

Diplomarbeit

**Blutgerinnungsparameter und Thrombozyten bei
Patientinnen und Patienten mit Bipolarer affektiver
Störung**

*Retrospektive Datenanalyse des Einflusses von Phasenprophylaxe und
selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer*

eingereicht von

Viktor de la Motte

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische

Medizin

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof.in Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. et scient. med.
Eva Reininghaus, MBA**

**Univ. FÄ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. et scient. med. Bakk. rer. nat.
Susanne Bengesser**

Graz, am 17.01.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.01.2021

Viktor de la Motte eh.

Vorwort

„Forschung am Menschen ist kein Air Bag und der Proband kein Dummy“

-Dr. Stephan de la Motte-

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei dem Team der Spezialambulanz für bipolare affektive Störungen bedanken. Für eineinhalb Jahre, in denen ich viel über wissenschaftliches Arbeiten und die Arbeit an Patienten und Patientinnen mit psychischen Erkrankungen lernen konnte. Danke für das Vertrauen und die herzliche Aufnahme ins Team der Tester.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuerinnen Eva Reininghaus und Susanne Bengesser für die Unterstützung und Hilfe bei der Fertigstellung dieser Diplomarbeit.

Danke an meine Freundinnen und Freunde sowie Mitstreiterinnen und Mitstreiter, die mich auf meinem Weg die letzten Jahre begleitet haben.

Ich danke meiner lieben Familie und meinen Eltern, die mir ermöglicht haben, Medizin zu studieren. Für den bedingungslosen Rückhalt, Bestärkung und eine stets leitende Hand.

Vielen Dank Stephan H. für deine Hilfe und deine Geduld mich in allen Fragen und Lebenslagen zu unterstützen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	i
Vorwort.....	ii
Danksagung.....	iii
Inhaltsverzeichnis.....	iv
Abkürzungen und deren Erklärung.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	ix
Abstract.....	x
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen.....	xi
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Bipolare affektive Störung.....	1
1.1.1 Definition und Einteilung.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	5
1.1.3 Vulnerabilitäts-Stress-Modell.....	5
1.1.3.1 Psychosoziale Belastungsfaktoren.....	6
1.1.3.2 Biologische Prädisposition.....	7
1.1.4 Therapie.....	10
1.1.4.1 Phasenprophylaxe.....	11
1.1.4.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.....	14
1.2 Hämostase.....	16
1.2.1 Primäre Hämostase.....	16
1.2.2 Sekundäre Hämostase.....	19
1.2.3 Bipolare Störung und Hämostase.....	24
1.2.4 Auswirkungen der Medikation auf Hämostase.....	27
1.3 Hypothesen.....	31
2 Material und Methoden.....	32
2.1 Studiendesign und Stichprobe.....	32
2.2 Labordiagnostik.....	35
2.3 Statistische Auswertung.....	37
3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen.....	38
3.1 Allgemeine Ergebnisse.....	38
3.2 Unterschiede der Blutgerinnungsparameter.....	41
3.2.1 Unterschiede der INR.....	41
3.2.2 Unterschiede der aPTT.....	46
3.2.3 Unterschiede der Thrombozytenzahl.....	50
4 Diskussion.....	54
4.1 INR: Einfluss von Phasenprophylaxe und SSRIs.....	54
4.2 aPTT: Einfluss von Phasenprophylaxe und SSRIs.....	57
4.3 Thrombozytenzahl: Einfluss von Phasenprophylaxe und SSRIs.....	60
4.4 Konklusion.....	64
Literaturverzeichnis.....	65

Abkürzungen und deren Erklärung

ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
DSM-V	Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen
CACNA1C	Calcium voltage-gated channel subunit alpha-1 C
ANK3	Ankyrin-3
NSC	Nucleus suprachiasmaticus
ARNTL	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
T4	Thyroxin
PET-CT	Positronen-Emissions-Computertomographie
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
PI	Phosphatidylinositol
5-HT	5-Hydroxytryptamin
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
AMPA	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoazolepropionic-säure
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
5-HTT	5-Hydroxytryptophantransporter
TCA	Trizyklische Antidepressiva
SNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
ADP	Adenosindiphosphat
vWF	von-Willebrand-Faktor
GP Ib/IX	Glykoprotein Ib/IX

GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
COX	Cyclooxygenase
TPZ	Thromboplastinzeit
INR	International Normalized Ratio
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
ROS	freie Sauerstoffradikale
NO	Stickstoffmonoxid
CRP	C-reaktives Protein
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
t-PA	tissue-type-Plasminogenaktivator
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
BIPLONG	Bipolare Störung im Langzeitverlauf
SKID	Strukturiertes klinisches Interview
MRT	Magnetresonanztomographie
TZZ	Thrombozytenzahl
PZ	Prothrombinzeit
fl	Femtoliter
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: BIOPSYCHOSOZIALES MODELL DER BIPOLAREN STÖRUNG.....	6
ABBILDUNG 2: HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSEN-ACHSE (HPA).....	9
ABBILDUNG 3: DEPOLARISATION DER NERVENZELLE UND ANGRIFFSPUNKTE DER ANTIKONVULSIVA.....	14
ABBILDUNG 4: DARSTELLUNG EINES BLUTGEFÄSSES OHNE GERINNUNGSAKTIVITÄT.....	17
ABBILDUNG 5: AKTIVIERUNG DER THROMBOZYTEN BEI GERINNUNGSSTIMULUS.....	18
ABBILDUNG 6: ABSCHIEDUNGSTHROMBUS AM GEWEBSDEFEKT.....	19
ABBILDUNG 7: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SEKUNDÄREN HÄMOSTASE.....	21
ABBILDUNG 8: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG NETZ AUS FIBRINPOLYMEREN.....	22
ABBILDUNG 9: ÜBERSICHT DER BIPLONG-STUDIE.....	33
ABBILDUNG 10: STANDARDISIERTE ABFOLGE DER VISITENINHALTE V1-V9.....	33
ABBILDUNG 11: BALKENDIAGRAMM DER GESCHLECHTERVERTEILUNG IN BIPOLAR- UND KONTROLLGRUPPE	38
ABBILDUNG 12: BOX-PLOT DER ALTERSVERTEILUNG ZWISCHEN BIPOLAR- UND KONTROLLGRUPPE.....	39
ABBILDUNG 13: BALKENDIAGRAMM DES RAUCHVERHALTENS IN BIPOLAR- UND KONTROLLGRUPPE.....	40
ABBILDUNG 14: KREISDIAGRAMME DER EINZELAUFSSTELLUNG MEDIKAMENTÖSER THERAPIE DER BIPOLARGRUPPE MIT PHASENPROPHYLAXE OHNE SSRI (INR).....	42
ABBILDUNG 15: KREISDIAGRAMME DER EINZELAUFSSTELLUNG MEDIKAMENTÖSER THERAPIE DER BIPOLARGRUPPE MIT PHASENPROPHYLAXE + SSRI (INR).....	42
ABBILDUNG 16: BALKENDIAGRAMM DER INR-MITTELWERTE.....	44
ABBILDUNG 17: KREISDIAGRAMME DER EINZELAUFSSTELLUNG MEDIKAMENTÖSER THERAPIE DER BIPOLARGRUPPE MIT PHASENPROPHYLAXE OHNE SSRI (APTT).....	47
ABBILDUNG 18: KREISDIAGRAMME DER EINZELAUFSSTELLUNG MEDIKAMENTÖSER THERAPIE DER BIPOLARGRUPPE MIT PHASENPROPHYLAXE + SSRI (APTT).....	47
ABBILDUNG 19: BALKENDIAGRAMM DER APTT-MITTELWERTE.....	49
ABBILDUNG 20: KREISDIAGRAMME DER EINZELAUFSSTELLUNG MEDIKAMENTÖSER THERAPIE DER BIPOLARGRUPPE MIT PHASENPROPHYLAXE OHNE SSRI (THROMBOZYTENZAHLE).....	51
ABBILDUNG 21: KREISDIAGRAMME DER EINZELAUFSSTELLUNG MEDIKAMENTÖSER THERAPIE DER BIPOLARGRUPPE MIT PHASENPROPHYLAXE + SSRI (THROMBOZYTENZAHLE).....	51
ABBILDUNG 22: BALKENDIAGRAMM DER THROMBOZYTENZAHLE-MITTELWERTE.....	53

