gezeigte Effekt, klinisch und systematisch von Bedeutung ist. Sofern er auch noch signifikant ist, kann man von einer wissenschaftlichen Bestätigung ausgehen. Wenn er nicht signifikant sein sollte, ist zu überlegen, ob der Stichprobenumfang der Studie geeignet war, den Effekt zu finden. Es gilt auch umgekehrt: Wie groß müsste eine Studie sein, um einen Effekt von der gefundenen Größenordnung mit einigermaßen zufriedenstellender Sicherheit statistisch absichern zu können?

Hierzu dient die sogenannte Power-Analyse, die sich damit beschäftigt, wie mächtig ein statistischer Test ist bzw. wie groß der Effekt ist, der untersucht wird. Davon wiederum hängt ab, wie groß die Stichprobe sein muss, die man benötigt, um den Effekt statistisch sichtbar zu machen oder ein signifikantes Ergebnis zu erhalten (102).

In jeder wissenschaftlichen Untersuchung gibt es insgesamt vier relevante Größen, die voneinander abhängen. Dies sind der sogenannte alpha-Fehler, die Teststärke ($1 - \beta$), die Effektgröße und der im Rahmen der Studie erzielte Stichprobenumfang n (100, 106).

2.7.1 Alpha-Fehler

Der α -Fehler bezeichnet in der Statistik die Wahrscheinlichkeit, zu Unrecht die Nullhypothese (H_0) abzulehnen und die Alternativhypothese (H_1) anzunehmen. Die sogenannte „Nullhypothese“ beschreibt die Vermutung, dass kein Unterschied oder kein Effekt vorhanden ist. Begeht man den α -Fehler, nimmt man fälschlicherweise an, es gäbe einen Effekt, obwohl in Wahrheit keiner vorhanden ist (102).

2.7.2 Beta-Fehler

Der β -Fehler bezeichnet in der Statistik die Wahrscheinlichkeit, dass zu Unrecht die Nullhypothese (H_0) beibehalten wird und die Alternativhypothese (H_1) abgelehnt wird (102). Demnach wird ein Effekt übersehen, der vorhanden ist und es wird fälschlicherweise angenommen, dieser wäre nicht vorhanden (106).

2.7.3 Effektgröße

Effektgrößen sind numerische Maße, die den Unterschied zwischen zwei Gruppen angeben. Das Vermögen, einen Effekt zu entdecken, hängt davon ab, wie groß der Effekt ist. Sofern ein deutlicher Effekt vorhanden ist, kann man mit einer relativ kleinen Fallzahl das Vorhandensein des Effekts so sichtbar machen, dass ein Irrtum ziemlich unwahrscheinlich ist. Ist der Effekt nicht so groß, sind größere Stichproben heranzuziehen (102). Der Vorteil standardisierter Effektgrößen ist, dass verschiedene Studiengrößen miteinander vergleichbar sind und jenseits der Signifikanzbeurteilung eine Aussage zur praktischen Relevanz von Ergebnissen möglich wird (99, 100).

2.7.4 Stichprobenumfang

Die Effektgröße definiert, wie groß die Stichprobe sein sollte, die man benötigt, um den Effekt sichtbar zu machen (106). In sehr großen Stichproben ($n > 500$) können bereits minimale Zusammenhänge oder Mittelwertsunterschiede gefunden werden, die bei kleineren Stichproben noch nicht erkennbar sind (102).

2.7.5 Ermittlung der Effektstärke in der vorliegenden Studie

Mittels einer Poweranalyse anhand der Software G*Power® 3.1.9.4 (107) wurde, unter Berücksichtigung des Stichprobenumfangs ($n = 1643$), des vorab festgelegten Signifikanzniveaus ($\alpha = 5\%$) und einer Testmacht ($1 - \beta$) von 95%, jener Effekt berechnet, der ein noch signifikantes Ergebnis erzielen kann. Diese Vorgangsweise erlaubt Hinweise auf den inhaltlichen Stellenwert und die praktische Relevanz von signifikanten Ergebnissen im Rahmen von Modellprüfungen, wobei für die Effektgröße f^2 die Klassifikation gemäß Cohen (1988) herangezogen wird. Unter diesen Rahmenbedingungen erreichen in der vorliegenden Studie bereits sehr kleine Effekte ($f^2 \geq .01$) ein signifikantes Niveau, wie der nachfolgenden Zusammenstellung und auch der Abbildung 2 entnommen werden kann (99).

Ftest Linear multiple regression: Fixed model, R^2 increase

Analysis: Sensitivity: Compute required effect size

Input:	α error prob.	=	0.05
	Power ($1 - \beta$ error prob.)	=	0.95
	Total sample size n	=	1643
	Number of tested predictors	=	3
	Total number of predictors	=	20
Output:	Noncentrality parameter λ	=	17.21
	Critical F	=	2.61
	Numerator df	=	3
	Denominator df	=	1622
	Effect size f^2	=	0.01

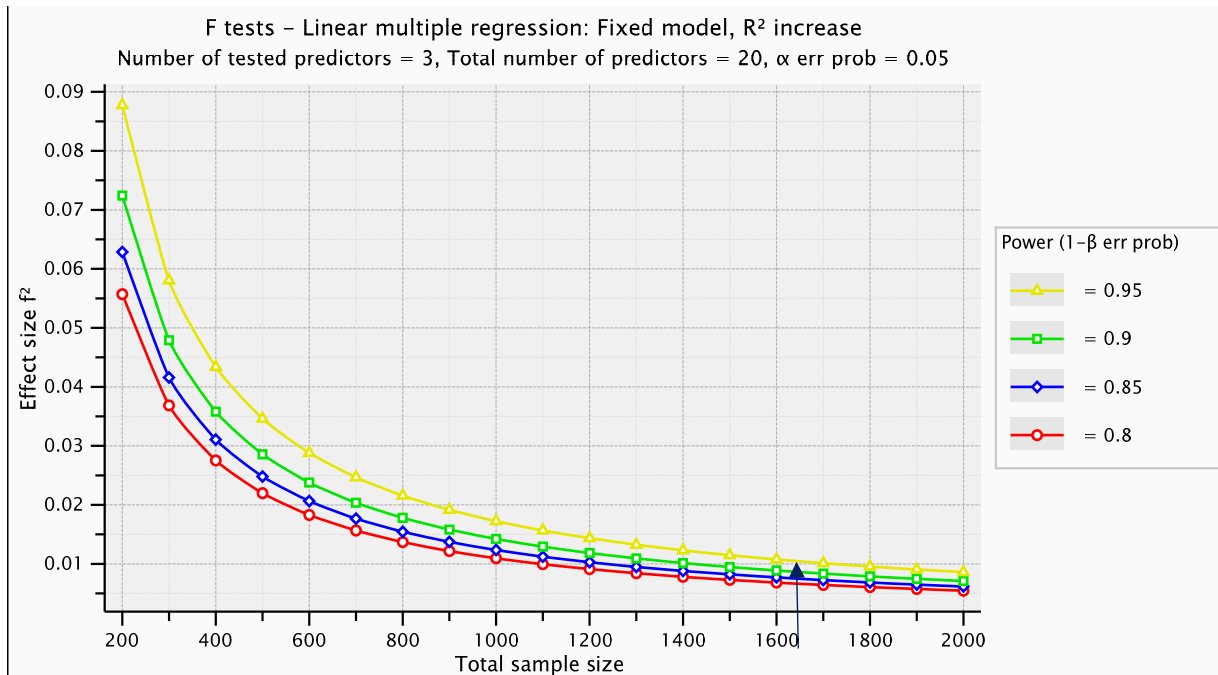


Abbildung 2. Effektgröße f^2 gemäß der Klassifikation nach Cohen als Funktion des Stichprobenumfangs n unter Annahme $\alpha = 5\%$ sowie Berücksichtigung der Power $(1 - \beta)$ zwischen 80 und 95 %

3 Auswertungen und Ergebnisse

3.1 Stichprobe

Das Studienkollektiv ($n = 1643$) umfasste 899 (54.7%) weibliche und 744 (45.3%) männliche Patienten im Alter von 18 bis 89 Jahren, wobei das mittlere Alter 45.6 ± 17.2 ($Md = 46.1$) Jahre betrug. Für die weiblichen Patienten konnte ein Durchschnittsalter von 46.6 ± 17.8 und für die männlichen Patienten von 44.2 ± 16.2 Jahren ermittelt werden. Die Abbildung 3 zeigt die Altersstruktur. In der Stichprobe waren 328 (20.0%) Patienten älter als 60 Jahre.

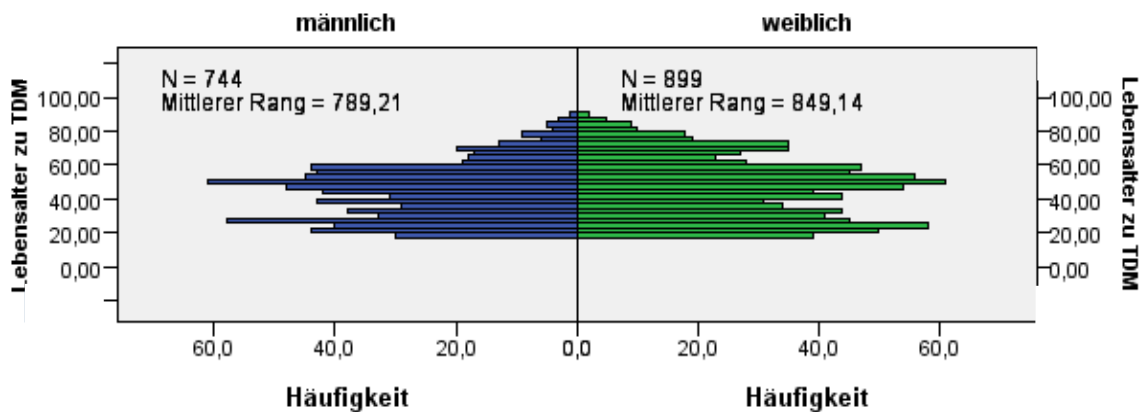


Abbildung 3. Altersverteilung bezüglich des Geschlechts der Patienten zum Befundungszeitpunkt

Innerhalb der Stichprobe (n=1643) wurde aus dem bei der Befundung erhobenen Gewicht (n=1630 gültige Fälle, $M=79.5 \pm 19.7$, min 41.3 max 181.5, $Md = 77.0$ kg) und der Körpergröße (n=1571 gültige Fälle, $M=170.2 \pm 9.4$, min 140.0 max 204.0, $Md = 170.0$ cm) der Patienten der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 berechnet. Dies war in 1568 (95,4%) der Fälle aufgrund der protokollierten Daten möglich. Die Tabelle 8 und Abbildung 4 zeigen die Verteilung des BMI in der Stichprobe.

Tabelle 8 Kennwerte des BMI bezüglich des Geschlechts der Patienten

Geschlecht	n	M	SD	min	max	Md
männlich	708	27.48	5.49	14.63	60.43	26.76
weiblich	860	27.19	6.66	16.29	64.47	25.79
Gesamt	1568	27.32	6.16	14.63	64.47	26.27

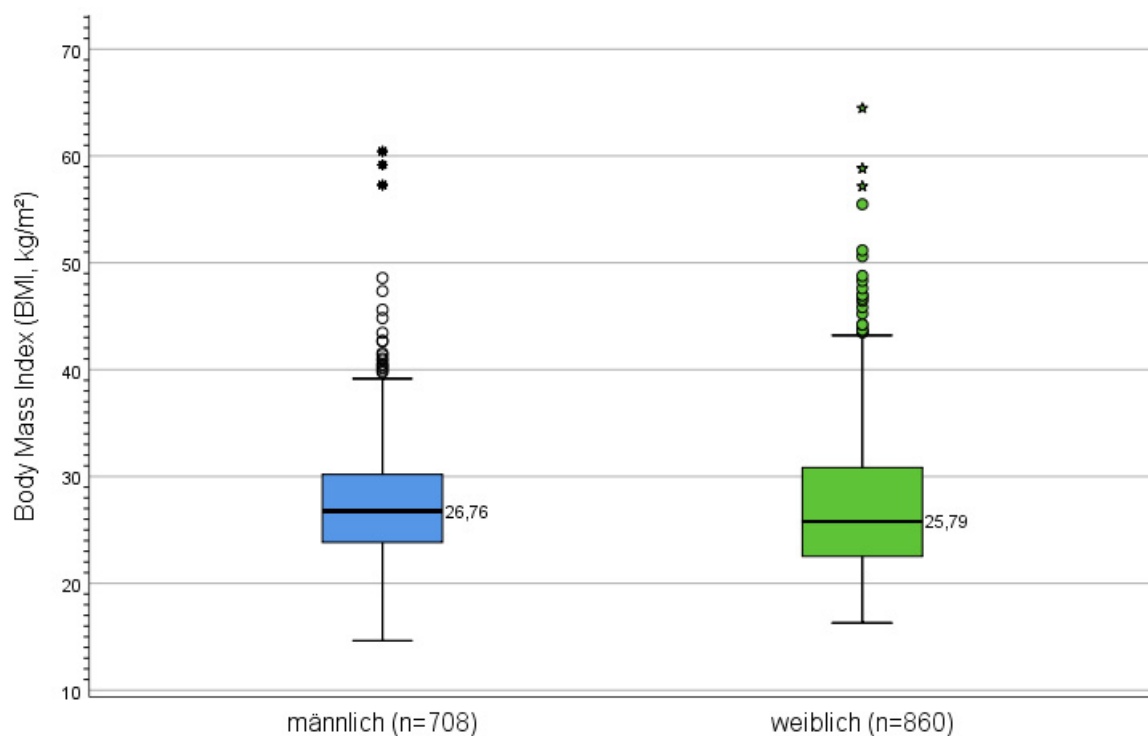


Abbildung 4. Verteilung des BMI bezüglich des Geschlechts der Patienten (n=1568 gültige Fälle)

Der BMI der Patienten wurde gemäß der WHO-Richtlinien in 4 Kategorien eingeteilt. Die Tabelle 9 zeigt die BMI-Verteilung in Abhängigkeit des Geschlechts der Patienten.

Tabelle 9 Häufigkeiten und Anteilwerte (Zeilenprozente) zur Verteilung der BMI-Kategorien gemäß WHO-Klassifikation bezüglich des Geschlechts der Patienten

Geschlecht	BMI-Kategorie (WHO)				Gesamt
	<18.5 untergewichtig	18.5-24.99 normal	25-29.99 übergewichtig	30+ Adipositas	
männlich	18 (2,5%)	224 (31,6%)	278 (39,3%)	188 (26,6%)	708 (100,0%)
weiblich	29 (3,4%)	348 (40,5%)	246 (28,6%)	237 (27,6%)	860 (100,0%)
Gesamt	47 (3,0%)	572 (36,5%)	524 (33,4%)	425 (27,1%)	1568 (100,0%)

Die entsprechende Prüfgröße fiel mit $\chi^2(3) = 22.536, p < .001$ signifikant aus, womit ein Verteilungsunterschied der BMI-Kategorien bezüglich des Geschlechts der Patienten vorlag. Unter der Berücksichtigung der standardisierten Residuen war zu beobachten, dass Männer (+2.7) im Vergleich zu Frauen häufiger übergewichtig waren, während Frauen (+1.9) öfter im Bereich eines normalen BMI lagen.

3.2 Analyseergebnisse

Die Ausprägungen und Kennwerte der studienrelevanten Parameter sind in einer Gegenüberstellung der beiden Alterskategorien < 60. LJ. vs. ≥ 60. LJ. zusammenfassend in Tabelle 10 angeführt.

