

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
1.1 Bipolare Störungen: Krankheitsbild, Epidemiologie und Diagnostik	10
1.1.1 Krankheitsbild	10
1.1.2 Epidemiologie	12
1.1.3 Ätiologie	12
1.1.4 Diagnostik	13
1.2 Pharmakotherapie bipolarer Störungen	16
1.2.1 Lithium	16
1.2.2 Antiepileptika	16
1.2.2.1 Lamotrigin (Lamictal®)	17
1.2.2.2 Carbamazepin (Tegretal®)	19
1.2.2.3 Valproinsäure (Orfiril®)	22
1.2.2.4 Oxcarbazepin (Trileptal®)	23
1.2.3 Neuroleptika	23
1.2.3.1 Quetiapin (Seroquel®)	23
1.2.3.2 Aripiprazol (Abilify®)	25
1.2.3.3 Risperidon (Risperdal®)	27
1.2.3.4 Ziprasidon (Zeldox®)	27
1.2.3.5 Olanzapin (Zyprexa®)	27
1.2.4 Antidepressiva	28
1.2.4.1 Mirtazapin (Remergil®)	28
1.2.4.2 Venlafaxin (Trevilor®)	29
1.2.4.3 Citalopram (Cipramil®)	31
1.2.4.4 Sertralin (Zoloft®)	31
1.2.5 Leitlinien zur Therapie bipolarer Störungen	32
1.3 Therapeutisches Drug Monitoring –TDM	32
1.3.1 Dosisbezogener Referenzbereich	33
1.3.2 Therapeutischer Referenzbereich	35
1.3.3 Klinisch-pharmakologische Befundung	35
1.3.4 Konbest	36
1.3.5 Ausgangsbedingungen für das TDM bei bipolaren Störungen	36
1.4 Grundlagen der Chromatographie	38
1.4.1 Hochleistungsflüssigchromatographie - HPLC	38
1.4.2 Ultra High Performance Liquid Chromatography – UHPLC	40
1.5 Die AGATE	41

2. Fragestellung der Arbeit.....	43
3. Methoden und Material	45
3.1 Methoden	45
3.1.1 AGATE-Stichtagsdatenbank.....	45
3.1.2 Probenvorbereitung.....	45
3.1.2.1 Proteinfällung	45
3.1.2.2 Flüssig-Flüssig-Extraktion	47
3.1.2.3 Festphasenextraktion (solid phase extraction – SPE)	49
3.1.3 Auswertung: Externer (ES) und interner Standard (IS)	51
3.1.4 Herstellung von Simulationsproben, Standards und Kontrollen	52
3.1.5 Validierung	54
3.1.6 Der therapeutische Referenzbereich von Lamotrigin	63
3.1.7 Statistische Auswertung	64
3.2 Material	65
3.2.1 Geräte	65
3.2.1.1 UHPLC-und HPLC-Anlage	65
3.2.1.2 Weitere verwendete Geräte	65
3.2.2 Säulenauswahl für die Chromatographie	67
3.2.3 Verwendete SPE-Kartuschen	68
3.2.4 Chemikalien und Reinsubstanzen	69
3.2.5 Herstellung und Verwendung von humanem Poolserum	72
3.2.6 Verwendete Software	73
4. Ergebnisse.....	75
4.1 AGATE-Auswertung: Verordnungsverhalten bei bipolaren Störungen in den Kliniken der AGATE 2003-2013	75
4.1.1 Patientendaten	75
4.1.1.1 Geschlechterverteilung.....	75
4.1.1.2 Altersverteilung	76
4.1.1.3 Diagnosegruppen.....	77
4.1.2 Verordnungsverhalten	78
4.1.2.1 Medikamentenverordnungen (MV)	78
4.1.2.2 Psychopharmakaverordnungen (PV).....	79
4.1.2.3 Verordnete Wirkstoffe (WS)	80
4.1.2.4 In Monotherapie verordnete Wirkstoffe.....	81
4.1.2.5 Häufige Wirkstoffkombinationen	83
4.1.2.6 Trends im Verordnungsverhalten	85
4.1.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse	86