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DIAGNOSEKRITERIEN AFFEKTIVER EPISODEN NACH ICD-10.....	2
TABELLE 2: NEUROBIOCHEMISCHE VERÄNDERUNGEN WÄHREND AFFEKTIVEN EPISODEN.....	11
TABELLE 3: GRANULA UND DEREN INHALT IN THROMBOZYTENZYTOSOL.....	16
TABELLE 4: PLASMATISCHE GERINNUNGSFAKTOREN.....	19
TABELLE 5: PARAMETER PLASMATISCHER GERINNUNG.....	23
TABELLE 6: NEBENWIRKUNGEN DER ANTIKONVULSIVA.....	28
TABELLE 7: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STICHPROBE.....	34
TABELLE 8: GESAMTE STICHPROBE.....	38
TABELLE 9: KREUZTABELLE DES RAUCHVERHALTENS DER GESAMTEN STICHPROBE.....	40
TABELLE 10: DESKRIPTIVE STATISTIK DER BIPOLAR- UND KONTROLLGRUPPE ZUR UNTERSUCHUNG VON UNTERSCHIEDEN DER INR WERTE.....	41
TABELLE 11: TESTKOHORTEN DER BIPOLARGRUPPE (INR).....	41
TABELLE 12: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN ART DER PHASENPROPHYLAXE UND GESCHLECHT IN DER KOHORTE DER BIPOLAREN OHNE SSRI (INR).....	42
TABELLE 13: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN ART DER PHASENPROPHYLAXE UND GESCHLECHT IN DER KOHORTE DER BIPOLAREN MIT SSRI (INR).....	43
TABELLE 14: INR-MITTELWERTE DER BIPOLAR- UND KONTROLLGRUPPE.....	44
TABELLE 15. DESKRIPTIVE STATISTIK DER BIPOLAR- UND KONTROLLGRUPPE ZUR UNTERSUCHUNG VON UNTERSCHIEDEN DER APTT WERTE.....	46
TABELLE 16: TESTKOHORTEN DER BIPOLARGRUPPE (APTT).....	46
TABELLE 17: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN ART DER PHASENPROPHYLAXE UND GESCHLECHT IN DER KOHORTE DER BIPOLAREN OHNE SSRI (APTT).....	47
TABELLE 18: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN ART DER PHASENPROPHYLAXE UND GESCHLECHT IN DER KOHORTE DER BIPOLAREN MIT SSRI (APTT).....	48
TABELLE 19: APTT-MITTELWERTE DER BIPOLAR- UND KONTROLLGRUPPE.....	49
TABELLE 20: DESKRIPTIVE STATISTIK DER BIPOLAR- UND KONTROLLGRUPPE ZUR UNTERSUCHUNG VON UNTERSCHIEDEN DER THROMBOZYTENZAHLEN.....	50
TABELLE 21: TESTKOHORTEN DER BIPOLARGRUPPE (THROMBOZYTENZAHLEN).....	50
TABELLE 22: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN ART DER PHASENPROPHYLAXE UND GESCHLECHT IN DER KOHORTE DER BIPOLAREN OHNE SSRI (THROMBOZYTENZAHLEN).....	51
TABELLE 23: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN ART DER PHASENPROPHYLAXE UND GESCHLECHT IN DER KOHORTE DER BIPOLAREN MIT SSRI (THROMBOZYTENZAHLEN).....	52
TABELLE 24: THROMBOZYTENZAHLEN-MITTELWERTE IN GIGA/LITER DER BIPOLAR- UND KONTROLLGRUPPE.....	53

Zusammenfassung

Die bipolare affektive Störung beschreibt eine Gruppe von Erkrankungen, welche mit akuten Episoden von Manie und Depression einhergehen. Als medikamentöse Therapie werden Stimmungsstabilisatoren (Phasenprophylaktika) wie Lithium, atypischen Antipsychotika und/oder Antikonvulsiva eingesetzt, in depressive Phasen werden vorübergehend Antidepressiva, wie die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) verordnet.

Da Nebenwirkungen dieser Substanzen hinsichtlich hämostatischer Abläufe beschrieben wurden ist es Ziel dieser Diplomarbeit den Einfluss von Phasenprophylaktika, sowie SSRIs, auf die Hämostase zu untersuchen.

Die retrospektive Datenanalyse von Patienten und Patientinnen mit einer bipolaren Erkrankung und gesunde Kontrollen untersuchte die Thrombozytenzahl (TZZ), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die International Normalized Ratio (INR). Die Analysen wurden getrennt für Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe, mit Phasenprophylaxe und SSRI sowie gesunden Kontrollen ohne Medikation durchgeführt.

Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe ohne die Zugabe eines SSRIs wiesen geringere INR Werte verglichen mit Personen die eine Kombinationstherapie aus Phasenprophylaxe + SSRI einnahmen, sowie gesunden Kontrollen auf. Es bedarf weitere Studien, um die Beeinträchtigung der Gerinnungskaskade zu untersuchen da in der vorliegenden Studie lediglich die aPTT und INR der plasmatischen Gerinnung erfasst wurden. Das Thema ist von hoher Relevanz, da die hohe Zahl an somatischen Erkrankungen bei Menschen mit bipolarer Störung bekannt ist und sich Veränderungen in der Gerinnung massiv auf die somatische Gesundheit auswirken.

Abstract

The bipolar affective disorder includes manic and depressive periods, which are treated with mood stabilizers, a combination of lithium, anti-psychotic and anti-convulsive working drugs as well as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Since side-effects of these medications can affect parts of the coagulation cascade, this study is set out to identify the influence of SSRIs onto key parameters of coagulation.

Within a retrospective data analysis platelet count, activated partial thromboplastin time (aPTT) and international normalized ratio (INR) were measured in healthy patients and patients taking a combination of mood stabilizers with or without SSRIs.

Patients taking mood stabilizers without the addition of SSRIs presented a decreased INR ($p=0.054$) in comparison with mood stabilizers plus SSRIs and healthy individuals. A more in depth approach for parameters of the coagulation cascade is necessary as this study only addressed aPTT and INR. The topic is highly relevant because the high number of somatic diseases in people with bipolar disorder is well known and changes in coagulation have a massive impact on somatic health.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Bisher keine erfolgten Veröffentlichungen.

1 Einleitung

1.1 Die Bipolare affektive Störung

1.1.1 Definition und Einteilung

Die bipolare affektive Störung ist eine psychische Erkrankung, die bereits im Jahre 1966 von *Angst* und *Perris* untersucht wurde. Es wurde eine manische Komponente der Depression als eine Verlaufsform der depressiven Erkrankung angenommen und nicht, wie es nach heutigem Wissenstand nach Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10), eine eigene Krankheitsgruppe darstellt (1).

Der chronisch rezidivierende Charakter äußert sich durch Schwankungen der Gefühlslage und des Energieniveaus entlang eines Spektrums vom depressiven zum manischen Pol. Die Phasen zwischen akuten Episoden (Depression und Manie) sind charakterisiert durch eine Abnahme klinischer Symptome und einer normalisierten Stimmungslage, welche als *Euthymie* bezeichnet wird (2, 3). Es werden verschiedene Unterformen der bipolaren affektiven Störung beschrieben, welche sich durch unterschiedliche Schweregrade der einzelnen Episoden unterscheiden lassen. (4). Affektive Störungen zeigen eine Tendenz, im Verlauf der Erkrankung ineinander überzugehen. Dies erschwert den Prozess der Diagnostik und das Zuführen in eine adäquate Versorgung. Kriterium für die bipolare affektive Störung ist das Auftreten von mindestens zwei Krankheitsepisoden (Depression und Manie), die klar voneinander abgrenzbar sind. Hinsichtlich Stimmung, Antrieb, und Aktivitätsniveau kann zwischen Manie und Depression unterschieden werden (3). In Tabelle 1 können die exakten Diagnosekriterien nach ICD-10 für manische und depressive Episoden entnommen werden.

Affektive Episoden		
	Manie	Depression
Zeitkriterium	≥ 7 Tage	≥ 14 Tage
Hauptsymptome	Gehobene/gereizte Stimmung	Depressive Stimmung Antriebslosigkeit Interessensverlust
Nebensymptome	Aktivitätssteigerung Logorrhoe Ideenflucht Soziale Enthemmung Reduktion des Schlafbedürfnisses Größenwahn Konzentrationschwäche Risikoreiches Verhalten Gesteigerte sexuelle Aktivität	Konzentrationschwäche Einfallsarmut Entscheidungsarmut Pessimistisches Grübeln Aufmerksamkeitsverlust Gedankenkreisen Suizidale Handlungen Schlafstörungen Selbstwertminderung Hoffnungslosigkeit

Tabelle 1: Diagnosekriterien affektiver Episoden nach ICD-10

Für die Diagnose einer akuten affektiven Episode muss das Zeitkriterium der klinischen Symptomatik von mindestens sieben Tagen (Manie) und mindestens 14 Tagen (Depression) erfüllt sein. Hauptsymptome müssen für die klinische Diagnose nachweisbar sein. Im Falle der depressiven Episode müssen von drei aufgelisteten Symptomen mindestens zwei erfüllt sein. Das Hauptsymptom der Manie beschreibt eine gehobene oder gereizte Stimmungslage. Die Depression ist charakterisiert durch Antriebslosigkeit, Interessensverlust und eine depressive Stimmung. Die Anzahl zusätzlich vorhandener Nebensymptome bestimmen den Schweregrad einer affektiven Episode (5-9).