Tabelle 10 Kennwerte der studienrelevanten Parameter bezüglich der beiden Alterskategorien

Parameter	<60. LJ.						≥60.+ LJ.					
	n	M	SD	min	max	Md	n	M	SD	min	max	Md
Kreatinin	1304	.87	.27	.40	7.70	.85	327	.94	.32	.40	2.70	.90
Kalium	1308	4.38	.35	2.9	6.4	4.4	327	4.33	.39	3.0	5.5	4.3
Natrium	1308	140.06	2.29	126	147	140.0	327	139.93	3.05	128	146	140.0
HF (1/m)	1114	77.04	13.95	45	122	76.0	294	74.12	12.49	49	131	73.0
QTcB	1113	423.22	22.12	338.87	552.98	423.68	293	428.28	25.04	344.92	527.10	427.87
QTcF	1113	406.88	18.05	331.07	529.2	406.0	293	414.43	23.21	337.80	513.73	414.96
ConcCitalo	73	93.16	161.06	9.0	1231.0	54.0	17	77.00	35.10	21.0	143.0	78.0
ConcEs-Cit	365	33.93	39.17	3.0	586.0	24.0	98	43.93	47.33	1.0	317.0	33.0
ConcDulox	64	57.64	44.29	13.0	205.0	42.5	15	65.87	29.73	11.0	116.0	57.0
ConcSer	152	39.23	35.96	5.0	247.0	27.0	31	50.42	36.28	13.0	145.0	37.0
ConcVen	579	136.60	167.10	7.0	1768.0	81.0	161	149.00	157.06	12.0	954.0	110.0

Die Tabelle 11 zeigt die Ausprägungen und Kennwerte in der Gesamtstichprobe anhand der jeweils gültigen Fälle sowie die Prüfgrößen für den Vergleich der beiden Alterskategorien mittels U-Test nach Mann & Whitney. Zudem ist der standardisierte Effekt r zur Beurteilung der praktischen Relevanz der Unterschiede zwischen den Alterskategorien angeführt.

Tabelle 11 Prüfgrößen für den Vergleich der beiden Altersgruppen in den studienrelevanten Parameter sowie Kennwerte der gesamten Stichprobe

Parameter	Prüfgröße		Signifikanz p	Effekt r	Gesamt (gültige Fälle)					
	U	z			n	M	SD	min	max	Md
Kreatinin [mg/dL]	190691.5	-2.958	.003**	.07	1631	.89	.28	.40	7.70	.86
Kalium [mmol/L]	197626.5	-2.129	.033*	.05	1635	4.37	.36	2.90	6.40	4.40
Natrium [mmol/L]	208636.0	-.690	.490	.02	1635	140.04	2.46	126	147	140.0
HF [1/m]	142886.5	-3.367	.001**	.09	1408	76.43	13.70	45	131	75.0
QTcB [ms]	141152.5	-3.542	<.001**	.09	1406	424.28	22.85	338.87	552.98	424.67
QTcF [ms]	126179.5	-5.963	<.001**	.16	1406	408.45	19.47	331.07	529.20	406.83
ConcCitalo [ng/mL]	491.5	-1.330	.183	.14	90	90.11	145.76	9.0	1231.0	57.0
ConcEs-Cit [ng/mL]	14379.0	-2.982	.003**	.14	463	36.04	41.18	1.0	586.0	25.0
ConcDulox [ng/mL]	351.5	-1.607	.108	.18	79	59.20	41.87	11.0	205.0	53.0
ConcSer [ng/mL]	1774.5	-2.164	.030*	.16	183	41.13	36.16	5.0	247.0	29.0
ConcVen [ng/mL]	41178.0	-2.264	.024*	.08	740	139.30	164.95	7.0	1768.0	87.0

** $p \leq .01$, * $p \leq .05$; standardisierter Effekt r : $\geq .10$ klein, $\geq .30$ mittel, $\geq .50$ groß

Die Ergebnisse zur Prüfung der Unterschiede zwischen den beiden Alterskategorien zeigten signifikante Ergebnisse ($p < .05$), wobei für die Altersgruppe ≥ 60 . LJ. i.A. jeweils höhere Werte beobachtet werden konnten. Ausnahme hierbei waren Natrium sowie die Konzentrationen von Citalopram und Duloxetin mit einem vergleichbaren Niveau. Die standardisierten Effekte wiesen dabei auf kleine Unterschiede hin.

Die Abbildung 5 bis Abbildung 10 zeigen in einer graphischen Zusammenfassung mittels Histogrammen die Verteilung der studienrelevanten Parameter anhand der jeweils gültigen Fallprotokolle aus dem Gesamtstichprobenumfang mit $n = 1643$ mit den entsprechenden Kennwerten.

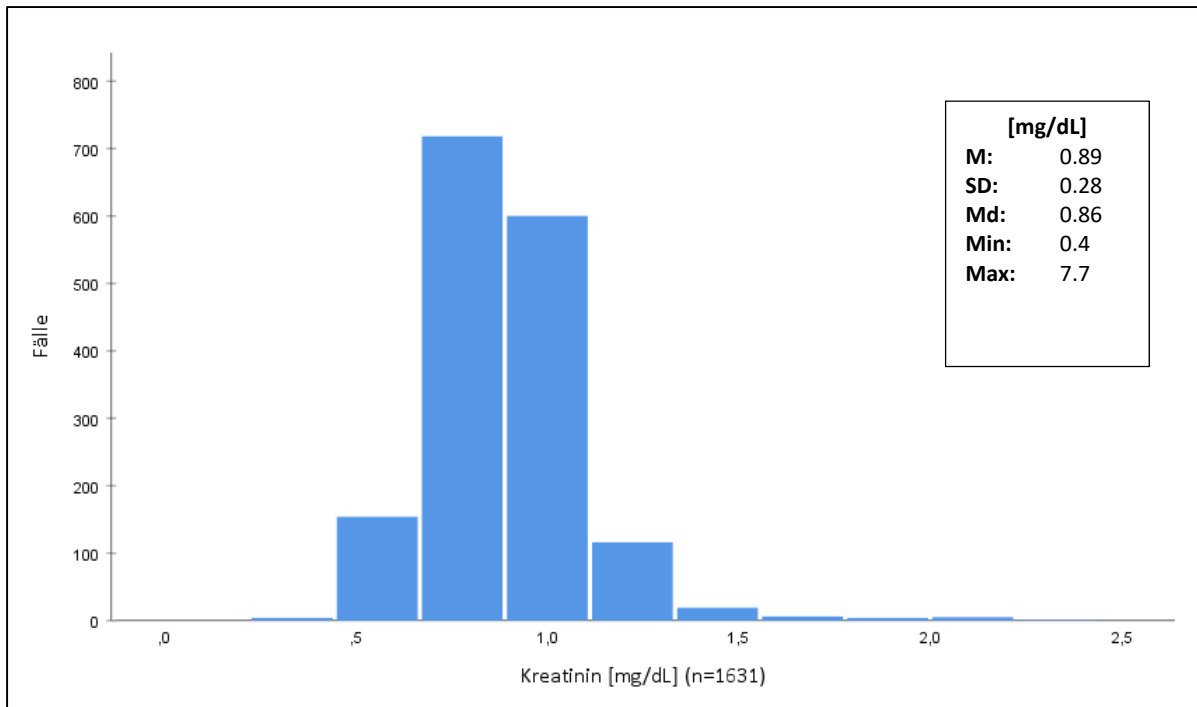


Abbildung 5. Kreatinin (n=1631; 99,3%)

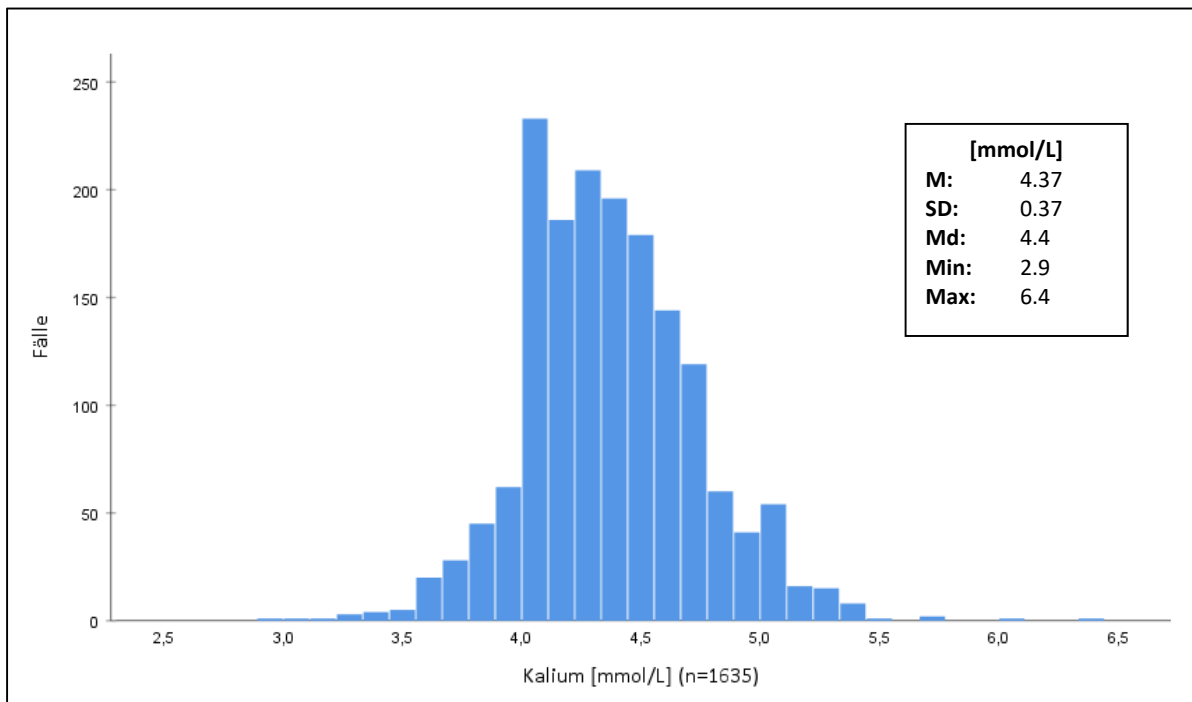


Abbildung 6. Kalium (n=1635; 99,5%)

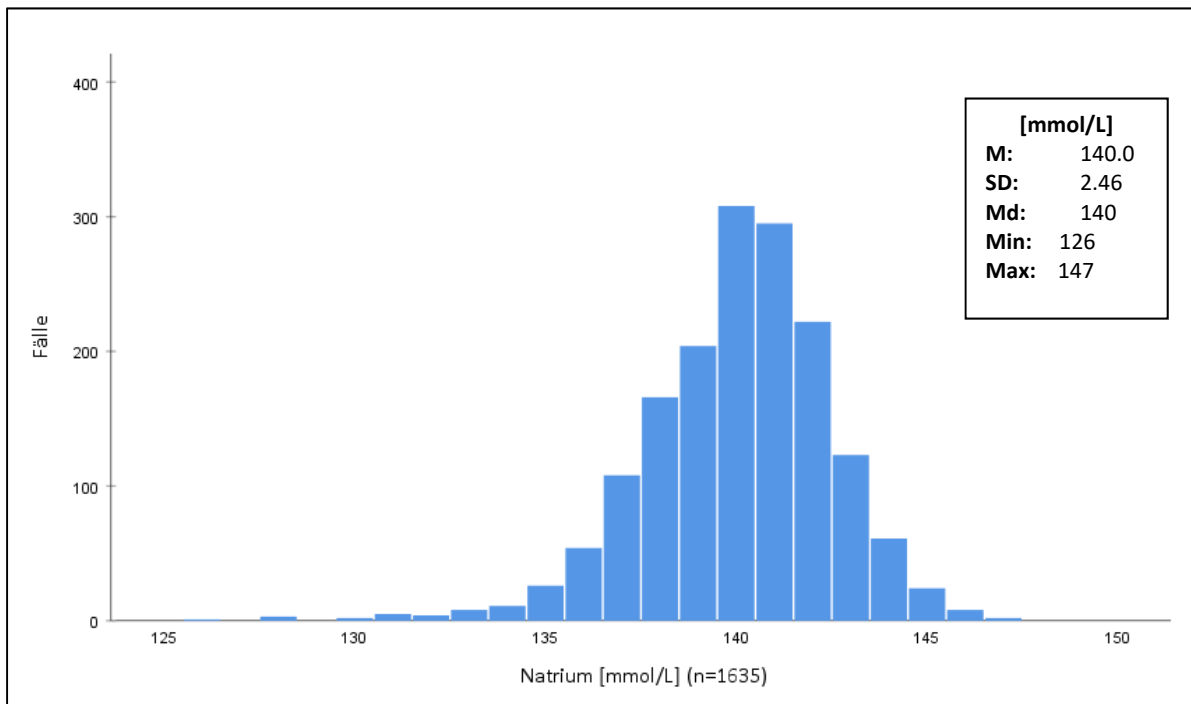


Abbildung 7. Natrium (n=1635; 99,5%)

Innerhalb der Stichprobe zeigten 34 (2,1%) Patienten mit Werten < 135 mmol/L eine Hyponatriämie.

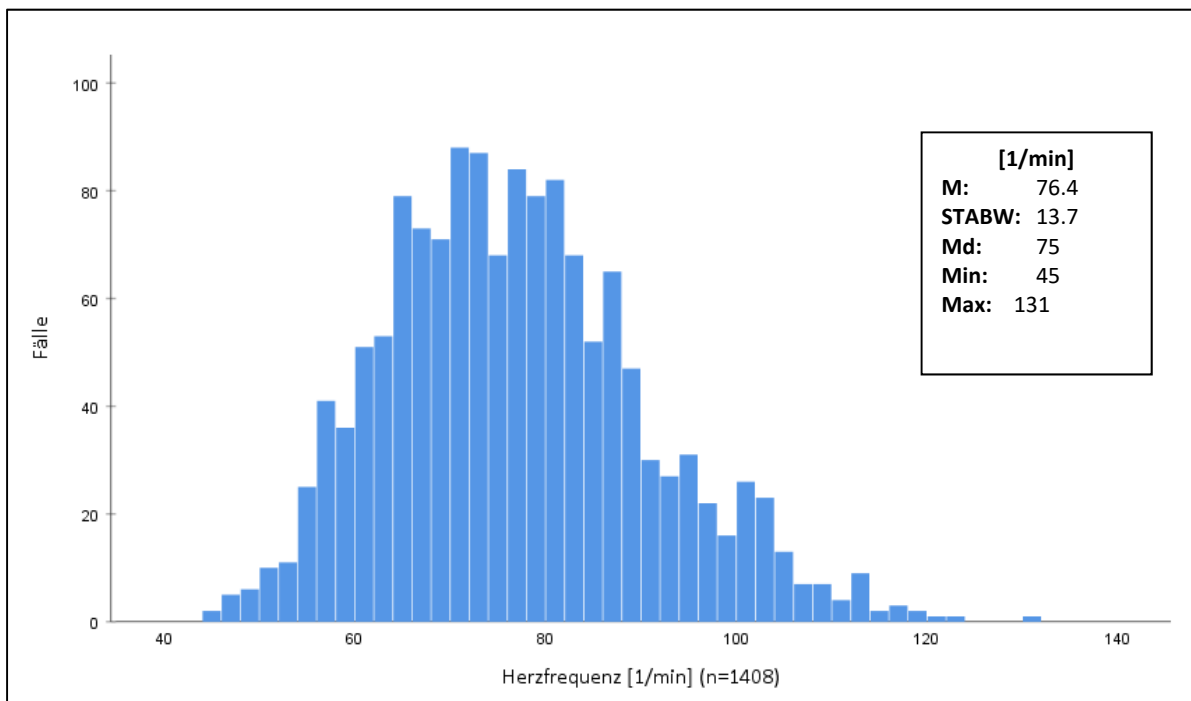


Abbildung 8. Herzfrequenz (n=1408; 85,7%)