4.2	Vorversuche: Übertragung einer bestehenden HPLC-Methode auf die UHPLC	88
4.2.1	Säulenwahl	88
4.2.2	Fließmittelzusammensetzung	90
4.2.2.1	Messung mit Phosphatpuffer pH 3 und Acetonitril	91
4.2.2.2	TDM-3a Puffer	92
4.2.2.3	Optimierung der Fließmittelzusammensetzung	94
4.3	Vergleich: Messung mit HPLC- und UHPLC-Anlage.....	96
4.3.1	Chromatographische Bedingungen	96
4.3.2	Kostenvergleich.....	97
4.4	Entwicklung einer neuen UHPLC-Methode zum quantitativen Nachweis von Psychopharmaka zur Therapie bipolarer Störungen	98
4.4.1	Chromatographische Bedingungen	98
4.4.1.1	Säulenwahl	98
4.4.1.2	Fließmittelzusammensetzung.....	98
4.4.1.3	Detektionswellenlängen	99
4.4.2	Probenvorbereitung.....	99
4.4.2.1	Proteinfällung	99
4.4.2.2	Flüssig-Flüssig-Extraktion	101
4.4.2.3	Festphasenextraktion (SPE)	102
4.5	Zusammenfassung der neu entwickelten UHPLC-Methode.....	106
4.5.1	Zusammenfassung der SPE-Aufarbeitung mit Agilent Bond Elut Plexa® Kartuschen	106
4.5.2	Zusammenfassung der UHPLC-Bedingungen.....	106
4.6	Validierung	107
4.7	Messung von Patientenproben	144
4.7.1	Carbamazepin.....	145
4.7.2	Quetiapin.....	146
4.7.3	Mirtazapin	147
4.7.4	Venlafaxin	148
4.7.5	Lamotriginproben ohne F31 Diagnose	149
4.7.6	Gesamtauswertung	150
4.8	Der therapeutische Referenzbereich von Lamotrigin	151
4.8.1	Konbest-Auswertung	151
4.8.2	Gemessene Lamotriginproben mit F31-Diagnose	157

5. Diskussion	159
5.1 AGATE Auswertung	159
5.2 Methodenentwicklung	161
5.2.1 Säulenwahl	161
5.2.2 Fließmittelzusammensetzung	161
5.3 Entwicklung einer neuen UHPLC-Methode zum quantitativen Nachweise von Psychopharmaka zur Therapie bipolarer Störungen	162
5.3.1 Chromatographische Bedingungen	162
5.3.2 Probenvorbereitung	163
5.3.3 Validierung	165
5.4 Vergleich HPLC und UHPLC	166
5.5 Messung von Patientenproben	167
5.5.1 Patient F – Quetiapin	167
5.5.2 Patient C – Quetiapin	167
5.5.3 Carbamazepinproben	168
5.5.4 Mirtazapin	169
5.5.5 Lamotrigin	170
5.6 Der therapeutische Referenzbereich von Lamotrigin	170
5.6.1 Konbest-Auswertung	170
5.6.2 Messung von Patientenproben	172
6. Zusammenfassung	173
7. Summary	175
8. Anlagen	177
8.1 Anforderungsbogen zur Konzentrationsbestimmung	177
8.2 Patientenbefunde	178
8.2.1 Quetiapin – Patient F	178
8.2.2 Quetiapin - Patient C	179
8.2.3 Carbamazepin - Patient I	180
8.2.4 Lamotrigin – Patient 2	181
8.3 Abkürzungsverzeichnis	182
8.4 Legende zur Stichtagsauswertung	184
8.5 Publikationen	185
8.6 Lebenslauf	186
8.7 Danksagung	188
8.8 Literaturverzeichnis	190