Inhalt der Tabelle wurde adaptiert von (5-9)

Die Unterscheidung unipolarer Depressionen von bipolaren Störungen ist nicht immer möglich, da in vielen Fällen einer bipolaren Störung initial depressive Phasen auftreten, und erst mit zeitlicher Latenz manische Episoden auftreten (10). Die Diagnose ergibt sich somit aus der Zusammenschau der Symptomatik, Vorgeschichte und dem Krankheitsverlauf entsprechend der ICD-10 Diagnosekriterien (8). Im Folgenden werden die Unterformen der bipolaren affektiven Störung näher erläutert.

Hypomanie

Die Hypomanie bezeichnet einen Zustand gehobener Stimmung, erhöhter Aktivität und gehobenem Antriebsniveau, erfüllt aber die vollen Kriterien der Manie (Zeitkriterium, Ausprägungsgrad) nicht. Diagnostisch relevant ist eine Persistenz

der Symptomatik für mindestens vier Tage und das Noch-Vorhandensein eines Realitätsbezuges.

Hypomanische Patienten und Patientinnen fallen durch ein reduziertes Schlafbedürfnis und Logorrhoe auf. Zusätzlich können soziale Enthemmung, gesteigertes sexuelles Interesse und leichtsinnige Verhaltensweisen wie ungehemmte Geldausgaben auftreten. Charakteristisch für hypomanische Störungen ist meist ein fehlender negativer Einfluss auf die Ausübung alltäglicher Aufgaben und Berufsleben. Unter Umständen können gesteigerte Kreativität und Ideenreichtum als positiv empfunden werden und ein subjektives Krankheitsgefühl unterbinden. Nicht selten sind Patienten und Patientinnen in einer Hypomanie funktionsfähig und profitieren hinsichtlich beruflicher Aufgaben von gesteigertem Energieniveau. Arztkonsultationen und therapeutische Interventionen erfolgen bei diesem Krankheitsbild oft verzögert (5, 11).

Bipolar I und II

Das diagnostische und statistische Handbuch psychischer Störungen (DSM-V) beschreibt zwei Verlaufsformen der Bipolaren Erkrankung.

Die **Bipolar I** Störung wird durch das Auftreten mindestens einer manischen und einer depressiven Episode definiert welche die Diagnosekriterien (vgl. Tabelle 1) erfüllen. Hingegen sind für die **Bipolar II** Störung lediglich depressive und hypomanische Episoden charakteristisch. In beiden Fällen müssen für eine eindeutige Diagnose, die Episoden klinisch voneinander abgrenzbar sein (7).

Zyklothymie

Die Zyklothymie umfasst einen Zustand labiler Stimmungslage mit Wechsel von subdepressiver und hypomanischer Symptomatik über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren. Eindeutige Charakteristika der Depression oder Manie werden bei diesem Krankheitsbild jedoch nicht erfüllt. Nach ICD-10 Kriterien ist es den anhaltenden affektiven Störungen zuzuordnen. Die Diagnosekriterien des DSM-V hingegen verstehen die Zyklothymie als eine Form der bipolaren affektiven Störung. Typisch für Patienten und Patientinnen ist eine verzögerte Arztkonsultation aufgrund eines geringeren Leidensdrucks (1, 4, 12, 13).

Mischzustände der Episoden

Affektive Episoden weisen spezifische Merkmale einer Depression oder Manie auf. Während akuter Episoden können sowohl manische als auch depressive Symptome parallel verlaufen und einen Mischzustand der Symptome erzeugen (1). Gemäß ICD-10 ist eine Dauer der Symptomatik von mindestens 14 Tagen obligat (5, 6). Das Auftreten sogenannter Mischzustände gilt als prognostisch ungünstig und wird mit einem schwereren Krankheitsverlauf und einer gesteigerten Prävalenz an Komorbiditäten assoziiert. Die Komplexität der Diagnostik und therapeutischer Intervention ist bei Mischzuständen der Episoden von besonderer Bedeutung (14).

Rapid cycling

Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde wird das *rapid cycling* als ein Zusatzmerkmal beschrieben, das bei jeder Form der bipolaren Störung auftreten kann (15). Werden vier oder mehr Episoden einer Manie, Depression, Hypomanie oder Mischzustands binnen eines Jahres diagnostiziert, sind die Kriterien für ein *rapid cycling* erfüllt (4). Epidemiologisch gesehen sind mehr Männer als Frauen von dieser Verlaufsform betroffen (13).

Prodromalstadium

Die bipolare affektive Störung beginnt in den meisten Fällen über einen Zeitraum von mehreren Monaten, die eine zunehmende Intensität klinischer Symptome beinhalten. Dieses Prodromalstadium kann für die klinische Praxis von Bedeutung und für eine frühzeitige Diagnose relevant sein.

Eine klinische Studie von Bipolar I Patienten und Patientinnen mit manischer Indexepisode ergab, dass 88.5% der Untersuchten vor Auftreten der ersten Episode bereits ein Prodromalstadium aufwiesen (16).

1.1.2 Epidemiologie

Bipolar II Störungen können im Zuge der Diagnostik unentdeckt bleiben, da Patienten und Patientinnen in Phasen der Hypomanie tendenziell weniger ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und nur während depressiven Episoden ärztlichen Kontakt suchen. Am Beispiel einer retrospektiven Datenanalyse diagnostizierter depressiver Patienten und Patientinnen konnte eine Überschneidung der Symptomatik mit der Bipolar II Störung gezeigt werden (13). Daran wird deutlich, dass affektive Erkrankungen ineinander übergehen können und Reevaluationen der Diagnose wichtig sind (13). Im Jahr 2000 gingen Angst und Akisal von einer Prävalenz von 1% für die Bipolar I Störung und 1,5-3% für die Bipolar II Störung aus. Zum heutigen Zeitpunkt wird von einer Lebenszeitprävalenz bipolarer Erkrankungen von 5% ausgegangen (13, 17).

Die Bipolar I Störung tritt innerhalb beider Geschlechter gleichermaßen auf, zeigt jedoch einen früheren Beginn bei männlichen Patienten (4, 13). Die Bipolar II Störung findet sich dagegen gehäuft bei weiblichen Patientinnen (4).

Zusammenfassend ist trotzdem zu sagen, dass innerhalb des Spektrums bipolarer Störungen das Geschlechterverhältnis ausgeglichen ist (13, 18). Der Krankheitsbeginn liegt meist vor dem 25. Lebensjahr und darf nicht mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung verwechselt werden, der typischerweise später geschieht (19).

1.1.3 Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Die Ursachen der bipolaren affektiven Störung sind bis zum heutigen Zeitpunkt nicht restlos geklärt, eine multifaktorielle Pathogenese gilt jedoch als unumstritten. Viele Faktoren aus Umwelt, Lebensumständen und genetischer Prädisposition greifen ineinander und begünstigen die Entstehung bipolarer Störungen. In diesem Zusammenhang wird von einem Vulnerabilitäts-Stress-Modell gesprochen, welches biopsychosoziale Aspekte eines Individuums in die Entstehung einer Krankheit miteinbezieht. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell beschreibt verschiedene Risikofaktoren, die bei entsprechenden individuellen Gegebenheiten zur Entstehung von Erkrankungen führen kann. Daher werden nicht singuläre

Ereignisse, sondern die Zusammenschau aller biopsychosozialen Aspekte ätiopathogenetisch eingeordnet (12, 20).