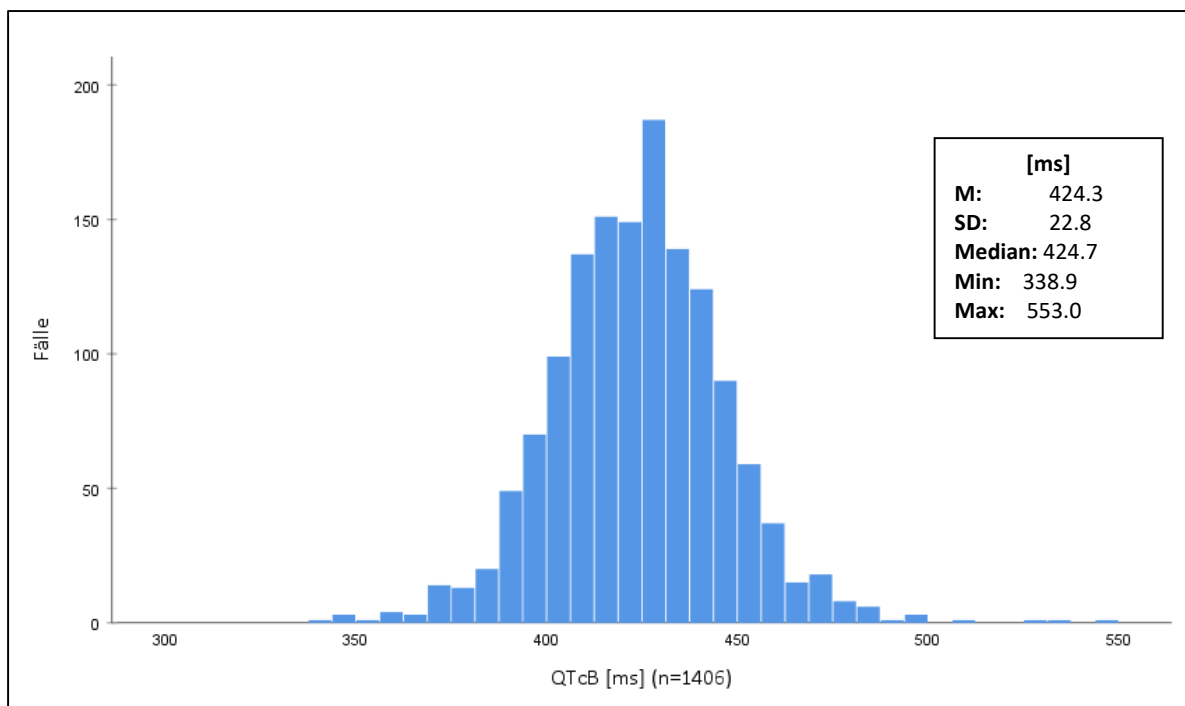


Abbildung 9. QTcB (n=1406; 85,6%)

In der Stichprobe lagen 69 (10,7%) der männlichen Patienten oberhalb des Normbereichs der QTcB-Zeit > 450 ms und 32 (4,2%) der weiblichen Patientinnen > 460 ms.

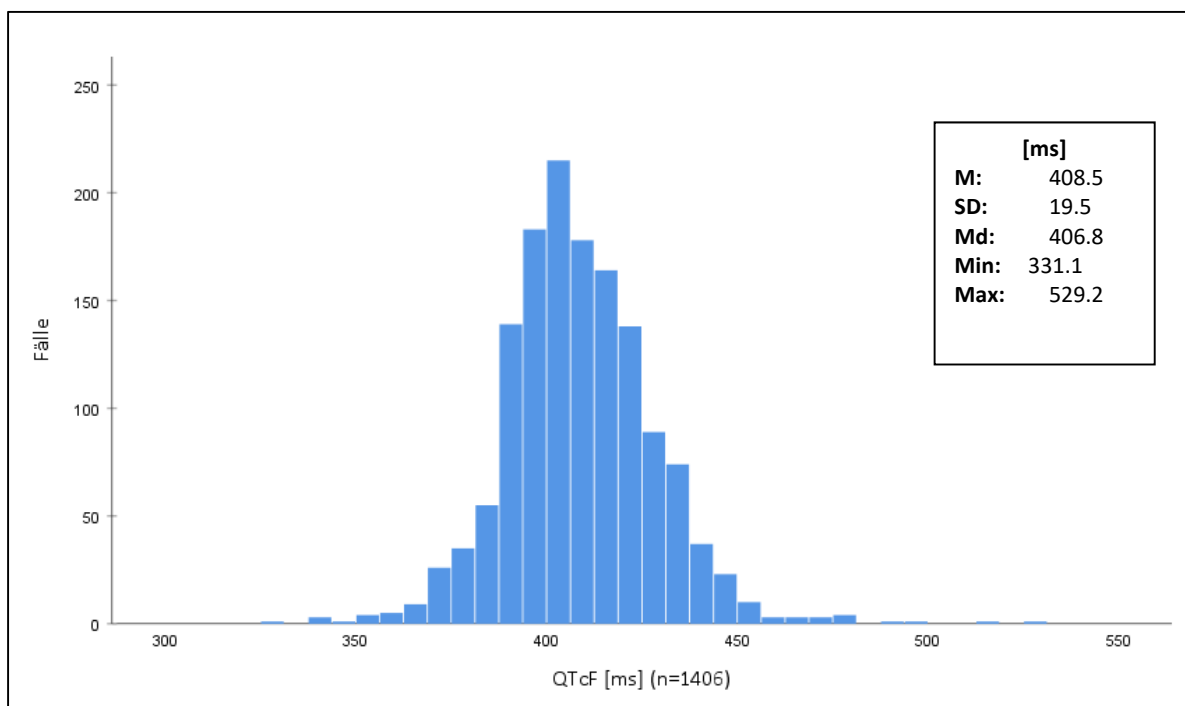


Abbildung 10. QTcF (n=1406; 85,6%)

In der Stichprobe lagen 16 (2.5%) der männlichen Patienten oberhalb des Normbereichs der QTcF-Zeit > 450 ms und 4 (0.5%) der weiblichen Patientinnen > 460 ms.

Die Darstellung der Messwerteverteilungen bezüglich der Konzentrationen der Medikamente Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin und Venlafaxin erfolgt anhand von Boxplots in den Abbildung 11 bis Abbildung 15, wobei Messwerteausreißer und Extremwerte speziell gekennzeichnet sind.

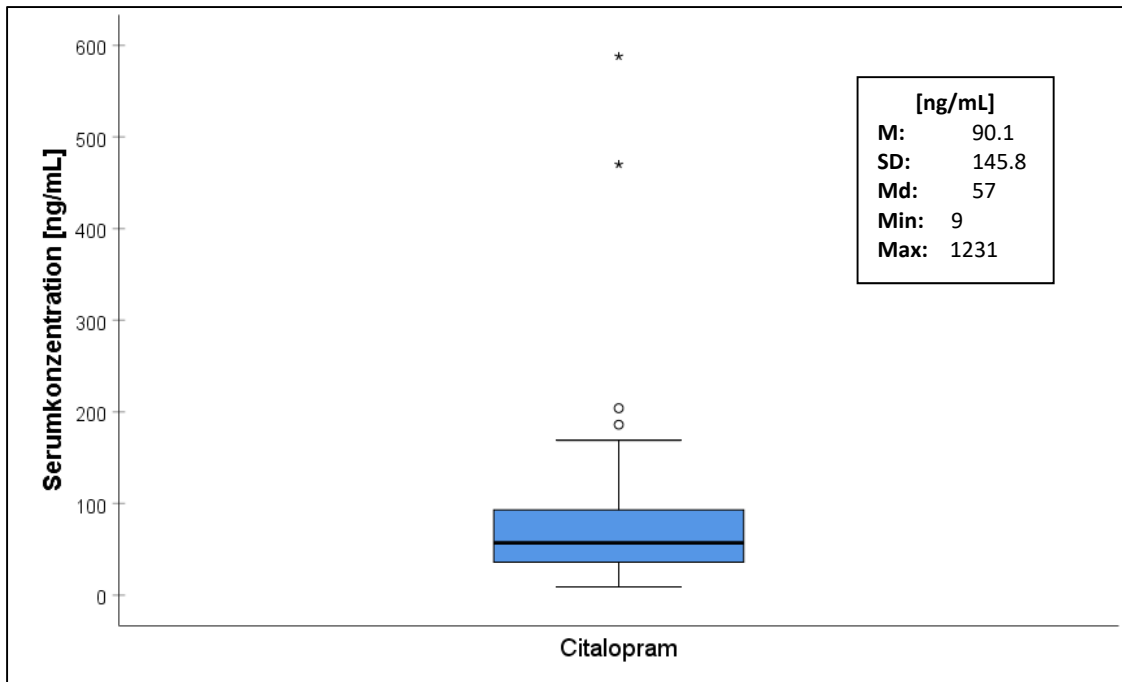


Abbildung 11. Verteilung von Citalopram (n=90)

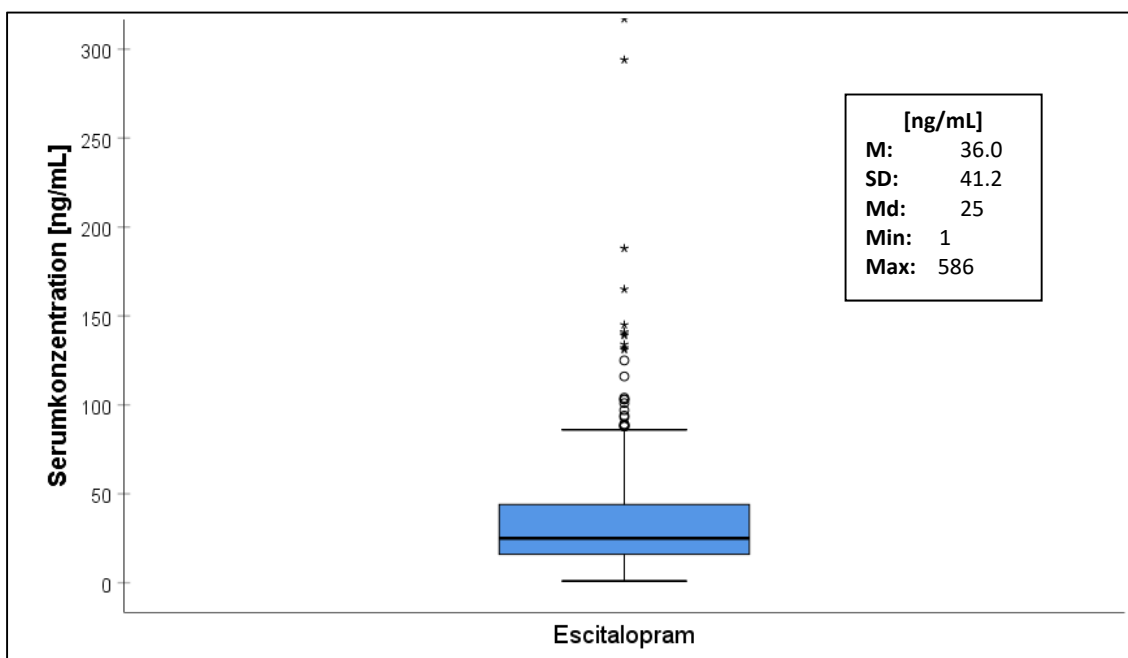


Abbildung 12. Verteilung von Escitalopram (n=463)

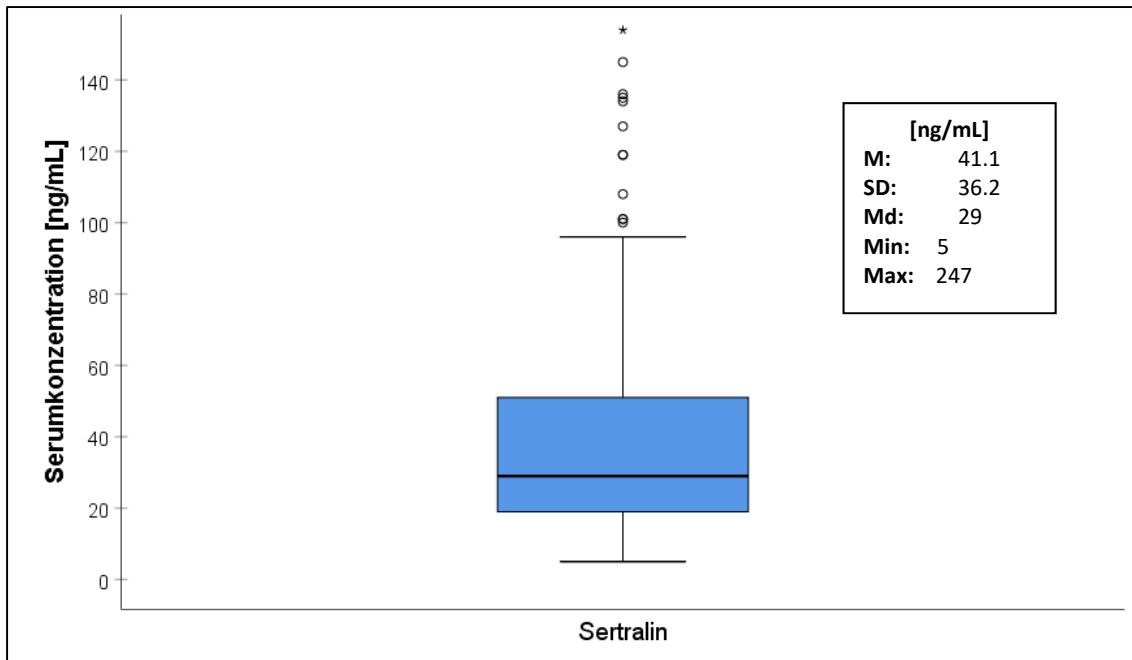


Abbildung 13. Verteilung von Sertralin (n=183)

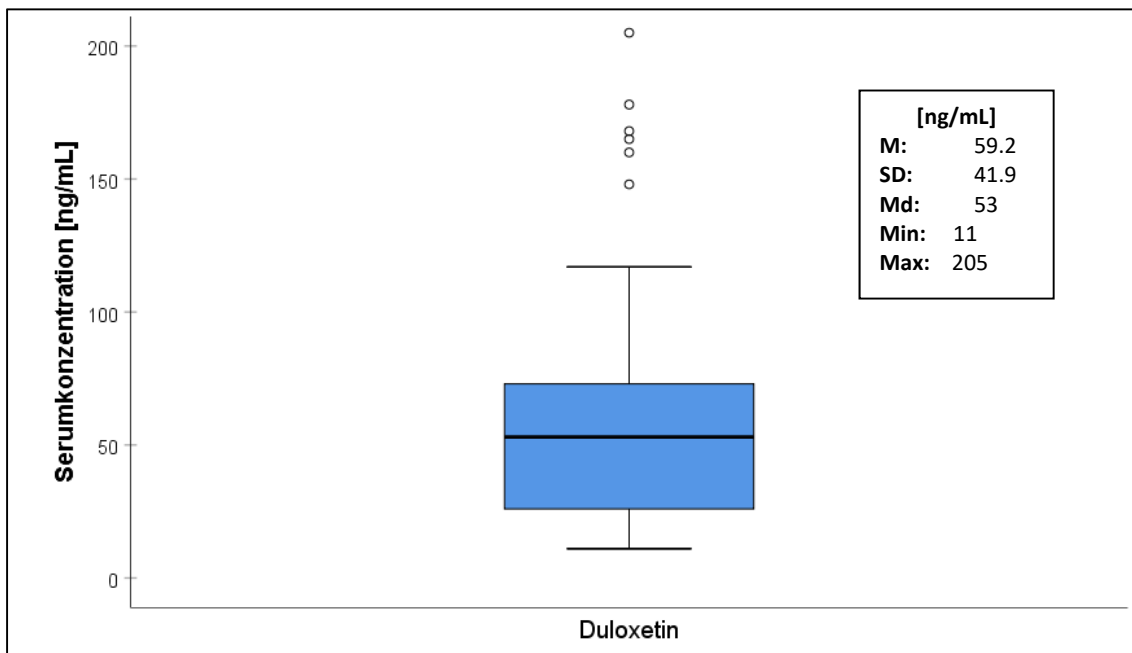


Abbildung 14. Verteilung von Duloxetin (n=79)