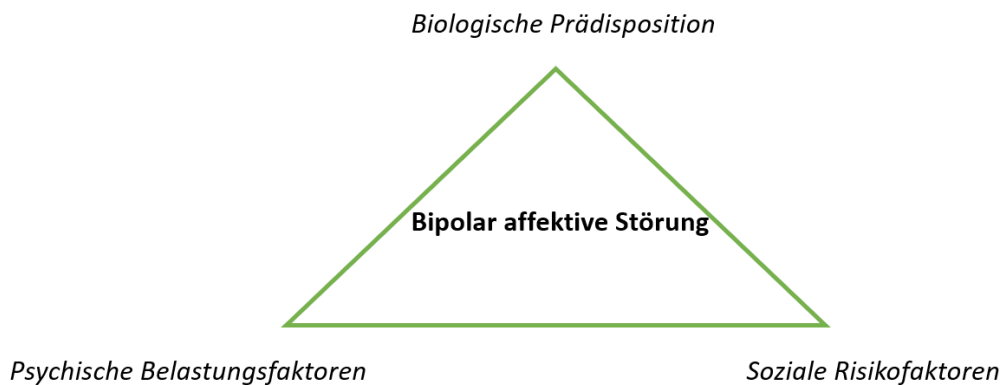


Abbildung 1: Biopsychosoziales Modell der Bipolaren Störung

Das Biopsychosoziale Modell stellt eine Verbindung der drei Aspekte (Biologie, Sozialleben, Psyche) eines Individuums her. Jeder dieser Aspekte beeinflusst die Krankheitsentstehung und kann ineinandergreifen. Das Risiko für die Entstehung der Bipolaren Störung kann sich potenzieren, wenn durch das Zusammenspiel der biologischen Prädisposition, psychische Belastungen und krankheitsfördernde soziale Faktoren eine individuelle Konstellation ergeben, die auslösend wirken kann (12, 20).

Abbildung wurde adaptiert von (12, 20)

1.1.3.1 Psychosoziale Belastungsfaktoren

Bestimmte Lebensumstände und psychische Belastungen können Patienten und Patientinnen in einen Zustand erhöhter Vulnerabilität für affektive Erkrankungen versetzen. Zum Beispiel sind kritische Lebensereignisse wie Traumatisierungen im Zuge von Verlusten oder körperlicher Funktionseinschränkungen als potenzielle Risikofaktoren zu verstehen. Auch Veränderungen der Lebenssituation wie der Verlust des Arbeitsplatzes können akute Stressreaktionen hervorrufen, die für die Pathogenese der affektiven Erkrankung von Bedeutung sein können (12, 20).

Das Wochenbett als auch die gesamte peri- und postpartal Zeit gilt als Risikofaktor für psychische Destabilisierungen und gerät immer wieder in den Fokus, möglicher Auslöser psychischer Erkrankungen zu sein. In einer Studie für das Auftreten peripartaler affektiver Episoden wurde eine Gruppe Bipolar I (n=980) und Bipolar II (n=232) Patientinnen herangezogen. Als Ergebnis wurde ein 40 bis 50 prozentiges Risiko für das Auftreten postpartaler affektiver Episoden festgestellt (21).

1.1.3.2 Biologische Prädisposition

Familiarität

36,8% der Familienmitglieder eines Patienten oder einer Patientin mit diagnostizierter Bipolar I oder II Störung weisen ebenfalls eine Bipolare Störung auf. Die Rate der familiären Prädisposition beläuft sich bei Bipolar I Erkrankten auf 41,2% und bei Bipolar II auf 36,3% (22).

Im Vergleich dazu kommen bipolare Störungen in Familien mit unipolarer Depression nur zu 18,5% vor (22). Anhand von Zwillingsstudien konnte bereits der große genetische Einfluss verdeutlicht werden. Die Konkordanzrate Bipolarer Störungen bei monozygoten Gemini liegt bei 80%. Das Risiko für ordinäre Geschwister bipolar Erkrankter selbst zu erkranken ist siebenfach erhöht (7, 23).

Genetik

In einer weltweiten Genomanalyse zur Untersuchung der Korrelation genetischer Aberrationen und dem Auftreten Bipolarer Störungen konnten 19 verschiedene Genloki beschrieben werden. Der auf Chromosom 12 liegende Locus CACNA1C codiert einen spannungsabhängigen Kalziumkanal und steht in signifikantem Zusammenhang mit der bipolaren Erkrankung. Auch das das Natriumkanal-codierende Gen ANK3 steht in Zusammenhang mit der bipolaren Erkrankung (24). Dennoch ist die multifaktorielle Ursache auch einer genetischen Aberration berücksichtigt (11). Physische und psychische Funktionen unterliegen tageszeitlichen Schwankungen. Das, was als *innere Uhr* verstanden wird, ist ein Rhythmus intrazellulärer biochemischer Prozesse, der schlussendlich zu diurnalen Änderungen von Körpertemperatur, Herzfrequenz als auch Gefühlen und Emotionen führt. Der zentrale Schrittmacher der molekularen Uhr befindet sich im Nuclues Suprachiasmaticus (NSC) im Hypothalamus (25). Schrittmacher Gene (*Clock Genes*) wie zum Beispiel *ARNTL* Takten biochemische Prozesse und nehmen bei der Pathogenese bipolarer Störungen einen immer größeren Stellenwert ein. Sie konnten bereits als genetische Komponente der bipolaren Störung beschrieben werden (26, 27).

Genanalysen bipolarer Patienten und Patientinnen bestätigten einen signifikant höheren Methylierungsstatus spezifischer *ARNTL* Regionen im Gegensatz zu gesunden Kontrollen. Dies lässt die Vermutung zu, dass Clock Genes in der

genetischen Veranlagung für zirkadiane Schwankungen der Stimmung und Emotion involviert sind (28).

Schlaf

Retrospektive Datenanalysen bipolarer Patienten und Patientinnen konnten den zeitlichen Verlauf aufgetretener Schlafstörungen mit affektiven Episoden in Verbindung bringen (29). Im Durchschnitt traten ein Jahr vor Krankheitsbeginn bereits Schlafstörungen auf (29). Eine Verkürzung der totalen Schlafenszeit als auch Veränderungen des Schlafprofils sind assoziiert mit schwereren Verläufen der Manie und Rezidiven (30, 31).

Neuropathologie

Der Hippocampus stellt eine neuronale Verschaltung zur Überführung der Gedächtnisinhalte von Kurz- in Langzeitgedächtnis dar und ebnet emotionale Verarbeitungsprozesse (32). Reduktionen hippocampaler Volumina bei Patienten und Patientinnen mit bipolarer Störung konnten in Studien mit Magnetresonanztomographie (MRT) gezeigt werden. Persistierende bipolare Störungen gingen mit progredienter Abnahme der Volumina einher, was auf einen möglichen neurodegenerativen Charakter der Erkrankung hinweist (33, 34). Die Prozessierung und Bewertung emotionaler Sinneswahrnehmungen und Konsolidierung implizierter Gedächtnisinhalte wie Emotionen und Motorik verlaufen über die Amygdala. Sie bedient bei der Gedächtnisbildung das emotionale Lernen und steuert Affektverhalten sowie Affektmotorik (32). Patienten und Patientinnen mit bipolaren Störungen zeigen eine gesteigerte basale Aktivität und Volumenzunahme der Amygdala (11, 23). Studien belegen, dass eine Volumenzunahme der Amygdala in symptomfreien Nachkommen bipolarer Patienten und Patientinnen mit einer Vulnerabilität für die Entstehung der bipolaren Störung einher geht (35).

Endokrinologie

Veränderungen des zentralen Nervensystems stehen in Verbindung mit hormonellen Regelkreisen, welche mit der Bipolaren Erkrankung assoziiert sind. Das folgende Schema (Abb. 2) beschreibt die Abläufe hormoneller Regelkreise vom zentralen Stimulus bis peripher wirkendes Hormon. Negative Feedbackmechanismen regulieren Aktivität und Hormonsekretion.

Der stimulierende Einfluss der Amygdala und inhibitorischer Effekt des Hippocampus werden in dieser Abbildung ebenfalls deutlich (23).

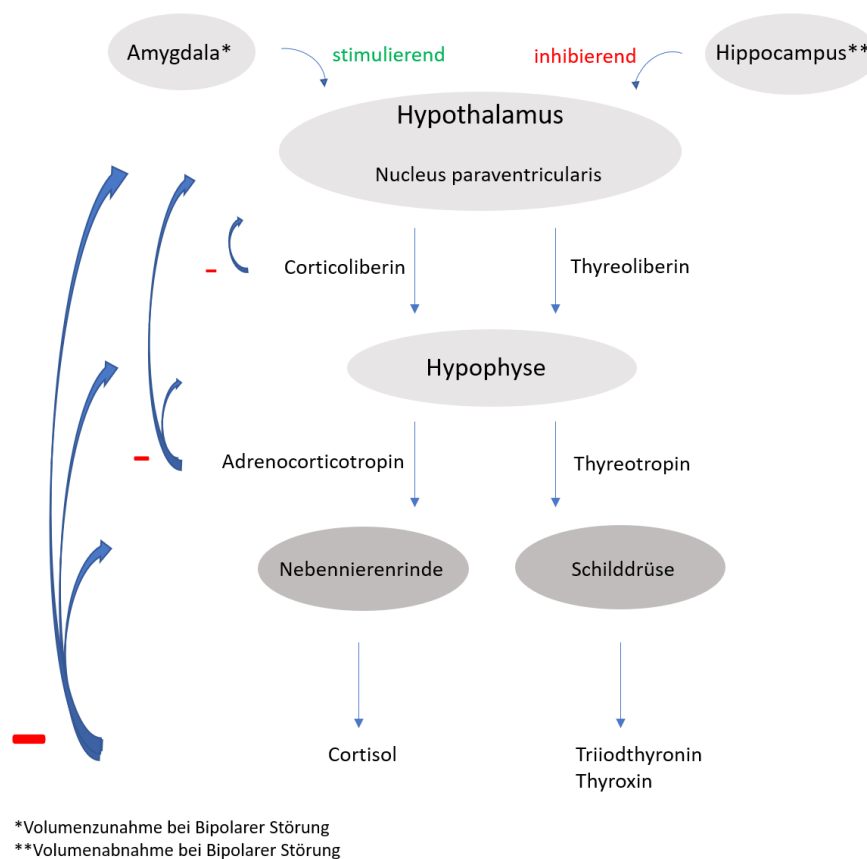


Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HPA)

Der Hypothalamus sezerniert Hypophysen stimulierende Hormone wie Corticoliberin und Thyreoliberin. Daraufhin wird aus der Hypophyse Adrenocorticoliberin freigesetzt welches die Nebennierenrinde stimuliert Cortisol zu produzieren. Thyreotropin wirkt auf Rezeptoren der Schilddrüse und führt zu einer Steigerung der Triiodthyronin- und Thyroxin-Sekretion. Negative Feedbackmechanismen der gebildeten Hormone führen zu einer Inhibierung der übergeordneten Instanz und regulieren somit die Hormonfreisetzung. Die in Bipolaren Individuen vergrößerte Amygdala bewirkt einen vermehrten Stimulus auf die HPA und steigert die periphere Hormonsekretion. Der Verkleinerung des Hippocampus führt zu einer Abnahme der hemmenden Wirkung auf den Regelkreis (23).

Abbildung wurde adaptiert von (23, 33, 34)

Die Prävalenz einer Schilddrüsendysfunktion bei bipolarer Störung liegt zweieinhalbfach höher als bei gesunden Kontrollen. Studien bestätigten eine statistisch signifikante Assoziation zwischen gesteigerten Serumwerten der Schilddrüsenhormone und dem Auftreten bipolarer Erkrankungen (36). Es wird angenommen der Thyroxin (T4) -Transport über die Blut-Hirn-Schranke ist bei Bipolarer Störung reduziert (37). Mittels iatrogenen hochdosierter T4 Gabe konnte ein mangelhafter Transport nach intrazerebral ausgeglichen und eine Normalisierung der Stoffwechsellage erzielt werden. Dies führte zu einer längerfristigen Verbesserung affektiver Symptome. Zusätzlich zeigten Positronen-Emissions-Computertomographie (PET-CT) Darstellungen eine normalisierte Aktivität des limbischen Systems (37, 38).

1.1.4 Therapie

Allgemeine Therapieprinzipien der bipolaren Störung folgen einem interdisziplinären Ansatz und umfassen eine medikamentöse Therapie sowie Elemente der Psychotherapie und Psychoedukation (39). Um auf den Zusammenhang der Medikation und Blutgerinnung eingehen zu können, werden im folgenden Kapitel nur die medikamentösen Therapieansätze der Phasenprophylaxe und Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erklärt. Bereits unipolare Depressionen wurden in Zusammenhang mit der Monoaminhypothese gebracht, die eine mangelhafte serotonerge und noradrenerge Neurotransmission beschreibt. Diese bekräftigte sich durch die klinische Wirksamkeit von serotonerg- und noradrenerg wirkenden Antidepressiva. Bei erkrankten Patienten und Patientinnen mit bipolarer affektiver Störung konnten in Studien mittels PET und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) Untersuchungen ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einer Veränderung der Neurotransmitter und affektiven Episoden gezeigt werden (Tab. 2). Darüber hinaus wurde in euthymen Phasen der Erkrankung keine Normalisierung entsprechender Pathologien beobachtet (40).

	Manische Phase	Depressive Phase
Limbisches System	Serotonin ↑	Serotonin ↓ Acetylcholin ↑
Frontaler Kortex	Dopamin ↑	Dopamin ↑ Serotonin ↓ Acetylcholin ↑
Mesencephalon	Serotonin ↑	-
Parietotemporocipitaler Kortex	Serotonin ↑	-

Tabelle 2: Neurobiochemische Veränderungen während affektiven Episoden

Manische Phasen sind assoziiert mit einer Steigerung serotonerger Neurotransmission in Bereichen des limbischen Systems, Mesencephalon und parietotemporocipitaler Kortex. Die dopaminerge Neurotransmission ist während manischen Phasen im frontalen Kortex gesteigert.

Depressive Episoden weisen eine Abnahme der serotonergen Neurotransmission im limbischen System und frontalen Kortex auf. Zunahme dopaminerge Aktivitäten im frontalen Kortex sind ebenfalls mit depressiven Phasen assoziiert (40).

Inhalt der Tabelle wurde adaptiert von (40)

1.1.4.1 Phasenprophylaxe

Phasenprophylaxen stellen verschiedene Medikamentengruppen dar, die Anwendung in der Behandlung bipolarer Störungen finden. Aufgrund eines hohen Potentials für rezidivierende affektive Episoden kann bereits eine manische Episode eine langfristige Phasenprophylaxe rechtfertigen (39, 41). Initial steht meist die Monotherapie des Lithiums im Vordergrund. Atypische Antipsychotika sowie Antikonvulsiva stehen ebenfalls für die Monotherapie zur Verfügung. Es besteht auch die Möglichkeit der Augmentation eines Therapieregimes mit Kombinationen dieser Wirkstoffgruppen (7, 42).

Lithium

Als eines der ältesten und bewährtesten Medikamente der bipolaren Störung findet das Lithium auch heute noch große Anwendung. Besonders bei Verläufen der Bipolar I Erkrankung mit manisch euphorisch dominierender Symptomatik gilt es als erstes Mittel der Wahl (7). Lithium greift in die Expression von *clock controlled genes* (z.B PER) im NSC ein und führt so zu einer konsekutiven Verlängerung der zirkadianen Periodik. Die Aktivitäten im NSC werden damit

reduziert und eine pathologisch vorverlagerte Melatoninsekretion verzögert (11, 25, 43). Die medikamentös bedingte Normalisierung der Melatoninsekretion führt zu einer Besserung affektiver Symptome (44).

Die aus amphiphilen Phospholipiden aufgebaute Zellmembran beinhaltet neben zahlreichen Lipiden das Phosphatidylinositol (PI). Patienten und Patientinnen mit bipolarer Störung wiesen Aberrationen des PI im Vergleich zu deren gesunden Kontrollen auf. Katalysierende Enzyme des Inositolstoffwechsels werden durch Lithium gehemmt und resultieren in der Abnahme intrazellulärer Kalziumkonzentrationen und verringerter Proteinkinase C Aktivität (45-48).

Ein weiterer Wirkmechanismus von Lithium wurde auf einen in bipolaren Individuen beschriebenen Gendefekt zurückgeführt. Die ErbB4-Deletion führt zu einer Aktivitätssteigerung noradrenerger Neurone im Locus coeruleus und einer Zunahme manischen Verhaltens. In Tierversuchen waren die entwickelten manischen Symptome unter Lithium rückläufig (49).

Aufgrund hoher Suizidraten der Erkrankten weist das Lithium eine Sonderstellung der Phasenprophylaktika auf, da es als einziges antisuizidale Wirkkomponenten aufweist (50). Die Effektivität der Lithiumtherapie wird durch zahlreiche Nebenwirkungen wie Diarrhö, Tremor und Diabetes insipidus beeinflusst. Patienten und Patientinnen tolerieren etwaige Nebenwirkungen nur selten und bedürfen Alternativen (51).

Atypische Antipsychotika

Atypische Antipsychotika fanden ihre ursprüngliche Verwendung bei Therapien psychotischer Erkrankungen. Der grundlegende Mechanismus dieser Medikamente ist die Blockade und Down-Regulation zentraler Dopaminrezeptoren, die sich auch in der Behandlung der bipolaren Störung als wirksam erwies. Als Wirkung werden die zentrale Dämpfung sowie das subjektive Erleben einer Distanzierung der Betroffenen zu deren Umwelt beschrieben. Des Weiteren reduziert sich unter atypischen Antipsychotika das Erregungsniveau, Aktivität sowie Affekt (52).