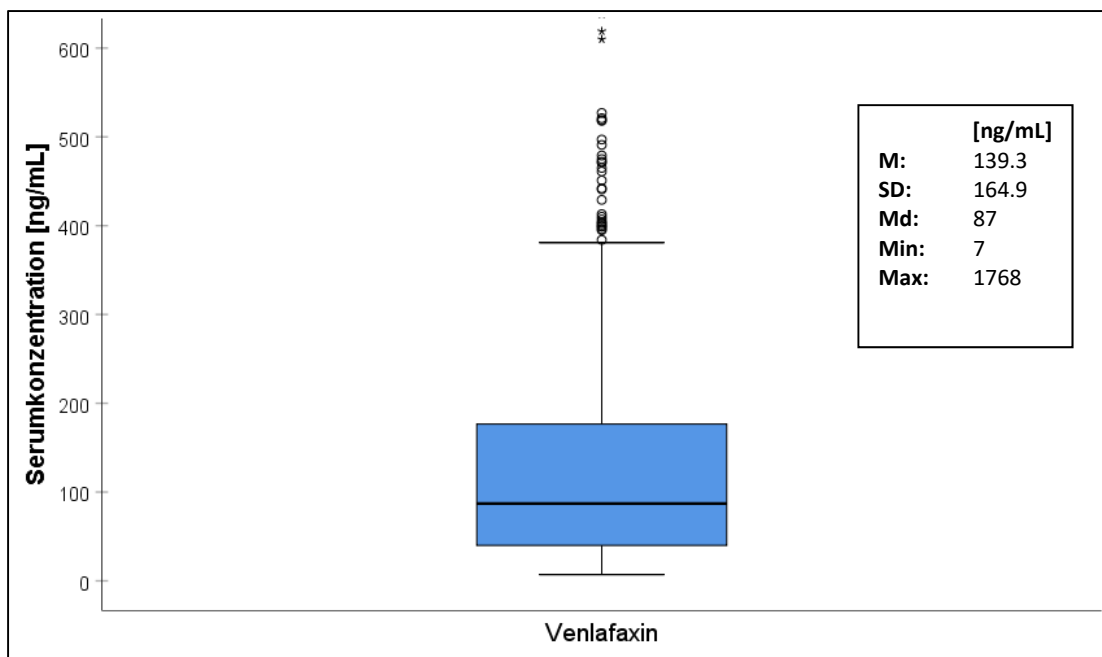


Abbildung 15. Verteilung von Venlafaxin (n=740)

3.3 Formulierung des Regressionsmodells

Zur Untersuchung des Effekts von Medikamentenkonzentrationen der Antidepressiva Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Duloxetin und Venlafaxin auf die vier Kriterien Natriumspiegel, QTcB-Zeit, QTcF-Zeit und Herzfrequenz wurden entsprechende multiple lineare Regressionen berechnet. Zudem waren bei diesen Modellprüfungen Ko-Medikationen (z.B. Diuretika, Trizyklika, Neuroleptika) und individuelle Eigenschaften bzw. Kovariaten (Alter, Geschlecht, BMI, Kreatinin) zu berücksichtigen. Die Analysen wurden demnach als hierarchische, blockweise Regressionen mit der Einschlußmethode, welche alle Variablen je Block simultan prüft, durchgeführt. Die vier Modellprüfungen wurden jeweils mit denselben Prädiktoren ausgeführt. Die Normalverteilungen der standardisierten Residuen als wichtigste Prüfvoraussetzung konnte für die Modelle angenommen werden. Ebenso war aufgrund der unauffälligen Durbin-Watson-Statistiken (≈ 2) keine Autokorrelation der standardisierten Residuen zu beobachten. Die Tabelle 12 zeigt in einer Zusammenfassung die Gewichtungen (standardisierte β -Koeffizienten und deren Signifikanzbeurteilung) der Prädiktoren für die vier Kriterien sowie den erklärten Varianzanteil je Block und insgesamt.

Tabelle 12 Koeffizienten der Prädiktoren in den Modellen für die Vorhersage der Kriterien Natrium, QTcB, QTcF und Herzfrequenz

Prädiktor	Kriterium			
	Natrium	QTcB	QTcF	Herzfrequenz
Block 1, Kovariaten				
Alter (J., metrisch)	.055(.054°)	.090 (.001**)	.156 (<.001**)	-.090 (.001**)
Geschlecht (0=m., 1=w.)	-.071 (.005**)	.047 (.066°)	.038 (.132)	.022 (.379)
BMI (kg/(cm/100) ²)	-.007 (.791)	.062 (.014*)	.034 (.171)	.058 (.018*)
Kreatinin (mg/dl)	.032 (.221)	-.018 (.490)	.026 (.321)	-.074 (.004**)
Kalium (mmol/L)	-.025 (.323)	-.086 (.001**)	-.081 (.001**)	-.028 (.244)
Änderung R ²	0,7%	2,1%	3,9%	2,6%
Block 2, Medikamentenkonzentrationen				
Citalopram	.006 (.797)	.056 (.021*)	.052 (.031*)	.014 (.564)
Escitalopram	.016 (.508)	-.012 (.626)	.009 (.705)	-.039 (.104)
Sertralin	.039 (.109)	-.051 (.034*)	-.037 (.128)	-.034 (.153)
Duloxetin	-.001 (.983)	-.010 (.681)	-.016 (.510)	.005 (.833)
Venlafaxin	.049 (.047*)	-.051 (.036*)	-.067 (.006**)	.018 (.447)
Änderung R ²	0,4%	0,7%	0,9%	0,4%
Block 3, Ko-Medikationen				
Thiazide	-.467 (.007**)	-.200 (.245)	-.192 (.263)	-.036 (.830)
Kalium-sparende Diuretika	-.065 (.019*)	-.015 (.589)	-.042 (.122)	.042 (.118)
ACE-Hemmer	-.083 (.003**)	-.025 (.375)	-.016 (.575)	-.018 (.503)
AT ₁ -Antagonisten	-.016 (.568)	-.057 (.036*)	-.028 (.303)	-.044 (.095°)
Schleifendiuretika	-.273 (.030*)	-.068 (.585)	-.065 (.602)	.010 (.935)
Gesamtzahl Diuretika	.513 (.018*)	.233 (.275)	.258 (.226)	-.025 (.905)
Gesamtzahl hyponatriäm. Med.	-.030 (.293)	.009 (.759)	.011 (.695)	-.007 (.795)
TZA	-.041 (.147)	.113 (<.001**)	.004 (.879)	.202 (<.001**)
Neuroleptika	-.014 (.573)	.016 (.509)	-.055 (.027*)	.110 (<.001**)
Antibiotika	.017 (.499)	-.022 (.365)	-.030 (.227)	.012 (.602)
Änderung R ²	2,0%	2,2%	1,2%	6,4%
R ² (R ² _{korr.})	3,0 (1,8) %	5,0 (3,9) %	6,0 (4,8) %	9,5 (8,3) %
f ² (stand. Effekt)	.03	.05	.06	.10
F (df ₁ , df ₂)	2.535 (20, 1622)	4.304 (20, 1622)	5.135 (20, 1622)	8.476 (20, 1622)
Durbin Watson	1.98	1.96	1.93	1.93

**p≤.01, *p≤.05, °p≤.10 (Tendenz)

Die erklärten Varianzanteile der vier Modellprüfungen lagen insgesamt zwischen 3,0% (Natrium) und 9,5% (Herzfrequenz).

3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für die Kriterien

Für das Kriterium Natriumgehalt im Blut zeigte sich unter Berücksichtigung der Kovariaten und Ko-Medikationen, dass für eine steigende Serumkonzentration von Venlafaxin ($\beta = .049$) ein etwas höherer Natriumspiegel mit einem sehr schwachen Effekt zu erwarten ist, während für die übrigen Medikamente keine signifikanten Erklärungswerte für den Natriumgehalt im Blut beobachtet werden konnten. Insgesamt erbrachten die Medikamente in Block 2 nur 0,4% Zunahme der erklärten Varianz am Kriterium; die entsprechende Hypothese konnte für Venlafaxin übernommen werden.

Für das Kriterium QTcB-Zeit zeigte sich wiederum, dass für eine steigende Serumkonzentration von Citalopram ($\beta = .056$) eine etwas längere QTcB-Zeit mit einem sehr schwachen Effekt zu erwarten ist, während für eine zunehmende Konzentration von Sertralin ($\beta = .051$) und Venlafaxin ($\beta = .051$) eine signifikante Abnahme mit sehr schwachem Effekt auf die QTcB-Zeit festgestellt werden konnte. Insgesamt erbrachten die Medikamente in Block 2 nur 0,7% Zunahme der erklärten Varianz am Kriterium; die entsprechende Hypothese war für diese Prädiktoren zu übernehmen.

Für das Kriterium QTcF-Zeit zeigte sich, dass für eine steigende Serumkonzentration von Citalopram ($\beta = .052$) eine etwas längere QTcF-Zeit mit einem sehr schwachen Effekt zu erwarten ist, während für eine zunehmende Konzentration von Venlafaxin ($\beta = .067$) eine signifikante Abnahme mit sehr kleinem Effekt auf die QTcF-Zeit zu beobachten war. Insgesamt erbrachten die Medikamente in Block 2 nur 0,9% Zunahme der erklärten Varianz am Kriterium; die entsprechend formulierte Hypothese für das Kriterium QTcF-Zeit war für diese Prädiktoren zu übernehmen.

Für das Kriterium Herzfrequenz wurden erwartungsgemäß jeweils nicht signifikante Einflüsse der Medikationen in Block 2 beobachtet. Insgesamt erbrachten die Medikamente in Block 2 nur 0,4% Zunahme der erklärten Varianz am Kriterium Herzfrequenz; die entsprechende Hypothese war zurückzuweisen.

Die regressionsanalytischen Prüfungen zeigten demnach deutlich, dass die Medikamentenkonzentrationen nur einen geringen Einfluss auf den Natriumspiegel, die QTc-Zeiten und insbesondere auf die Herzfrequenz nahmen.

3.3.2 Zusammenfassung zu den Einflüssen der Prädiktoren

Für Indikatoren in Block 1, wie zum Beispiel Lebensalter und Geschlecht, konnte gegenüber jenen in Block 2 ein vergleichsweise höherer Einfluss festgestellt werden. Für zunehmendes Alter zeigte sich beispielsweise ein kleiner, steigender Effekt ($\beta = .090$) auf die QTcB-Zeit und ebenso auf die QTcF-Zeit ($\beta = .156$), während ein zunehmendes Alter mit einer geringeren Herzfrequenz ($\beta = .090$) assoziiert erscheint. Für das Geschlecht konnte eine Reduktion mit einem schwachen Effekt ($\beta = .071$) auf den Natriumgehalt im Blut bei weiblichen Patientinnen belegt werden. Der Beitrag der Kovariaten und Indikatoren in Block 1 bewegte sich zwischen 0,7% und 3,9%.

Für den Einfluss der Ko-Medikationen, die in Block 3 berücksichtigt wurden, konnte auf die Natriumkonzentration ein negativer Einfluss ($\beta = .467$) von Thiaziden mit einem mittelhohen Effekt und ebenso ein kleiner Effekt ($\beta = .273$) von Schleifendiuretika festgestellt werden. Zudem lagen sehr kleine negative, signifikante Einflüsse ($\beta = .065$) von Kalium-sparenden Diuretika sowie von ACE-Hemmern ($\beta = .083$) vor.

Für die QTcB-Zeit zeigten die TZA einen kleinen positiven, signifikanten Effekt ($\beta = .113$) an, während für Neuroleptika und Antibiotika kein signifikanter Erklärungswert beobachtet werden konnte. Für die QTcF-Zeit erreichten die TZA einen nicht signifikanten Erklärungswert, hingegen konnte für Neuroleptika ein sehr kleiner negativer, signifikanter Einfluss ($\beta = .055$) ermittelt werden. Für die Herzfrequenz zeigte sich ein signifikant positiver Einfluss ($\beta = .202$) der TZA und ebenso für Neuroleptika ($\beta = .110$) mit einem jeweils kleinen Effekt.

Der Beitrag der Ko-Medikationen und Indikatoren in Block 3 auf die Kriterien erreichte Anteilswerte an der erklärten Varianz zwischen 1,2% und 6,4% und war somit höher als der Einfluss der Prädiktoren und Kovariaten in Block 1 sowie der Medikamentenkonzentrationen in Block 2.

4 Diskussion

Gemäß der Forschungsfrage wurde im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie zu serumspiegelabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Therapie mit Medikamenten der SSRI- und SNRI- Gruppe bei Patienten der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychosomatik in Würzburg anhand von Modellprüfungen der Erklärungswert von Medikamentenkonzentrationen, Ko-Medikationen sowie relevanten Patienteneigenschaften untersucht. Hierzu konnte ein Stichprobenumfang von $n = 1643$ Patienten aus dem Beobachtungszeitraum der Jahre 2008 – 2015 herangezogen werden. Die Datenprotokolle wurden in einer entsprechenden SPSS-Matrix zusammengeführt und hypothesenprüfend analysiert. Als Kriterium für die Auswirkung auf den Elektrolythaushalt wurde der Natriumspiegel herangezogen, für die EKG-Veränderung waren dies die Kriterien QTc-Zeit und Herzfrequenz.

4.1 Einfluss von SSRI und SNRI auf den Natriumspiegel

Bei der Untersuchung der Fragestellung, ob eine Therapie mit SSRI bzw. SNRI häufiger mit dem Auftreten einer Hyponatriämie einhergeht, konnten keine auffälligen Einflüsse beobachtet werden. Demnach wurde in dieser Studie weder für die Konzentration von Sertralin, Citalopram, Escitalopram noch für jene von Venlafaxin oder Duloxetin ein relevanter Zusammenhang mit einem verringerten Natriumspiegel im Blut beobachtet. Dies könnte zum einen daran liegen, dass in der vorliegenden Studie erstmals direkt der Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration des jeweiligen Antidepressivums und des Serumnatriumgehaltes untersucht wurde. In vielen bisher zu dieser Fragestellung publizierten Studien, wurde lediglich die Einnahme von SSRI bzw. SNRI erhoben. Zudem wurde in dieser Studie eine relativ große Studienpopulation herangezogen, die hauptsächlich jüngere Patienten (< 60 Jahre) umfasste. Ein höheres Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie besteht jedoch in der älteren Bevölkerung (> 60 Jahre), was auch in dieser Studie gezeigt werden konnte. Ein weiteres Problem in den Untersuchungen stellt die Vielzahl an Komedikationen der Patienten dar. Dementsprechend ist es schwierig, einen reduzierten Serumnatriumgehalt explizit auf ein Antidepressivum zurückzuführen, wenn zeitgleich Medikamente – beispielsweise Diuretika oder andere Psychopharmaka – eingenommen wurden.

4.1.1 Zusammenhang von Antidepressiva mit reduziertem Natriumspiegel – Ergebnisse bisheriger Studien

Es liegen zahlreiche Studien vor, die zu diesem Thema publiziert wurden. Einige davon gelangten zu dem Ergebnis, dass die neueren Antidepressiva der Klasse SSRI und SNRI durchaus mit einem erhöhten Risiko einer Hyponatriämie assoziiert sind.