Erkrankte mit gehäuft gemischten Episoden und *rapid cycling* Verläufen profitieren zunehmend von atypischen Antipsychotika (7). Mögliche Interaktionen mit Lithium können neurotoxische Effekte haben und müssen bei der Erwägung einer Kombinationstherapie beachtet werden. Als mögliche Nebenwirkungen, wurden

der Anstieg von Lebertransaminasen sowie toxische Hepatosen im Zuge einer antipsychotischen Medikation beschrieben (52).

Am Beispiel des Quetiapin wird ein Zusammenwirken der Blockade der Dopamin D2 und Serotonin 5-HT₂ Rezeptoren mit antipsychotischen Effekten beschrieben. 5-HT_{2A} Rezeptor Blockaden in kortikalen Bereichen sowie ein partieller Agonismus des Serotonin Rezeptors 5-HT_{1A} im präfrontalen Kortex scheinen ursächlich für die Wirksamkeit atypischer Antipsychotika in der Behandlung bipolarer Depressionen zu sein (53). Magnetresonanztomografien konnten eine vermehrte Anreicherung von Laktat, Gammaaminobuttersäure (GABA) sowie Glutamat im frontalen und präfrontalen Kortex manischer Patienten und Patientinnen nachweisen, welche sich unter Einnahme atypischer Antipsychotika als reversibel erwies (11, 33).

Antikonvulsiva

Im Abschnitt zur Genetik der bipolaren Störung werden zwei Gendefekte erwähnt die Natrium- und Kalziumkanäle codieren (ANK3, CACNA1C). Dies steht im Zusammenhang einer klinischen Wirksamkeit der Wirkstoffe Valproat, Lamotrigin und Carbamazepin durch Ionenkanalblockaden. Eine Valproattherapie erwies sich vor allem bei Erkrankten mit gemischten Episoden und *rapid cycling* als wirksam (7).

Magnetresonanztomografien bei Bipolar I Erkrankten zeigten in Phasen der *Euthymie* eine gesteigerte glutamaterge Neurotransmission in Bereichen des cingulären Kortex (54). Studien untersuchten die glutamaterge Neurotransmission nach Einnahme von Lamotrigin an AMPA-Rezeptoren (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoazolepropionic-acid) und beschrieben so die antimanische/antidepressive Wirkung via serotonergen und noradrenergen Stoffwechselwegen (Abb. 3) (55).

Klinisch ist die Wirksamkeit des Lamotrigin als Phasenprophylaxe für Bipolar II Verläufe der Bipolar I Erkrankung überlegen (56, 57). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Bipolar II seltener als Bipolar I Erkrankte Rezidive unter Lamotrigintherapie aufwiesen (58). Zur Rezidivprophylaxe der Bipolar I Störung konnte gezeigt werden, dass Lithium in der Wirksamkeit dem Lamotrigin

überlegen ist (59). In Fällen einer dysphorisch gereizten Manie ist nach aktuellem Standpunkt das Valproat dem Lithium vorzuziehen (7). Abbildung 3 skizziert die glutamaterge Stimulation einer Nervenzelle mit konsekutiver Depolarisation durch Natrium- und Kalziumeinstrom nach intrazellulär. Oben genannte Antikonvulsiva wirken an Natrium- und Kalziumkanälen und blockieren so die Erregung einer Nervenzelle. Gabaerge Wirkmechanismen der Wirkstoffe Valproat und Lamotrigin inhibieren ebenfalls nervale Depolarisationen (60).

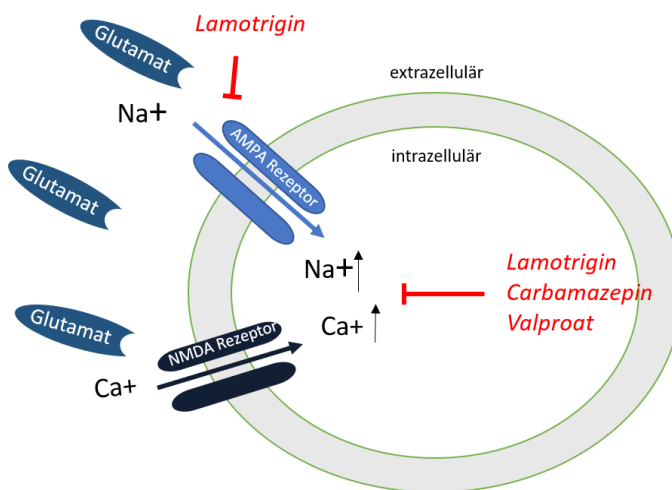


Abbildung 3: Depolarisation der Nervenzelle und Angriffspunkte der Antikonvulsiva

Die über Glutamat gesteuerten Ionenkanäle werden über AMPA-Rezeptoren und NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat) aktiviert und führen zu einem Natrium- und Kalziumeinstrom. Dieser Prozess der nervalen Depolarisation im Zuge der Bipolaren Störung, kann durch die Blockade der Ionenkanäle mittels Lamotrigin, Valproat und Carbamazepin verhindert werden (55, 60, 61).

Abbildung wurde adaptiert von (55, 60, 61)

1.1.4.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Der Einsatz selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bei bipolaren Erkrankungen wird in der Literatur differenziert betrachtet.

Ziel ist es durch die Blockade der Serotonintransporter 5HTT an präsynaptischen Plasmamembranen die Wiederaufnahme des Serotonins aus dem synaptischen Spalt zu reduzieren. Ein konsekutiver Anstieg extrazellulärer Serotoninkonzentration führt so zum gewünschten Effekt der Stimmungsaufhellung (62, 63). In manischen Phasen der bipolaren Erkrankung wird eine Steigerung der serotonergen Neurotransmission beobachtet (siehe Tabelle 2). Ein Vergleich mesencephaler Serotonintransporter zwischen Bipolar I und Bipolar II Erkrankten konnte bestätigen, dass Bipolar I Erkrankte in *euthymen*

Phasen eine geringere Bindungsaffinität des Serotonins an Serotonintransporter aufweisen. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die Steigerung der Serotoninkonzentration darstellen (64).

Im Kontrast dazu steht die Verringerung der Serotoninkonzentration bei depressiv dominierender affektiver Störung. Dies wurde anhand einer gesteigerten Tendenz des Phasenumschlages in manische bzw. hypomanische Stimmungslagen bei Bipolar I Erkrankten unter Therapie mit Trizyklischen Antidepressiva (TCA) und selektiven Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRI) gezeigt. Im Gegensatz dazu weisen SSRIs diesen Umschlag seltener auf (65). Besondere Bedeutung kommt den *rapid cycling* Verläufen zu, die gehäuft mit Antidepressiva Einnahmen assoziiert sind (66). Studien bestätigten, dass Antidepressiva bei Erkrankten mit *rapid cycling* Verläufen Phasenumschläge häufen können (67). Empfohlen werden kurzfristige SSRI Gaben von bis zu drei Monaten nach Remission depressiver Episoden bei Bipolar I Erkrankten (39, 68). Bipolar II Erkrankte scheinen von einer längerfristigen SSRI Gabe zu profitieren und weisen weniger Phasenumschläge auf (39, 67). Die Häufung von Angststörungen bei Bipolar II Erkrankten bekräftigt unter Umständen deren Nutzen (69). Bei bipolaren Depressionen wird Als stimmungsstabilisierende Kombination vermehrt *Fluoxetin* und *Olanzapin* verabreicht (70).

Zu ergänzen ist das pharmakokinetische Interaktionspotential der SSRIs und *Lithium*, die den hepatischen Metabolismus des *Lithiums* verlangsamen und dessen Blutspiegel steigern (62). Monotherapien mit SSRIs zur Stimmungsstabilisation werden nicht grundsätzlich empfohlen jedoch kann eine kurzfristige Monotherapie mit *Fluoxetin* bei depressiven Episoden der Bipolar II Störung erwogen werden (39, 71).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Gabe von SSRIs im Rahmen bipolarer Störungen individuell abzuwägen ist (68).

Im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie der Bipolaren Störung werden Veränderungen im System der Blutgerinnung beobachtet. Um den Einfluss der Medikamente auf die Blutgerinnung nachzuvollziehen, wird im folgenden Abschnitt die Hämostase in ihren Einzelheiten dargestellt.

1.2 Hämostase

Die Blutstillung (=Hämostase) stellt ein empfindliches System dar und dient dazu die adäquate Deckung von Gewebsdefekten zu gewährleisten. Physiologisch laufen Mechanismen der Blutgerinnung und Fibrinolyse (Auflösung des Blutgerinnsels) parallel ab und erhalten so Blutviskosität sowie -fluss.

Das System der Hämostase kann in verschiedene Bereiche unterteilt werden und umfasst vaskuläre Mechanismen, die bei Gewebsdefekten zu einer Gefäßkontraktion führen. Über Serotonin und Thromboxan wird die Gefäßkontraktion initiiert. Die Lumenverengung reduziert die Flussgeschwindigkeit und unterstützt weitere Mechanismen der zellulären (=primären) und plasmatischen (=sekundären) Hämostase (72).

1.2.1 Primäre Hämostase

Im menschlichen Blut zirkulieren physiologisch zwischen $150-400 \times 10^9$ Thrombozyten/Liter. Sie sind Grundbestand der zellulären Hämostase und sorgen bei Gewebsdefekten für eine Blutstillung. Thrombozyten werden im Knochenmark aus Vorläuferzellen, den Megakaryozyten, gebildet. Zudem unterliegen sie dem in der Leber synthetisierten Wachstumsfaktor Thrombopoietin.

Im Zytosol der Thrombozyten befinden sich drei Arten molekülspeichernder Granula, die unter anderem für Gerinnungsabläufe relevant sind (Tab. 3) (72, 73).

Granula	Inhalt
Dichte Granula	Adenosindiphosphat (ADP) Serotonin, Kalzium
Alpha Granula	von-Willebrand-Faktor Thrombospondin Fibrinogen Gerinnungsfaktoren: V VII XI XII Plasminogen

Tabelle 3: Granula und deren Inhalt in Thrombozytenzytosol

Inhalt der Tabelle wurde adaptiert von (72)

Der von Endothelzellen gebildete von-Willebrand-Faktor (vWF) wird in das Gefäßlumen abgegeben und an den Gerinnungsfaktor VIII gebunden. Aus Megakaryozyten gebildete vWF wird in den Alpha Granula der Thrombozyten gespeichert (Abb. 4). Bei Gerinnungsstimulus werden die Glykoproteine an den

Oberflächen der Thrombozyten aktiviert und binden den vWF und Fibrinogen (72, 73).

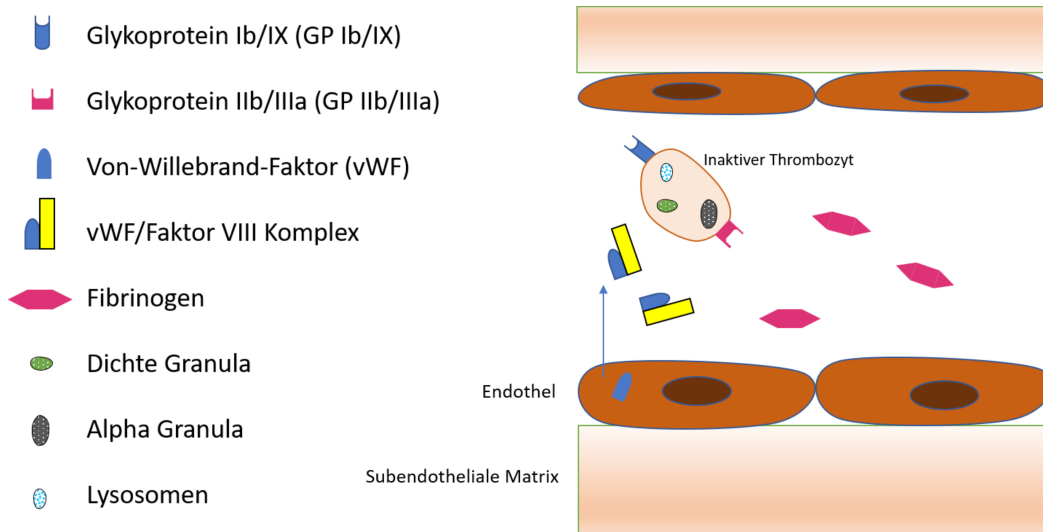


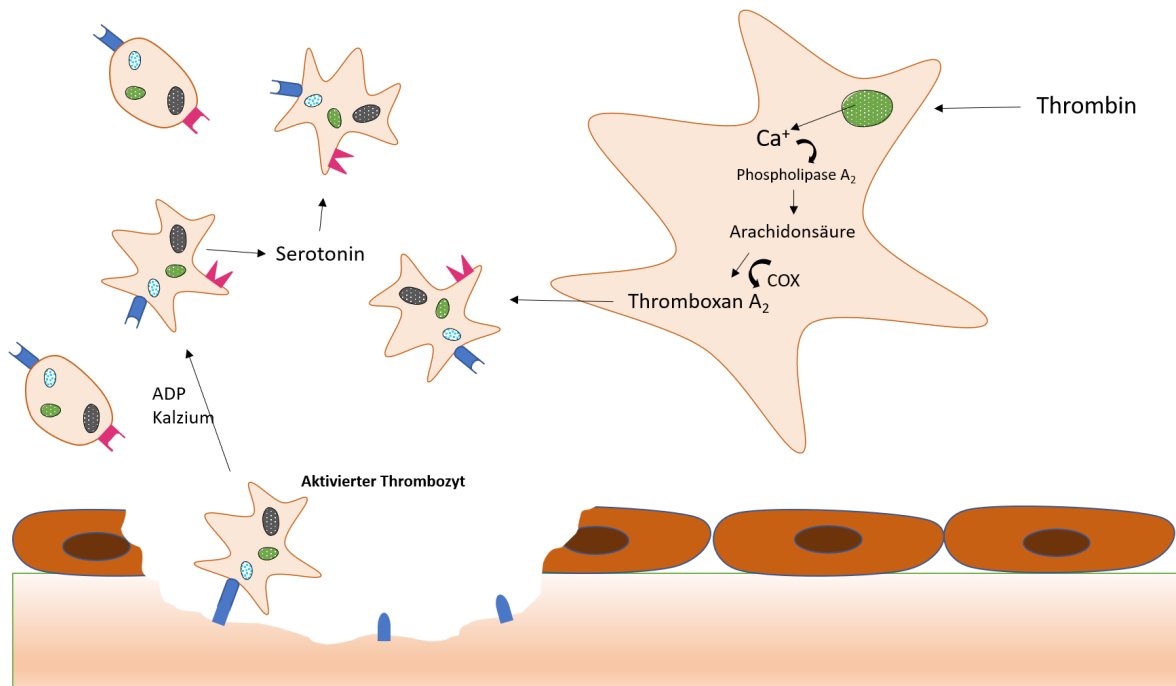
Abbildung 4: Darstellung eines Blutgefäßes ohne Gerinnungsaktivität

In unverletzten Gefäßen zirkulieren Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren (z.B. Fibrinogen) die erst bei Gewebsdefekten aktiviert werden und eine Gerinnung initiieren. Der inaktive Thrombozyt präsentiert Oberflächenproteine (Rezeptoren), die an vWF und Fibrinogen binden. Im Stadium eines inaktiven Thrombozyten ist das GP IIb/IIIa nicht fähig, an Fibrinogen zu binden. Der Gerinnungsfaktor VIII und der aus dem Endothel sezernierte vWF bilden einen Komplex (72, 73).

Abbildung wurde adaptiert von (72, 73)

Die Kaskade der primären Hämostase (Abb. 5) beginnt mit einem vaskulären Gewebsdefekt. Der vWF wird am Wundrand in der subendothelialen Matrix (bestehend aus Kollagen, Fibronectin, Laminin) gebunden. Über GP Ib/IX, binden Thrombozyten an den vWF und vernetzen sich mit dem defekten Gewebe. Der Thrombozyt wird durch diese Bindung aktiviert und setzt Kalzium aus intrazellulären dichten Granula frei, was die Aktin und Myosin vermittelte Konformationsänderung des Thrombozyten stimuliert. Intrazelluläre Signalkaskaden lösen weitere Degranulationen aus und setzen die proaggregierenden Stoffe der dichten Granula, wie z.B. ADP, Serotonin und zusätzliches Kalzium frei. Umliegende Thrombozyten werden somit aktiviert und vollziehen gleiche intrazelluläre Signalkaskaden. Im Zuge dessen wird das GP IIb/IIIa aktiviert und ändert seine Konformation, wodurch Fibrinogen gebunden werden kann. Der Gerinnungsfaktor Thrombin schwemmt im Blut an und stimuliert ebenfalls die Kalziumfreisetzung aus intrazellulären Granula. Die intrathrombozytäre, kalziumabhängige Phospholipase A_2 wird aktiviert und

ermöglicht die Synthese der Arachidonsäure. Das Enzym Cyclooxygenase (COX) bildet aus Arachidonsäure das Thromboxan A₂ welches ebenfalls Thrombozyten aktiviert. Es folgt eine kaskadenartige Verbreitung von Stimuli auf Thrombozyten. Dies gewährleistet eine schnelle und effiziente Verfügbarkeit von Thrombozyten (72, 73).