Eine im Jahr 2016 publizierte Kohortenstudie aus Kanada untersuchte, ob das Auftreten einer Hyponatriämie, speziell in den ersten 30 Tagen nach Beginn der Therapie mit einem Antidepressivum der zweiten Generation (Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin, Sertralin), höher war im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerungspopulation. Es wurden ältere Patienten mit einer affektiven oder Angststörung ausgewählt, denen ein Antidepressivum neu verschrieben wurde. Diese wurden mit einer Gruppe aus in Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und Komedikationen homogenen Patienten, die kein Antidepressivum einnahmen, verglichen. In den Auswertungen wurde die Dosis des jeweiligen Medikaments, das Bestehen einer chronischen Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz und die Einnahme eines Diuretikums berücksichtigt. Man kam zu dem Ergebnis, dass das relative Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie innerhalb der ersten 30 Behandlungstage ungefähr fünffach erhöht war im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das absolute Risiko hingegen war gering (< 2%). Duloxetin, Escitalopram und Paroxetin waren insgesamt mit einem etwas höheren Risiko einer Hyponatriämie assoziiert, als die anderen Medikamente. Das geringste Risiko wurde für Mirtazapin gezeigt. Ein Vorteil dieser Studie war die große Studienpopulation, insgesamt wurden etwa 300.000 Patienten, die eines der neueren Antidepressiva eingenommen hatten, eingeschlossen. Als Nachteil kann allerdings gesehen werden, dass die Auswirkungen einer längerfristigen Einnahme eines Antidepressivums der zweiten Generation auf den Natriumspiegel nicht untersucht wurden (108).

Tatsache ist, dass es deutlich mehr Berichte über das Auftreten einer Hyponatriämie unter SSRI-Therapie gibt als unter Therapie mit anderen Antidepressiva (67). Ein erst kürzlich erschienenen Review kam zu dem Schluss, dass SSRI und Venlafaxin im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin mit einem höheren Risiko einer klinisch relevanten Hyponatriämie einhergehen. Für etliche Antidepressiva waren die Daten jedoch nicht ausreichend, um das Risiko eines reduzierten Natriumspiegels zu untersuchen (67).

In einer breit angelegten retrospektiven Studie, die ca. 10% der dänischen Bevölkerung erfasste, wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Antidepressiva und dem Auftreten einer Hyponatriämie untersucht (65). Dabei zeigte sich, dass alle eingeschlossenen Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Nortriptylin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin und Mianserin) außer Mianserin signifikant mit einer Natriumkonzentrations-Reduktion im Blut assoziiert waren. Die stärkste Assoziation zwischen einer Hyponatriämie und Antidepressiva wurde bei den SSRI gefunden. Dagegen war dieser Zusammenhang bei den SNRI geringer und am schwächsten bei den noradrenergen- und spezifisch serotonergen Antidepressiva (NaSSAs). Das Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie war in den ersten 14 Tagen nach Behandlungsbeginn am höchsten (65).

Eine Fall-Kontroll-Studie aus Schweden untersuchte die Auswirkungen von SSRI, Venlafaxin, Mirtazapin und TZA auf den Natriumspiegel. Allerdings wurden hier Patienten mit der Diagnose Hyponatriämie, die deswegen stationär im Krankenhaus waren, ausgewählt und es wurde retrospektiv analysiert, ob bei diesen eine Therapie mit Antidepressiva bestand. Diese Patienten wurden weiter in zwei Gruppen unterteilt, bei der einen Gruppe wurde die Therapie neu begonnen, bei der anderen Gruppe erfolgte die Einnahme schon länger. Dabei konnte ein starker Zusammenhang zwischen einer neu begonnenen Therapie mit SSRI und Venlafaxin und einer behandlungsbedürftigen Hyponatriämie gezeigt werden. Hingegen war eine schon länger andauernde Therapie mit diesen Medikamenten nicht mit einem erhöhten Risiko eines reduzierten Natriumspiegels assoziiert.

Ein Vorteil der Studie war, dass in etwa 39.000 Patienten mit Hyponatriämie in der schwedischen Bevölkerung erfasst wurden, wobei auch bei diesen Komedikationen und Begleiterkrankungen berücksichtigt wurden. Hinzu kam, dass für jeden Index-Patienten drei Kontrollen ausgewählt wurden, die sich in Geschlecht, Alter, Diagnosen ähnlich waren und die jeweils dieselben Medikamente bekommen hatten, allerdings durfte bei diesen keine Hyponatriämie bekannt sein. Die Ergebnisse dieser Studie sollten dazu anhalten, eine Therapie mit SSRI und Venlafaxin bei Patienten mit klinisch relevanter Hyponatriämie sorgfältig abzuwägen und eventuell andere Antidepressiva in Betracht zu ziehen. Mirtazapin und TZA sind mögliche Alternativen (109).

4.1.2 Alter als Risikofaktor einer Hyponatriämie

Auffallend ist, dass in der Literatur vergleichsweise häufig von älteren Patienten und dem Auftreten einer Hyponatriämie unter SSRI- bzw. SNRI-Therapie berichtet wird. Es gibt beispielsweise einen Artikel, der den Fall von einem 87-jährigen Mann mit Depression beschreibt, der kurz nach Beginn einer Citalopram-Therapie einen verringerten Natriumspiegel zeigte. Nachdem andere Ursachen ausgeschlossen wurden, konnte das Syndrom einer inadäquaten ADH-Sekretion gestellt werden. Nachdem Citalopram abgesetzt wurde, stieg die Natriumkonzentration wieder auf Normalwerte. Die Therapie wurde anschließend auf Venlafaxin umgestellt. Drei Wochen später trat erneut eine Hyponatriämie, die mit einem SIADH assoziiert war, auf. Nach Absetzen von Venlafaxin besserten sich die Natriumwerte innerhalb von zwei Wochen (68).

Das Alter scheint einen Risikofaktor für das Auftreten einer Hyponatriämie darzustellen. Der Vergleich der Patienten aufgrund ihres Alters (≤ 60 vs. > 60 Jahre) anhand der vorliegenden Daten bezüglich einer aufgetretenen Hyponatriämie ergab einen Natriumspiegel < 135 mmol/L bei 8% der älteren und bei 2,5% der jüngeren Studienpopulation. Dies ist vermutlich auf die physiologischen Veränderungen, die mit steigendem Lebensalter auftreten, zurückzuführen. Im Alter erfolgt eine Reduktion des Gesamtkörperwassers, was mit einem niedrigeren Verteilungsvolumen hydrophiler Arzneien einhergeht. Gleichzeitig erhöht sich der Körperfettanteil und es besteht eine verlängerte Wirkdauer bei lipophilen Arzneimitteln (Fettdepotspeicherung). Hinzu kommt, dass sich ab dem 40. Lebensjahr die glomeruläre Filtrationsrate jährlich um ca. 1% verringert. Im Alter ist sie in der Regel um 50% reduziert, wodurch die renale Elimination sinkt (49). Zudem besteht eine verminderte Leberdurchblutung (- 40%) und -größe und damit eine geringere metabolische Kapazität. Durch geringere physiologische Kompensationsmöglichkeiten können außerdem verstärkte Auswirkungen unerwünschter Effekte beobachtet werden (49).

Ein Problem jedoch ist, dass ältere Patienten neben einer psychiatrischen Erkrankung oftmals auch andere körperliche Krankheiten aufweisen und nicht selten begleitend Medikamente einnehmen. Die genannten Faktoren an sich können das Auftreten einer Hyponatriämie unter SSRI- oder SNRI-Therapie begünstigen. Daher erscheint es gerade bei dieser Patientenpopulation schwierig, einen reduzierten Natriumgehalt im Blut auf ein spezifisches Antidepressivum zurückzuführen (110).

4.1.3 Mechanismen der Entstehung einer Hyponatriämie unter Einnahme von Antidepressiva

Über den Mechanismus, wie dieser Zusammenhang zwischen SSRI bzw. SNRI und einem verringerten Natriumspiegel zustande kommt, ist wenig bekannt. Eingangs wurde bereits erwähnt, dass die beobachteten Veränderungen im Elektrolythaushalt häufig mit einem SIADH einhergehen.

Das Vorhandensein einer hypotonischen Hyponatriämie schließt immer einen Überschuss an Wasser mit ein, sodass Hyponatriämie in erster Linie aus einem Ungleichgewicht im Wasserhaushalt resultiert (111). Dies ist meist auf eine gesteigerte ADH-Sekretion zurückzuführen, die als angemessene Antwort auf ein vermindertes effektives Plasmavolumen, beispielsweise im Rahmen einer Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz, auftritt. Andere Gründe für eine gesteigerte ADH-Produktion können Neoplasien oder auch das Syndrom der inadäquaten Antidiurese sein. Dieses ist entweder auf eine durch Medikamente erhöhte ADH-Produktion (SIADH) oder eine erhöhte renale Antwort auf ADH (nephrogenes Syndrom der Antidiurese) zurückzuführen (111).

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass sowohl Serotonin als auch Noradrenalin die Ausschüttung von ADH erhöhen können, indem sie serotonerge und α -adrenerge Rezeptoren stimulieren (109). Dies könnte das erhöhte Risiko einer Hyponatriämie unter Therapie mit SSRI und Venlafaxin erklären. Mirtazapin, das ebenfalls adrenerge und serotonerge Effekte besitzt, ist gleichzeitig ein Antagonist von postsynaptischen 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren, weshalb weniger häufig Hyponatriämien beobachtet werden.

In einer Querschnittstudie, die ältere Patienten mit Antidepressiva-Einnahme einschloss, wurde der Mechanismus über die Entstehung einer Hyponatriämie genauer untersucht. Bei Patienten, die einen Natriumspiegel < 135 mmol/L hatten, wurde anschließend die Konzentration des ADH bestimmt. Heraus kam, dass nur bei den wenigsten ADH nicht supprimiert war. Daraus wurde geschlossen, dass der Mechanismus über die Entstehung einer Hyponatriämie unter antidepressiver Therapie entweder in einer erhöhten ADH-Konzentration oder in einer gesteigerten renalen Antwort auf ADH begründet liegen muss (112).

Eine andere Hypothese zur Entstehung der Hyponatriämie ist, dass das zentrale serotonerge System den Natriumappetit über direkte Interaktion mit dem lateralen parabrachialen Nucleus im dorsolateralen Mittelhirn vermindert.

In weiterer Folge wurden Untersuchungen zum Einfluss einer durch Antidepressiva hervorgerufenen Hyponatriämie auf das Durstgefühl durchgeführt (113). Hierbei konnte eine Herabregulation des osmotischen Schwellenwerts für das Auftreten von Durst bei Patienten mit einem SIADH beobachtet werden. Interessant war, dass eine durch Thiazide induzierte Hyponatriämie, welche auch in Zusammenhang mit einem SIADH gebracht werden kann, mit einem erhöhten Durstgefühl einhergeht (113). Kombiniert mit der Annahme, dass das α_2 -adrenerge System mit Polydipsie verknüpft ist, würde dies erklären, warum Mianserin nicht mit einer Hyponatriämie assoziiert ist und Mirtazapin zu einem geringeren Ausmaß führt, als andere Antidepressiva (65).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die bedeutsamsten Parameter, welche eine Auswirkung auf den Wasser- und Elektrolythaushalt zeigen, in die Analysen miteinbezogen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass auch Einflussfaktoren existieren, die klinisch nur schwierig erfassbar sind. Hierzu zählen insbesondere Ess- und Trinkgewohnheiten der Patienten. Zudem konnte die Therapiedauer mit dem jeweiligen Antidepressivum als mögliche konfundierende Störvariable in die Analysen nicht miteinbezogen werden. Dieser Einflussfaktor konnte bereits in jenen Studien belegt werden, die ein abnehmendes Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie mit längerer Therapiedauer – auch bei der älteren Patientenpopulation – untersucht haben (108, 109).

Ein Vorteil war, dass für die Analysen der gegenständlichen Studie eine relativ große Fallzahl zur Verfügung stand, die auch zahlreiche jüngere Patienten umfasste. Gerade für diese Patientenpopulation finden sich in der Literatur bis dato nur wenige Publikationen über ein gehäuftes Auftreten eines erniedrigten Natriumspiegels unter SSRI- bzw. SNRI-Therapie. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann man schlussfolgern, dass das Auftreten einer Hyponatriämie nicht mit der Serumkonzentration von Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin und Duloxetin korreliert. Bei jüngeren Patienten scheint das Risiko einer Verminderung des Natriumgehaltes vernachlässigbar gering zu sein, hingegen sollte bei der älteren Patientenpopulation die Möglichkeit des Auftretens einer Hyponatriämie in Betracht gezogen werden.

4.2 Einfluss von SSRI und SNRI auf QT-Zeit und Herzfrequenz

Die Modellprüfungen erbrachten zusammenfassend:

1. Die QTcB-Zeit scheint bei steigender Citalopram-Konzentration leicht erhöht ($\beta = .056$) und bei steigender Sertralin- ($\beta = .051$) sowie zunehmender Venlafaxin-Konzentration ($\beta = .051$) leicht vermindert.
2. Für die QTcF-Zeit konnte ein sehr schwach positiver Einfluss von Citalopram ($\beta = .052$) und ein sehr schwach entgegengesetzt negativer Effekt von Venlafaxin ($\beta = .067$) beobachtet werden.
3. Für das Kriterium Herzfrequenz wurden keine Einflüsse der Medikationen gefunden.

4.2.1 Veränderungen der QT-Zeit unter SSRI

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist jedoch zu hinterfragen. Anhand der jeweiligen Regressionskoeffizienten konnte man kaum größere Abweichungen vom Null-Wert beobachten. Daraus lässt sich schließen, dass Veränderungen der QT-Zeit, sowie der Herzfrequenz unter SSRI- bzw. SNRI- Therapie, wenn überhaupt, nur minimal auftreten. Eine Verlängerung sowohl der QTcB-, als auch der QTcF-Zeit konnte nur bei Citalopram beobachtet werden. Dieses Ergebnis wäre mit in-vitro Untersuchungen vereinbar, welche eine reversible konzentrationsabhängige Blockade der HERG-Kalium-Kanäle durch Citalopram nachweisen konnten. Für Escitalopram wurde derselbe Mechanismus beobachtet, was jedoch in Diskrepanz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie steht (95). Möglicherweise waren die verabreichten Escitalopram-Dosen zu niedrig, um einen nachweisbaren Effekt an den Kaliumkanälen zu bewirken. Von QT-Intervall-Verlängerungen wurde überwiegend bei Nachweis von supratherapeutischen Escitalopram-Konzentrationen im Blut der Patienten berichtet (95).

Ein weiterer Mechanismus, der zu einer Verlängerung der QT-Zeit unter Citalopram-Therapie führen könnte, wäre eine Blockade des Kaliumkanals Kv1.5 (97). Kv1.5-Kanäle sind mitbestimmend für die Länge des kardialen Aktionspotentials und daher auch Angriffspunkt von Antiarrhythmika (114). Aufgrund ihrer schnellen Aktivierung und langsamen Inaktivierung können Kv1.5-Kanäle zur Repolarisation atrialer Aktionspotentiale beitragen. Eine Dysfunktion dieser Kanäle führt zu einer Verlängerung kardialer Aktionspotentiale, was wiederum zu Arrhythmie und einer damit verbundenen erhöhten Morbidität führen kann (115).

Eine im Jahr 2010 durchgeführte Studie untersuchte am Tiermodell den Mechanismus der Interaktion von Citalopram mit diesem Kaliumkanal (97). Es stellte sich heraus, dass dies vermutlich im offenen Zustand des Kanals geschieht. Die Annahme beruhte auf folgenden Erkenntnissen: Zum einen wurde die Aktivierungskinetik des Kv1.5 kaum durch Citalopram beeinflusst, was darauf schließen lässt, dass der Kanal bereits offen sein muss, sobald Citalopram bindet (97). Zum anderen war die Hemmung des Kv1.5 hoch spannungsabhängig und stieg steil im Spannungsbereich der Kanal-Aktivierung. Außerdem erhöhte Citalopram den Kaliumstrom-Abfall während der Depolarisationsphase. Diese zeitabhängige Entwicklung sprach wiederum für die Interaktion im offenen Zustand des Kv1.5 (116).

In experimentellen Studien an HEK293-Zellen wurde beobachtet, dass Citalopram zusätzlich die Aktivierung von schnellen, spannungsabhängigen Natriumkanälen hemmt (117). Dies waren vor allem die Kanäle Nav1.7 und 1.8, die in sensorischen Neuronen exprimiert werden und an der Schmerzsensibilisierung beteiligt sind. Allerdings gibt es schnelle, spannungsabhängige Natriumkanäle auch in den Herzmuskelzellen (Nav1.5) und es ist denkbar, dass Citalopram an diesen ebenfalls antagonistische Wirkungen entfalten kann, zumal diese ähnlich aufgebaut sind wie die Kanäle Nav1.7 und Nav1.8. Dieser Wirkmechanismus entspräche denen der Klasse I-Antiarrhythmika und könnte durch eine verminderte ventrikuläre Überleitung, die zu einem verbreiterten QRS-Komplex führt, eine Verlängerung der QT-Zeit bewirken (98).

Für Sertralin konnten nahezu identische Mechanismen der Interaktionen am Kv1.5-Kaliumkanal gezeigt werden, wie für Citalopram (96). Die in der gegenwärtigen Studie durchgeführte Regressionsanalyse ergab jedoch keinen Hinweis, dass es unter Sertralin-Therapie gehäuft zu einer Verlängerung des QT-Intervalls kommt, ganz im Gegenteil, es war eine leichte Tendenz zu einer Verminderung der QTcB-Zeit zu beobachten. Dieses Ergebnis scheint jedoch bei einem Regressionskoeffizienten $\beta = .051$ kaum von klinischer Relevanz zu sein. Außerdem wurden bei der Untersuchung der QTcF-Zeit unter Sertralin-Therapie keine derartigen Veränderungen beobachtet.

4.2.2 Veränderungen der Herzfrequenz unter SSRI

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang mit einer Verminderung der Herzfrequenz unter Therapie mit SSRI festgestellt werden. In experimentellen Studien an ventrikulären Kardiomyozyten von Ratten konnte jedoch gezeigt werden, dass Citalopram in höheren

Konzentrationen eine Blockade dieser L-Typ-Calcium-Kanäle hervorruft (118). Der spannungsabhängige L-Typ-Calcium-Kanal ist für die Aufrechterhaltung der Depolarisation, die im Rahmen eines Aktionspotentials überwiegend durch schnellen Natrium-Einstrom zustande kommt, verantwortlich (51). Da die Natrium-Kanäle innerhalb von Millisekunden wieder inaktivieren, ist es wichtig, dass die L-Typ-Calcium-Kanäle die Depolarisation für einige weitere 100 ms aufrechterhalten und somit die Muskelkontraktion verlängern (51). Die Folge der konzentrationsabhängigen Blockade dieser Kanäle war eine negativ inotrope Wirkung, die mit einer verminderten Kontraktilität der Herzmuskelzellen einherging. Auch die Herzfrequenz konnte dadurch indirekt verringert werden. In weiterer Folge war eine verminderte AV-Überleitung bis hin zum AV-Block möglich (118).

4.2.3 SSRI – eine bessere Alternative zu trizyklischen Antidepressiva?

Diskutiert wird, ob die Blockade der L-Typ-Calcium-Kanäle möglicherweise für die höhere kardiovaskuläre Sicherheit der SSRI-Klasse im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva verantwortlich sein kann (119). Beide dieser Psychopharmaka-Gruppen bewirken eine Blockade der HERG-Kalium-Kanäle am Herzen, die mit einer QT-Verlängerung in Zusammenhang steht (119). Warum sollte es bei den trizyklischen Antidepressiva, insbesondere Amitriptylin, nun öfter zu kardiovaskulären Risiken kommen als bei den SSRI? Zum einen wurde gezeigt, dass Trizyklika die HERG-Kanäle bereits in therapeutischen Dosen hemmen, sodass dieser Mechanismus in der Klinik durchaus von Relevanz sein könnte (120). Bei Citalopram und Escitalopram waren bei den bisher durchgeführten Studien höhere Konzentrationen nötig, um einen Effekt an diesen Ionenkanälen auszulösen (119).

Ein weiterer Erklärungsansatz für die höhere kardiovaskuläre Sicherheit der SSRI-Klasse ist, dass die Blockade der L-Typ-Calcium-Kanäle eine QT-Verlängerung und die damit einhergehenden proarrhythmischen Wirkungen ausgleichen oder zumindest verringern kann. Die Inhibition der L-Typ-Calcium-Kanäle durch Citalopram ist allerdings weniger potent als jene der HERG-Kanäle (119). Trotzdem könnte der Effekt ausreichend sein, um das kardiovaskuläre Risikoprofil zu vermindern.

Als weiteres Beispiel sei hier der Calcium-Antagonist Verapamil angeführt, der in geringen Konzentrationen ebenfalls antagonistische Wirkungen am HERG-Kanal zeigt und nicht mit

einer QT-Verlängerung assoziiert ist (121). Es erscheint jedoch schwierig, aus in-vitro Experimenten einen dominierenden Effekt auf das Risiko von proarrhythmischen Risiken in-vivo abzuleiten.

4.2.4 Veränderungen der QT-Zeit durch SNRI

Für die relativ neu eingeführten selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren Venlafaxin und Duloxetin konnten im Rahmen der gegenwärtig durchgeführten multiplen Regressionsanalyse kaum Veränderungen der kardialen Parameter beobachtet werden. Generell wird angenommen, dass SNRI relativ sicher hinsichtlich kardiovaskulärer unerwünschter Wirkungen sind, weshalb sie vorzugsweise in der Therapie von Depressionen bei älteren Patienten eingesetzt werden (98). Diese Annahme wird durch das Ergebnis der vorliegenden Studie bestätigt. Der Regressionskoeffizient β bei der Untersuchung von konzentrationsabhängigen Auswirkungen von Venlafaxin auf die QTcB- bzw. QTcF-Zeiten, lag sehr nahe bei 0, sodass hiermit keine relevanten Einflüsse abzuleiten sind. Die Untersuchungen zu Duloxetin lieferten auch keinen bedeutsamen Anhaltspunkt für kardiale Veränderungen in unserem Patientenkollektiv.

Dennoch gibt es auch Berichte über kardial auftretende Nebenwirkungen, wie Tachykardie, Hyper- oder Hypotension und QT-Intervall-Verlängerung unter Therapie mit SNRI (122). Dies gilt insbesondere für Venlafaxin. Über Duloxetin finden sich vergleichsweise weniger Studien. Es scheint, dass dieser Wirkstoff auch in extrem hohen Dosen kaum relevante Veränderungen am Herz-Kreislaufsystem hervorruft (123, 124).

4.2.5 SNRI – Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen?

Ein möglicher dahinterliegender Mechanismus, warum SNRI dennoch in Zusammenhang mit QT-Verlängerungen und Tachykardie gebracht werden können, stellt die Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen dar (98). Diese gelten als häufiger Angriffspunkt für Antidepressiva, die in Zusammenhang mit kardialer Toxizität stehen (125). Dies sind insbesondere die Trizyklika, aber auch Citalopram bewirkt Interaktionen an diesen Ionenkanälen, wie bereits angeführt wurde.

Von den neun funktionellen α -subunit-Natrium-Kanal-Isoformen (Nav1.1 - Nav1.9), sind sieben Isoformen neuronal und daher überwiegend im peripheren oder zentralen Nervensystem exprimiert (126). Die kardiale Untereinheit Nav1.5 ist essentiell für die Ausbreitung eines Aktionspotentials im Arbeitsmyokard. Bei Dysfunktion dieser Untereinheit, zum Beispiel im Rahmen genetischer Mutationen, kann es zu kardialen Erkrankungen, wie einem „Long-QT-Syndrom“, kommen (98).

Studien, die Experimente an Kardiomyozyten von Ratten durchgeführt hatten, konnten für Duloxetin $> 1 \mu\text{M}$ einen wesentlichen Block der Nav1.5-Kanäle und des Natriumstromes nachweisen (98). Diese Ergebnisse aus den in-vitro Versuchen stehen aber in Diskrepanz mit den im klinischen Alltag beobachteten Effekten, da Duloxetin eigentlich ein geringes kardiales Risikoprofil besitzt (123).

Interessant ist, dass auch Amitriptylin zu einer starken Inhibition des Nav1.5-Kanals führt, weshalb diese Blockade als bedeutender Mechanismus für die Entstehung kardiotoxischer Wirkungen angesehen wird (127). Demnach müsste Duloxetin ähnliche kardiale Veränderungen wie Amitriptylin hervorrufen, was aber in der klinischen Praxis nicht der Fall ist. Denkbar wäre, dass die hohe Proteinbindung von Duloxetin im menschlichen Plasma ($> 90\%$) zu einer niedrig wirksamen Konzentration führt, die keine relevante Blockade der Natriumkanäle mehr auslösen kann (98).

Auf jeden Fall gilt es anzunehmen, dass die medikamentös hervorgerufene Kardiotoxizität ein Ergebnis aus der Interaktion mit mehreren kardialen Zielmolekülen sein muss. Amitriptylin inhibiert beispielsweise die HERG-Kalium-Kanäle mit einer vergleichsweise höheren Affinität als Duloxetin, weshalb es häufiger zu QT-Verlängerungen kommen könnte (128).

Bei Untersuchungen mit Venlafaxin konnte nur für Konzentrationen $> 30 \mu\text{M}$ eine minimale Inhibition des Nav1.5 gezeigt werden (98). Diese Dosis liegt deutlich über dem therapeutischen Referenzbereich; es ist daher unwahrscheinlich, dass Venlafaxin über eine Blockade der Natriumkanäle zu kardiovaskulären Veränderungen führt (98).

Die in anderen Studien beobachtete Korrelation einer gesteigerten Herzfrequenz unter Venlafaxin-Einnahme, die auf deren noradrenerge Komponente zurückzuführen werden kann, war in der vorliegenden Studie nicht festzustellen. Für eine Korrelation spräche, dass trizyklische Antidepressiva, die auch eine Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt bewirken, zu einer gesteigerten Herzfrequenz führen können (83).

Grundsätzlich ist es schwierig, den potentiellen Einfluss von Antidepressiva auf kardiovaskuläre Ereignisse zu beurteilen. Versuche werden fast ausschließlich *in-vitro* durchgeführt, es kann somit nur indirekt auf *in-vivo* Effekte geschlossen werden. Ein weiteres Problem besteht darin, dass Depressionen und kardiovaskuläre Erkrankungen häufig zeitgleich bei Patienten auftreten (98). Demnach kann man keine sichere Aussage treffen, ob kardiovaskuläre Nebenwirkungen durch Antidepressiva verursacht werden oder doch auf kardiale Grunderkrankungen zurückzuführen sind.

4.3 Limitationen in der gegenständlichen Studie

Abgesehen von den oben angeführten statistischen Einflussgrößen und Rahmenbedingungen (α -Fehler, Teststärke ($1 - \beta$), Effektstärke und Stichprobenumfang), welche die Ergebnisse wissenschaftlicher Daten beeinflussen, ist, trotz laufender Kontrolle auf Korrektheit und Plausibilität, die händische Übertragung der Datenprotokolle aus 1643 Patientenakten als potentielle Fehlerquelle zu berücksichtigen. Hinzu kommt, dass die EKGs nicht selbst befundet, sondern die bereits vorhandenen kardialen Parameter aus den Patientenakten verwendet wurden. Somit kann die völlige Korrektheit der EKG-Werte nur vermutet werden. Insgesamt wurden Daten aus verschiedenen Quellen zusammengefügt; Ko-Medikationen und EKG-Parameter aus den Patientenakten, Blutwerte aus dem Zentrallabor sowie Medikamentenspiegel aus dem TDM-Labor. Um Verzerrungen zu vermeiden, wurden „Ausreißer“ im Kontext dieser Studie, d.h. Patienten mit extremen Messwerten, aus der Analyse ausgeschlossen.

Eine weitere Restriktion der gegenständlichen Studie war, dass die verschiedenen Patientengruppen, die entweder Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin oder Venlafaxin erhalten hatten, unterschiedlich groß waren. Da jede Klinik bestimmte Medikamente aufgrund ihrer erfahrungsgemäß besseren Wirksamkeit bevorzugt, ist es im Rahmen von Studien schwierig, für die jeweiligen Patientengruppen annähernd gleiche Stichprobenumfänge zu erlangen. Hierzu kann es zielführend sein, Patienten aus weiteren psychiatrischen Krankenhäusern miteinzubeziehen, wodurch man einerseits eine größere Studienpopulation sowie andererseits eine annähernde Gleichverteilung der Medikationen erreicht.

4.4 Ausblick

Um die hier gewonnenen Ergebnisse und Effekte noch weiter belegen zu können, sind nachfolgende Studien anzuregen. Hierzu könnte man sich überlegen, gezielt jene Patienten, bei denen eine verringerte Natriumkonzentration im Blut bzw. eine verlängerte QT-Zeit bestimmt wurde, herauszufiltern und diese differenziert hinsichtlich Ko-Morbiditäten und Ko-Medikationen zu untersuchen.

Diese Vorgangsweise hätte sich generell zur Durchführung einer Studie geeignet, die einen Zusammenhang zwischen unerwünschten Wirkungen und spezifischen Antidepressiva zeigen soll. Dazu könnte man zuerst diejenigen Patienten auswählen, bei denen Elektrolytverschiebungen oder kardiale Veränderungen unter Psychopharmaka-Therapie nachgewiesen wurden, um anschließend gezielt zu untersuchen, welches Antidepressivum diese bekommen hatten. Möglicherweise wäre ein Zusammenhang zwischen den Parametern Natrium, Herzfrequenz bzw. QT-Zeit und einem spezifischen Antidepressivum unter diesen Umständen leichter zu erkennen.

Eine andere Option ist, das Design als sogenannte Fall-Kontroll-Studie anzusetzen. Hierzu kann eine Kontrollgruppe mit Patienten ähnlichen Alters und analogen Ko-Morbiditäten im Rahmen eines Matching, aber ohne Antidepressiva-Einnahme, gebildet werden. Der Vergleich beider Gruppen möge zeigen, ob es in der Antidepressiva-Gruppe signifikant häufiger zum Auftreten einer Hyponatriämie bzw. einer Verlängerung des QT-Intervalls kommt als in der Kontrollgruppe.

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die vorliegende Studie den Kenntnisstand zu Elektrolytverschiebungen und EKG-Veränderungen unter Therapie mit SSRI und SNRI erweitert, indem die möglichen Zusammenhänge zwischen Medikamenten und unerwünschten Wirkungen untersucht wurden. Es wurden ein umfangreiches Patientenkollektiv herangezogen und wesentliche Einflussfaktoren berücksichtigt, um ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Als Stärke dieser Studie ist anzuführen, dass sie einen direkten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration eines spezifischen Antidepressivums und den damit einhergehenden unerwünschten Wirkungen untersucht hat.

Die gewonnenen Erkenntnisse bestätigen die Annahme, dass SSRI bzw. SNRI relativ sicher hinsichtlich möglicher auftretender Nebenwirkungen sind. Die Ergebnisse aus den regressionsanalytischen Modellprüfungen zeigten keine größeren Abweichungen der

standardisierten Regressionskoeffizienten β von 0, woraus man schließen kann, dass es unter SSRI-bzw. SNRI-Therapie in der klinischen Praxis nur selten zu den genannten pathophysiologischen Veränderungen im menschlichen Organismus kommt. Auch wenn einzelne Fallberichte von Patienten mit Hyponatriämie oder Herzrhythmusstörungen aus der Literatur bekannt sind, weisen die ermittelten Ergebnisse der vorliegenden Studie auf ein vertretbares Therapierisiko hin.

Fazit ist, dass weiterhin Bedarf an künftigen Untersuchungen hinsichtlich der Therapie mit Antidepressiva und therapieassoziierten Nebenwirkungen besteht. Da gerade die unerwünschten Wirkungen von Medikamenten entscheidend für die Compliance der Patienten und den damit verbundenen Therapieerfolg sind, erscheint es essentiell, als Arzt darüber bestmöglich Bescheid zu wissen. Hierfür sind spezielle Programme, die ernsthafte oder neu auftretende unerwünschte Wirkungen während einer Therapie mit Psychopharmaka in der klinischen Praxis erfassen, hilfreich. Bedeutsam ist auch, dass EKG- und Blutbildkontrollen regelmäßig bei allen Patienten einer psychiatrischen Klinik erfolgen und nicht nur bei denjenigen, die ein kardiovaskuläres Risikoprofil besitzen. Damit ist es möglich, geringe Abweichungen von den Elektrolytnormwerten oder den EKG-Parametern bereits in frühem Stadium zu erfassen, wenn die Patienten noch keine Symptome zeigen. Der Fortschritt zum Verständnis zellulärer und molekularer Mechanismen, besonders im Hinblick auf kardiale Effekte von Antidepressiva, könnte Spezialisten die Auswahl adäquater Medikamente erleichtern und somit unerwartete, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen beim Patienten verhindern.

6 Anhang

6.1 Literatur

1. SCHWABE U., PAFFRATH D., LUDWIG W.D. & KLAUBER J. (2019): Arzneiverordnungs-Report 2019. — Springer Berlin Heidelberg; 1134 pp.
2. LIEB K., FRAUENKNECHT S. & BRUNNHUBER S. (2015): Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie: Elsevier Health Sciences Germany.
3. LOPEZ-MUNOZ F. & ALAMO C. (2009): Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. — *Current pharmaceutical design*. **15**(14): 1563-86.
4. HIRSCHFELD R.M. (2000): History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. — *J Clin Psychiatry*. **61**, Suppl **6**: 4-6.
5. BROWN W.A. & ROSDOLSKY M. The clinical discovery of imipramine. — *The American journal of psychiatry*. 2015;172(5): 426-9.
6. KIELHOLZ P. (1979): The classification of depressions and the activity profile of the antidepressants. — *Progress in neuro-psychopharmacology*. 3(1-3): 59-63.
7. BARBUI C., CIPRIANI A., PATEL V., AYUSO-MATEOS J.L. & VAN OMMEREN M. (2011): Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. — *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. **198**(1): 11-6, sup 1.
8. HERMENS M.L., VAN HOUT H.P., TERLUIJN B., ADER H.J., PENNINX B.W., VAN MARWIJK H.W. & et al. (2007): Clinical effectiveness of usual care with or without antidepressant medication for primary care patients with minor or mild-major depression: a randomized equivalence trial. — *BMC medicine* **5**: 36.
9. HEGEL M.T., OXMAN T.E., HULL J.G., SWAIN K. & SWICK H. (2006): Watchful waiting for minor depression in primary care: remission rates and predictors of improvement. — *General hospital psychiatry*. **28**(3): 205-212.
10. JUDD L.L., RAPAPORT M.H., YONKERS K.A., RUSH A.J., FRANK E., THASE M.E. & et al. (2004): Randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine for acute treatment of minor depressive disorder. — *The American journal of psychiatry*. **161**(10): 1864-1871.
11. CIPRIANI A., FURUKAWA T.A., SALANTI G., CHAIMANI A., ATKINSON L.Z., OGAWA Y. & et al. (2018): Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. — *Lancet (London, England)*. **391**(10128): 1357-1366.
12. MÖLLER H.J., LAUX G. & DEISTER A. (2016): *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*: Thieme.
13. OLFSON M., MARCUS S.C., TEDESCHI M. & WAN G.J. (2006): Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. — *The American journal of psychiatry*. **163**(1): 101-8.
14. VERGOUWEN AC., BAKKER A., KATON WJ., VERHEIJ TJ. & KOERSELMAN F. (2003): Improving adherence to antidepressants: a systematic review of interventions. — *J Clin Psychiatry*. **64**(12): 1415-1420.
15. CHONG W.W., ASLANI P. & CHEN T.F. (2011): Effectiveness of interventions to improve antidepressant medication adherence: a systematic review. — *International journal of clinical practice*. **65**(9): 954-75.
16. NIERENBERG A.A., OSTACHER M.J., HUFFMAN J.C., AMETRANO R.M., FAVA M. & PERLIS R.H. (2008): A brief review of antidepressant efficacy, effectiveness, indications, and usage for major depressive disorder. — *Journal of occupational and environmental medicine*. **50**(4): 428-36.

17. PRESKORN S.H. (1997): Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. — *Clinical pharmacokinetics*. **32** Suppl 1: 1-21.
18. DGPPN B, KBV. (2017): AWMF für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung.
19. WESSELY S. & KERWIN R. (2004): Suicide risk and the SSRIs. — *Jama*. **292**(3): 379-81.
20. GUNNELL D., SAPERIA J. & ASHBY D. (2005): Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. — *BMJ (Clinical research ed)*. **330**(7488): 385.
21. CULPEPPER L., DAVIDSON J.R., DIETRICH A.J., GOODMAN W.K., KROENKE K. & SCHWENK T.L. (2004): Suicidality as a Possible Side Effect of Antidepressant Treatment. — *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. **6**(2): 79-86.
22. FERGUSSON D., DOUCETTE S., GLASS K.C., SHAPIRO S., HEALY D., HEBERT P. & et al. (2005): Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. — *BMJ (Clinical research ed)*. **330**(7488): 396.
23. SHARMA T., GUSKI L.S., FREUND N. & GOTZSCHE P.C. (2016): Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. — *BMJ (Clinical research ed)*. **352**: i65.
24. HAMMAD T.A., LAUGHREN T. & RACOOSIN J. (2006): Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of general psychiatry*. **63**(3): 332-9.
25. GRAEFE K.H., LUTZ W. & BÖNISCH H. (2006): *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*: Thieme; 2016.
26. SEREBRUANY V.L. (2006): Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? — *The American journal of medicine*. **119**(2): 113-6.
27. OPATRYN L., DELANEY J.A. & SUISSA S. (2008): Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. — *British journal of clinical pharmacology*. **66**(1): 76-81.
28. LABOS C., DASGUPTA K., NEDJAR H. & TURECKI G. (2011): Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. — *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. **183**(16): 1835-43.
29. OKA Y., OKAMOTO K., KAWASHITA N., SHIRAKUNI Y. & TAKAGI T. (2014): Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. — *Biological & pharmaceutical bulletin*. **37**(6): 947-53.
30. SHIN J.Y., PARK M.J., LEE S.H., CHOI S.H., KIM M.H., CHOI N.K. & et al. (2015): Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. — *BMJ (Clinical research ed)*. **351**: h3517.
31. HU X.H., BULL S.A., HUNKELER E.M., MING E., LEE J.Y., FIREMAN B. & et al. (2004): Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. — *J Clin Psychiatry*. **65**(7): 959-65.
32. LABBATE L., FAVA. & et al. (2010): *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*, 320 p.
33. BEACH S.R., KOSTIS W.J., CELANO C.M., JANUZZI J.L., RUSKIN J.N., NOSEWORTHY P.A. & et al. (2014): Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. — *J Clin Psychiatry*. **75**(5): e441-9.
34. DEBONNEL G., SAINT-ANDRE E., HEBERT C., DE MONTIGNY C., LAVOIE N. & BLIER P. (2007): Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. — *The international journal of neuropsychopharmacology*. **10**(1): 51-61.
35. LENOX-SMITH A.J. & JIANG Q. (2008): Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. — *International clinical psychopharmacology*. **23**(3): 113-9.

36. KAPLAN E.M. (2002): Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study. — *Clinical therapeutics*. **24**(7): 1194-200.
37. SHELTON C., ENTSUAH R., PADMANABHAN S.K. & VINALL P.E. (2005): Venlafaxine XR demonstrates higher rates of sustained remission compared to fluoxetine, paroxetine or placebo. — *International clinical psychopharmacology*. **20**(4): 233-8.
38. THASE M.E. (1998): Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. — *J Clin Psychiatry*. **59**(10): 502-8.
39. HIEMKE C., BAUMANN P., BERGEMANN N., CONCA A., DIETMAIER O., EGBERTS K. & et al. (2011): AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. — *Pharmacopsychiatry*. **44**(6): 195-235.
40. GRÜNDER G., BAUMANN P., CONCA A., ZERNIG G. & HIEMKE C. (2014): für die TDMGdA. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. — *Der Nervenarzt*. **85**(7): 847-55.
41. BAUMANN P., HIEMKE C., ULRICH S., ECKERMANN G., GAERTNER I., GERLACH M. & et al. (2004): The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. — *Pharmacopsychiatry*. **37**(6): 243-65.
42. HIEMKE C., BAUMANN P. & STINGL J. (2012): Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring. — In: GRÜNDER G. & BENKERT O., eds. *Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; p. 441-464.
43. BRENDL D., SKOOG D.A., HOFFSTETTER-KUHN S. & LEARY J.J. (2013): *Instrumentelle Analytik: Grundlagen – Geräte – Anwendungen*. — Springer Berlin Heidelberg.
44. OTTO M. (2006): *Analytische Chemie*. 3.
45. GRÜNDER G., VESELINOVIĆ T. & PAULZEN M. (2012): Grundprinzipien der Therapie mit Neuropsychopharmaka. — *Der Nervenarzt*. **83**(9): 1193-208.
46. UNTERECKER S., HEFNER G., BAUMANN P., GRÜNDER G., BERGEMANN N., CLEMENT H-W. & et al. (2019): Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie. — *Der Nervenarzt* **90**(5): 463-71.
47. CLAYTON J.A., LE JEUNE I.R. & HALL I.P. (2006): Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. — *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. **99**(8): 505-11.
48. LETMAIER M., PAINOLD A., HOLL AK., VERGIN H., ENGEL R., KONSTANTINIDIS A. & et al. (2012): Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. — *The international journal of neuropsychopharmacology*. **15**(6): 739-48.
49. COWEN L.E., HODAK S.P., VERBALIS J.G. (2013): Age-associated abnormalities of water homeostasis. — *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. **42**(2): 349-70.
50. SPASOVSKI G., VANHOLDER R., ALLOLIO B., ANNANE D., BALL S., BICHET D. & et al. (2014): Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association* — *European Renal Association*. **29** Suppl 2: i1-i39.
51. BEHRENDTS J.C. (2010): *Physiologie: 93 Tabellen*: Thieme.
52. DANZIGER J. & ZEIDEL M.L. (2015): Osmotic homeostasis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. — *CJASN*. **10**(5): 852-62.
53. BALL SG. (2007): Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin. — *Annals of clinical biochemistry*. **44**(Pt 5): 417-31.
54. SCHRIER R.W. & GOLDBERG J.P. (1980): The physiology of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders. — *The Yale journal of biology and medicine*. **153**(6): 525-41.
55. LARAGH J.H. (1985): Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. — *The New England journal of medicine*. **313**(21): 1330-40.
56. KENYON C.J. & JARDINE A.G. (1989): Atrial natriuretic peptide: water and electrolyte homeostasis. — *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*. **13**(2): 431-50.
57. NAOMI D.L & FISHER M. (2017): Overview of the renin-angiotensin system.

58. FISHER A., DAVIS M., CROFT-BAKER J., PURCELL P. & MCLEAN A. (2002): Citalopram-induced severe hyponatraemia with coma and seizure. Case report with literature and spontaneous reports review. — *Adverse drug reactions and toxicological reviews*. **21**(4): 179-87.
59. INAGUMA D., KITAGAWA W., HAYASHI H., KANO H., KURATA K. & KUMON S. (2000): Three cases of severe hyponatremia under taking selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). — *Nihon Jinzo Gakkai shi*. **42**(8): 644-8.
60. LIU B.A., MITTMANN N., KNOWLES S.R. & SHEAR N.H. (1996): Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. — *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. **155**(5): 519-27.
61. RAPHAEL K. & TOKESHI J. (2002): Hyponatremia associated with sertraline and fluoxetine: a case report. *Hawaii medical journal*. **61**(3): 46-7.
62. RAWAL G., KUMAR R. & YADAV S. (2017): Severe hyponatremia associated with escitalopram. — *Journal of family medicine and primary care*. **6**(2): 453-4.
63. BOUMAN W.P., PINNER G. & JOHNSON H. (1998): Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. — *International journal of geriatric psychiatry*. **13**(1): 12-5.
64. FONZO-CHRISTE C. & VOGT N. (2000): Susceptibility of the elderly patient to hyponatremia induced by selective serotonin reuptake inhibitors. — *Therapie*. **55**(5): 597-604.
65. LETH-MOLLER KB., HANSEN AH., TORSTENSSON M., ANDERSEN SE., ODUM L., GISLASSON G. & et al. (2016): Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. — *BMJ open*. **6**(5): e011200.
66. Department of Clinical Pharmacology CH. (2006): Drug Induced Hyponatraemia. — *Clinical Pharmacology Bulletin*. **001/06**.
67. DE PICKER L., VAN DEN EEDE F., DUMONT G., MOORKENS G. & SABBE B.G. (2014): Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. — *Psychosomatics*. **55**(6): 536-47.
68. ROMERO S., PINTOR L., SERRA M., PLANA T., NAVARRO V., GASTO C. & et al. (2007): Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to citalopram and venlafaxine. — *General hospital psychiatry*. **29**(1): 81-4.
69. GIRAULT C., RICHARD J.C., CHEVRON V., GOULLE J.P., DROY J.M., BONMARCHAND G. & et al. (1997): Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in two elderly women with elevated serum fluoxetine. — *Journal of toxicology Clinical toxicology*. **35**(1): 93-5.
70. VIDYASAGAR S., RAO K., VERMA M., TRIPURANANI A.D. & PATIL N. (2017): Bhattacherjee D. Escitalopram Induced SIADH in an Elderly Female: A Case Study. — *Psychopharmacology bulletin*. **47**(4): 52-5.
71. NIRMALANI A., STOCK S.L. & CATALANO G. (2006): Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with escitalopram therapy. — *CNS spectrums*. **11**(6): 429-32.
72. JACOB S. & SPINLER S.A. (2006): Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. — *The Annals of pharmacotherapy*. **40**(9): 1618-22.
73. ROGUIN A. (2011): Henry Cuthbert Bazett (1885-1950) – the man behind the QT interval correction formula. *Pacing and clinical electrophysiology*. — *PACE*. **34**(3): 384-8.
74. Vandenberk B. VE., ROBYNS T., VANDENBERGHE J., GARWEG C., FOULON V., ECTOR J. & WILLEMS R. (2016): Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? — *Journal of the American Heart Association*. **5**(6).
75. SURAWICZ B., CHILDERS R., DEAL B.J., GETTES L.S., BAILEY J.J., GORGELS A. & et al. (2009): AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee., Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. — *Journal of the American College of Cardiology*. **53**(11): 976-81.

76. SZABO B., SWEIDAN R., RAJAGOPALAN C.V. & LAZZARA R. (1994): Role of Na⁺: Ca²⁺ exchange current in Cs(+)-induced early afterdepolarizations in Purkinje fibers. — *Journal of cardiovascular electrophysiology*. **5**(11): 933-44.
77. RODEN D.M., LAZZARA R., ROSEN M., SCHWARTZ P.J., TOWBIN J. & VINCENT G.M. (1996): Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge., gaps., and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. — *Circulation*. **94**(8): 1996-2012.
78. Roden D.M. (1993): Early after-depolarizations and torsade de pointes: implications for the control of cardiac arrhythmias by prolonging repolarization. — *European heart journal*. **14** Suppl H: 56-61.
79. TAN H.L., HOU C.J., LAUER M.R. & SUNG R.J. (1995): Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. — *Annals of internal medicine*. **122**(9): 701-14.
80. EL-SHERIF N., CHINUSHI M., CAREF EB. & RESTIVO M. (1997): Electrophysiological mechanism of the characteristic electrocardiographic morphology of torsade de pointes tachyarrhythmias in the long-QT syndrome: detailed analysis of ventricular tridimensional activation patterns. — *Circulation*. **96**(12): 4392-9.
81. GLASSMAN A.H., PARDELL R. & WOODRING S. (1988): Cardiovascular effects of the standard tricyclic antidepressants. — *Clinical chemistry*. **34**(5): 856-8.
82. WARING W.S. (2012): Clinical use of antidepressant therapy and associated cardiovascular risk. — *Drug., healthcare and patient safety*. **4**: 93-101.
83. UNTERECKER S., PFUHLMANN B., KOPF J., KITTEL-SCHNEIDER S., REIF A. & DECKERT J. (2015): Increase of Heart Rate and QTc by Amitriptyline., But Not by Venlafaxine., Is Correlated to Serum Concentration. — *Journal of clinical psychopharmacology*. **235**(4): 460-3.
84. THANACOODY H.K. & THOMAS S.H. (2005): Tricyclic antidepressant poisoning : cardiovascular toxicity. — *Toxicological reviews*. **24**(3): 205-14.
85. VIEWEG W.V. & WOOD M.A. (2004): Tricyclic antidepressants., QT interval prolongation., and torsade de pointes. — *Psychosomatics*. **45**(5): 371-7.
86. PACHER P. & KECSKEMETI V. (2004): Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs., old concerns? — *Current pharmaceutical design*. **10**(20): 2463-75.
87. PACHER P., UNGVARI Z., NANASI PP., FURST S. & KECSKEMETI V. (1999): Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? — *Current medicinal chemistry*. **6**(6): 469-80.
88. PACHER P. & KECSKEMETI V. (2004): Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. — *Orvosi hetilap*. **145**(8): 425-31.
89. TSENG P.T., LEE Y., LIN Y.E. & LIN P.Y. (2012): Low-dose escitalopram for 2 days associated with corrected QT interval prolongation in a middle-aged woman: a case report and literature review. — *General hospital psychiatry*. **34**(2): 210.e13-5.
90. LETSAS K., KORANTZOPOULOS P., PAPPAS L., EVANGELOU D., EFREMIDIS M. & KARDARAS F. (2006): QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. — *International journal of cardiology*. **109**(1): 116-7.
91. ISBISTER G.K. (2009): Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. — *British journal of clinical pharmacology*. **67**(5): 572-6.
92. JOHNSON E.M., WHYTE E., MULSANT B.H., POLLOCK B.G., WEBER E., BEGLEY A.E. & et al. (2006): Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. — *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. **14**(9): 796-802.
93. FEIGNER J.P. (1995): Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. — *J Clin Psychiatry*. **56**(12): 574-9.
94. TRINKLEY K.E., PAGE R.L. ^{2nd}, LIEN H., YAMANOUYE K. & TISDALE J.E. (2013): QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. — *Current medical research and opinion*. **29**(12): 1719-26.
95. CHAE Y.J., JEON J.H., LEE H.J., KIM I.B., CHOI J.S., SUNG K.W. & et al. (2014): Escitalopram block of hERG potassium channels. — *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. **387**(1): 23-32.

96. LEE H.M., HAHN S.J. & CHOI B.H. (2016): Blockade of Kv1.5 channels by the antidepressant drug sertraline. — *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. **20**(2): 193-200.
97. LEE H.M., HAHN S.J. & CHOI B.H. (2010): Open channel block of Kv1.5 currents by citalopram. — *Acta pharmacologica Sinica*. **31**(4): 429-35.
98. STOETZER C., PAPANBERG B., DOLL T., VOLKER M., HEINEKE J., STOETZER M. & et al. (2016): Differential inhibition of cardiac and neuronal Na(+) channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. — *European journal of pharmacology*. **783**: 1-10.
99. COHEN J.: *Statistical power analysis for the behavioral sciences* 1988. p. 273-406.
100. Bortz J. & Döring N. (2006): *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. p. 599-697.
101. FIELD A. (2013): *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*.
102. WEIB C. (2013): *Basiswissen Medizinische Statistik*.
103. BÜHL A. (2012): *SPSS 20., Einführung in die moderne Datenanalyse*. p. 100-45.
104. Schwarz J. (2017): *Multiple Regressionsanalyse* [updated 08.01.2017. Available from: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/zusammenhaenge/mreg.html>].
105. Baltes-Götz B. (2013): *Behandlung fehlender Werte in SPSS und Amos*. Universität Trier Zentrum für Informations-, Medien und Kommunikationstechnologie (ZIMK); p. 29-33.
106. WALACH H. (2014): *Power-Analyse: die Magie der Statistik – Oder: Der Unterschied zwischen Signifikanz und Relevanz 2014* [updated Mai 2014. Available from: http://harald-walach.de/wp-content/uploads/2014/05/Walach_Methodenlehre-Teil13_Poweranalyse.pdf].
107. FAUL F., ERDFELDER E., LANG A-G. & BUCHNER A. (2007): *G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social., behavioral., and biomedical sciences*. — *Behavior Research Methods*. **39**(2): 175-91.
108. GANDHI S., SHARIFF S.Z., AL-JAISHI A., REISS J.P., MAMDANI M.M., HACKAM D.G. & et al. (2017): *Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults*. — *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. **69**(1): 87-96.
109. FARMAND S., LINDH J.D., CALISSENDORFF J., SKOV J., FALHAMMAR H., NATHANSON D. & et al. (2018): *Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia*. — *The American journal of medicine*. **131**(1): 56-63.
110. EGGER C., MUEHLBACHER M., NICKEL M., GERETSEGGER C. & STUPPAECK C. (2006): *A review on hyponatremia associated with SSRIs., reboxetine and venlafaxine*. — *Int J Psychiatry Clin Pract*. **10**(1): 17-26.
111. HOORN E.J. & ZIETSE R. (2008): *Hyponatremia revisited: translating physiology to practice*. — *Nephron Physiology*. **108**(3): p46-59.
112. MANNESSE C.K., JANSEN P.A., VAN MARUM R.J., SIVAL R.C., KOK R.M., HAFFMANS P.M. & et al. (2013): *Characteristics., prevalence., risk factors., and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study*. — *Maturitas*. **76**(4): 357-63.
113. FRIEDMAN E., SHADEL M., HALKIN H. & FARFEL Z. (1989): *Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis*. — *Annals of internal medicine*. **110**(1): 24-30.
114. COLATSKY T.J., FOLLMER C.H. & STARMER C.F. (1990): *Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias*. — *Circulation*. **82**(6): 2235-42.
115. SCHUMACHER S.M., MCEWEN D.P., ZHANG L., ARENDT K.L., VAN GENDEREN K.M. & MARTENS JR. (2009): *Antiarrhythmic drug-induced internalization of the atrial-specific k+ channel kv1.5*. — *Circulation research*. **104**(12): 1390-8.

116. CHOI B.H., CHOI J.S., JEONG S.W., HAHN S.J., YOON S.H., JO Y.H. & et al. (2000): Direct block by bisindolylmaleimide of rat Kv1.5 expressed in Chinese hamster ovary cells. — *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **293**(2): 634-40.
117. THERIAULT O., POULIN H., BEAULIEU J.M. & CHAHINE M. (2015): Differential modulation of Nav1.7 and Nav1.8 channels by antidepressant drugs. — *European journal of pharmacology*. **2764**: 395-403.
118. HAMPLOVA-PEICHOVA J., KRUSEK J., PACLT I., SLAVICEK J., LISA V. & VYSKOCIL F. (2002): Citalopram inhibits L-type calcium channel current in rat cardiomyocytes in culture. — *Physiological research*. **51**(3): 317-21.
119. WITCHEL H.J., PABBATHI V.K., HOFMANN G., PAUL A.A. & HANCOX J.C. (2002): Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. — *FEBS letters*. **512**(1-3): 59-66.
120. TESCHEMACHER A.G., SEWARD E.P., HANCOX J.C. & WITCHEL H.J. (1999): Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. — *British journal of pharmacology*. **128**(2): 479-85.
121. CHOUABE C., DRICI M.D., ROMEO G., BARHANIN J. & LAZDUNSKI M. (1998): HERG and KvLQT1/IsK., the cardiac K⁺ channels involved in long QT syndromes., are targets for calcium channel blockers. — *Molecular pharmacology*. **54**(4): 695-703.
122. CARNEY R.M., FREEDLAND K.E., MILLER G.E. & JAFFE A.S. (2002): Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. — *Journal of psychosomatic research*. **53**(4): 897-902.
123. WERNICKE J., LLEDO A., RASKIN J., KAJDASZ D.K. & WANG F. (2007): An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. — *Drug safety*. **230**(5): 437-55.
124. DERBY M.A., ZHANG L., CHAPPELL J.C., GONZALES C.R., CALLAGHAN J.T., LEIBOWITZ M. & et al. (2007): The effects of suprathreshold doses of duloxetine on blood pressure and pulse rate. — *Journal of cardiovascular pharmacology*; **49**(6): 384-93.
125. PANCRIZIO J.J., KAMATCHI G.L., ROSCOE A.K. & LYNCH C. (1998): 3rd. Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs. — *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; **284**(1): 208-14.
126. CATTERALL W.A., GOLDIN A.L. & WAXMAN S.G. (2003): International Union of Pharmacology. XXXIX. Compendium of voltage-gated ion channels: sodium channels. — *Pharmacological reviews*. **55**(4): 575-8.
127. LIU M., YANG K.C. & DUDLEY S.C., Jr. (2014): Cardiac sodium channel mutations: why so many phenotypes? — *Nature reviews Cardiology*. **11**(10): 607-15.
128. JO S.H., YOUM J.B., LEE C.O., EARM Y.E. & HO W.K. (2000): Blockade of the HERG human cardiac K⁽⁺⁾ channel by the antidepressant drug amitriptyline. — *British journal of pharmacology*. **129**(7): 1474-80.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

Akronym	Bezeichnung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACN	Acetonitril
ADH	Antidiuretisches Hormon
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AMSP	Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASS	Acetylsalicylsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EZR	Extrazellulärraum
HERG	human ether-a-go-go-related gene
5-HT	5-Hydroxytryptamin
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IZR	Intrazellulärraum
K ₂ HPO ₄	Dikaliumhydrogenphosphat
MAO	Monoaminoxidase
mM	millimolar
NaCl	Natriumchlorid
NAT	Noradrenalintransporter
NSMRI	Nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SERT	Serotonin-Rückaufnahme-Transporter
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
TEA	Triethylamin
TZA	Trizyklische Antidepressiva
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
US FDA	United States Food and Drug Administration
V ₂ -Rezeptor	Vasopressin 2-Rezeptor
ZNS	Zentrales Nervensystem

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation verschiedener Antidepressiva nach Kielholz	- 4 -
Tabelle 2 Symptomatik eines Serotoninsyndroms.....	- 7 -
Tabelle 3 Kennzahlen im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings für verschiedene Antidepressiva (Unterecker et al. 2019)	- 12 -
Tabelle 4 Studienrelevante Parameter	- 21 -
Tabelle 5 HPLC Trennsysteme für jeweiligen Analyten.....	- 23 -
Tabelle 6 Übersicht der Detektorsysteme für die einzelnen Analyten	- 24 -
Tabelle 7 Nachweisgrenzen für jeweiligen Analyt	- 24 -
Tabelle 8 Kennwerte des BMI bezüglich des Geschlechts der Patienten.....	- 33 -
Tabelle 9 Häufigkeiten und Anteilwerte (Zeilenprozente) zur Verteilung der BMI-Kategorien gemäß WHO-Klassifikation bezüglich des Geschlechts der Patienten	- 34 -
Tabelle 10 Kennwerte der studienrelevanten Parameter bezüglich der beiden Alterskategorien ..	- 34 -
Tabelle 11 Prüfgrößen für den Vergleich der beiden Altersgruppen in den studienrelevanten Parameter sowie Kennwerte der gesamten Stichprobe	- 35 -
Tabelle 12 <i>Koeffizienten der Prädiktoren in den Modellen für die Vorhersage der Kriterien Natrium, QTcB, QTcF und Herzfrequenz</i>	- 43 -

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Regressionsanalyse basierend auf der Methode der kleinsten Quadrate.....	- 27 -
Abbildung 2. Effektgröße f^2 gemäß der Klassifikation nach Cohen als Funktion des Stichprobenumfangs n unter Annahme $\alpha = 5\%$ sowie Berücksichtigung der Power $(1 - \beta)$ zwischen 80 und 95 %.....	- 32 -
Abbildung 3. Altersverteilung bezüglich des Geschlechts der Patienten zum Befundungszeitpunkt. -	32
Abbildung 4. Verteilung des BMI bezüglich des Geschlechts der Patienten ($n=1568$ gültige Fälle) . -	33 -
Abbildung 5. Kreatinin ($n=1631$; 99,3%)	- 36 -
Abbildung 6. Kalium ($n=1635$; 99,5%)	- 36 -
Abbildung 7. Natrium ($n=1635$; 99,5%).....	- 37 -
Abbildung 8. Herzfrequenz ($n=1408$; 85,7%)	- 37 -
Abbildung 9. QTcB ($n=1406$; 85,6%).....	- 38 -
Abbildung 10. QTcF ($n=1406$; 85,6%)	- 38 -
Abbildung 11. Verteilung von Citalopram ($n=90$).....	- 40 -
Abbildung 12. Verteilung von Escitalopram ($n=463$)	- 40 -
Abbildung 13. Verteilung von Sertralin ($n=183$).....	- 41 -
Abbildung 14. Verteilung von Duloxetin ($n=79$)	- 41 -
Abbildung 15. Verteilung von Venlafaxin ($n=740$)	- 42 -

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei meiner Doktorarbeit und während meines Studiums unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Dr. Leif Hommers für die umfassende Unterstützung und Betreuung bei Erstellung dieser Arbeit. Er hat mich einerseits zu selbstständigem, selbstverantwortlichem Arbeiten motiviert, andererseits meine Fragen und Anliegen schnellstmöglich beantwortet. Durch ihn war es mir möglich, wissenschaftlich tätig zu sein und diese Arbeit ohne jegliche Restriktionen zu schreiben. Ich habe viel in Bezug auf Medikamente, ihre Wirkungen und auch unerwünschten Wirkungen gelernt, die für meine weitere klinische Tätigkeit als Ärztin durchaus relevant sind.

Ein großes Dankeschön möchte ich an Bernd richten, der mich mit viel Mühe, Geduld und Genauigkeit bei der Datenauswertung unterstützt hat, jede Frage bei statistischen Unklarheiten beantworten konnte und mich durchwegs fachkundig beraten hat.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Familie!

An meine Eltern, Karin und Alfred, für die unzähligen motivierenden Worte und die Werte, die sie mir vermittelt haben, dass sie mich auf allen Linien unterstützen, es mir ermöglicht haben, diesen Weg zu gehen, immer an mich glauben und mir vertrauen. Vielen Dank.

Diese Arbeit betreffend, danke für die sprachlichen Ratschläge und das Gegenlesen. An Papa für die Hilfe bei computertechnischen Fragen und an Mama für die Genauigkeit in germanistischen Belangen. An meine Oma, Annemarie, die immer für mich da war, mich ermutigt hat, die Doktorarbeit fertigzustellen und mich auch finanziell während des Studiums sehr oft unterstützt hat.

Danke an meine beste Freundin Angelika Neuhäusl für die liebevolle Unterstützung, das Zuhören und die gemeinsame Ablenkung auf dem Rücken der Pferde.

Danke an Nadine Eberherr, die ich während des praktischen Jahres kennenlernen durfte und mittlerweile zu meinen engsten Freunden zählen darf. Sie ist mir beim Schreiben meiner Arbeit, insbesondere der statistischen Auswertung mit Rat und Tat zur Seite gestanden und hat mich immer wieder aufs Neue aufgebaut und motiviert.

Zuletzt bedanke ich mich bei allen weiteren Verwandten, Freunden, Bekannten und Kollegen, die mich während meines Studiums, besonders während der letzten Monate fortwährend begleitet, unterstützt und motiviert haben. Diese Zeit war eine ganz besondere, geprägt von Höhen und Tiefen, aber ich möchte keinen der erlebten Momente und Augenblicke missen.