🚩 Aktiviertes Glykoprotein IIb/IIIa (aGP IIb/IIIa)

Abbildung 5: Aktivierung der Thrombozyten bei Gerinnungsstimulus

Der am Gewebsdefekt bindende vWF ermöglicht die Bindung der Thrombozyten. Dieser Schritt der Aktivierung der Thrombozyten setzt eine Kaskade in Gang welche zur Freisetzung proaggregierender Substanzen (Serotonin, ADP, Kalzium) führt. Weitere Thrombozyten werden aktiviert und ändern ihre Konformation. Im Zuge dessen wird das GP IIb/IIIa aktiviert und für die Bindung des Fibrinogens vorbereitet. Thrombin wirkt auf die Thrombozyten und löst intrazelluläre Prozesse aus, die in der Sekretion des Thromboxan A₂ münden (72, 73).

Abbildung wurde adaptiert von (72, 73)

Am Ende der primären Hämostase steht eine Quervernetzung der Thrombozyten über Fibrinogenbrücken, welche durch freigesetztes Thrombospondin aus Alpha Granula verstärkt werden (Abb. 6) (74).

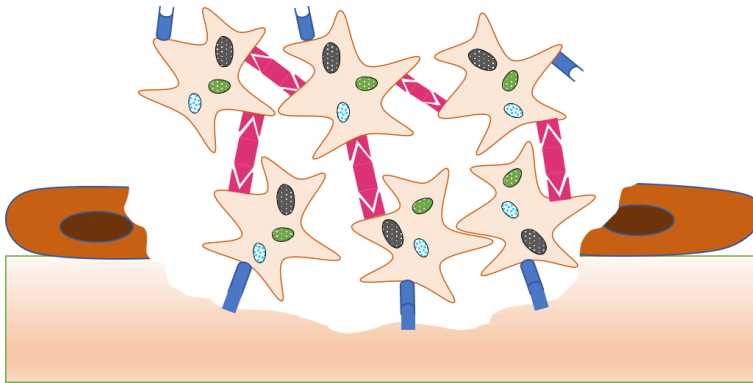


Abbildung 6: Abscheidungsthrombus am Gewebsdefekt

Die Akkumulation aktivierter Thrombozyten am defekten Gewebe ermöglicht die Bildung eines Thrombus durch Fibrinogenvernetzungen (72, 73).

Abbildung wurde adaptiert von (72, 73)

1.2.2 Sekundäre Hämostase

Die plasmatische Gerinnung beginnt gleichzeitig mit Mechanismen der primären Hämostase. Die Funktion der sekundären Hämostase liegt in der kaskadenartigen Aktivierung plasmatischer Gerinnungsfaktoren (Tab. 4) mit dem Endprodukt Fibrin (Abb. 7) (74, 75).

	Gerinnungsfaktoren	Syntheseort
I	Fibrinogen	Leber
Ia*	Fibrin	
II	Prothrombin	Leber
IIa*	Thrombin	
III	Gewebethromboplastin (=tissue factor)	glatte Muskelzellen; Fibroblasten
IV	Kalzium	Knochen
V	Accelerin	Leber
VII	Proconvertin	Leber
VIII	Anithämophiler Faktor A	Leber
IX	Antihämophiler Faktor B (=Christmas-Faktor)	Leber
X	Stuart Power Faktor	Leber
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Leber
XII	Hageman-Faktor	Leber
XIII	Fibrin-stabilisierender Faktor	Leber

*aktivierte Form

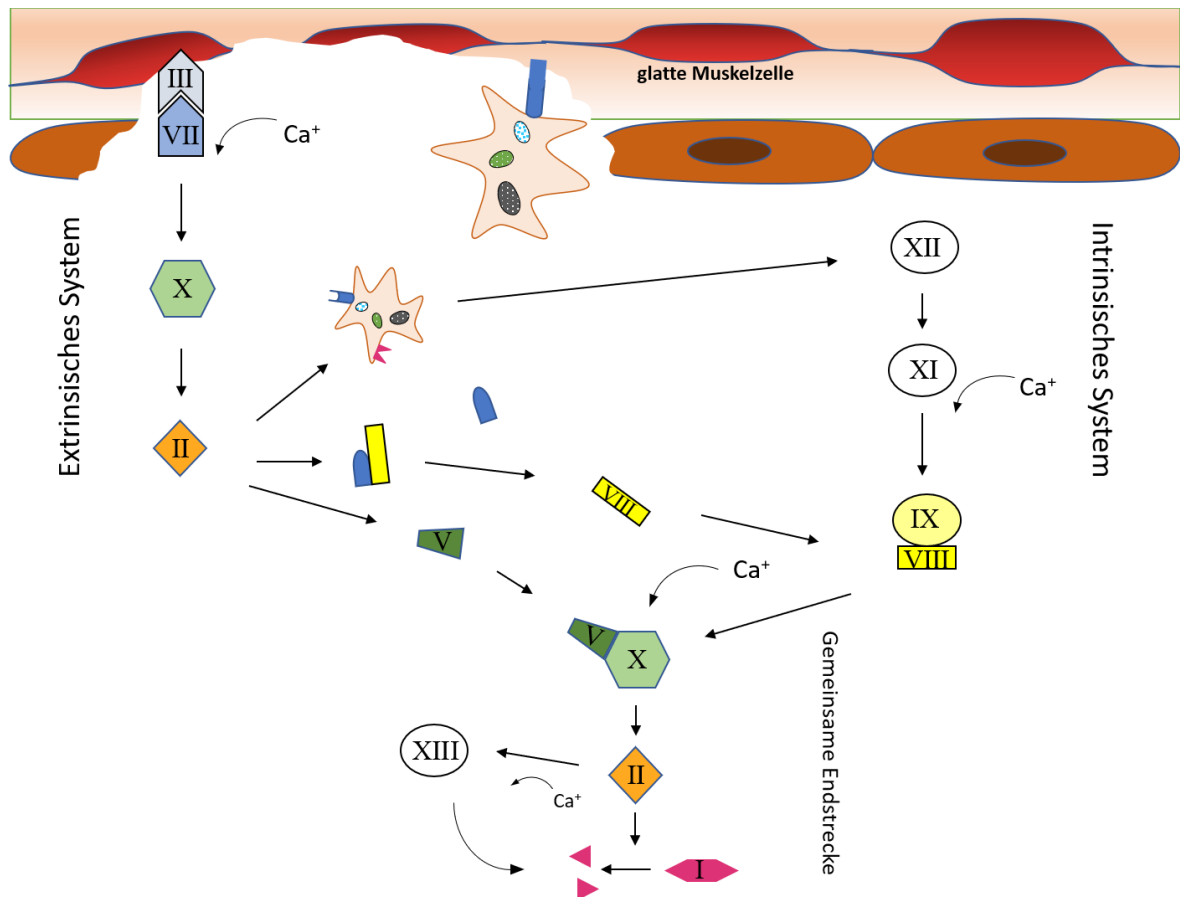
Tabelle 4: Plasmatische Gerinnungsfaktoren

Inhalt der Tabelle wurde adaptiert von (73, 75)

Faktor III ist ein Membranprotein glatter Muskelzellen und Fibroblasten und wird von subendothelialer Matrix synthetisiert und dort deponiert. Faktor IV, das

Kalzium, entstammt der Nahrungszufuhr und wird zu 99,5% in Knochen und Zähnen gespeichert (73). Unterschieden werden Abläufe der extrinsischen und intrinsischen Gerinnung, welche in eine gemeinsame Endstrecke münden (Abb. 7) Durch Gewebsdefekte wird der subendothelial gelegene tissue factor (=Faktor III) freigelegt welcher unter Kalziueinwirkung den Faktor VII bindet. Dieser Komplex, bezeichnet als extrinsische Tenase, aktiviert Faktor X der wiederum Faktor II aktiviert. Binnen Sekunden nach Freilegung des tissue factors wird die extrinsische Gerinnung aktiviert. Sie wird als extrinsisch bezeichnet, da extravaskuläre Moleküle für die Initiierung notwendig sind. Thrombin aktiviert den im Plasma gebundenen Faktor VIII und löst ihn aus seiner Bindung mit dem vWF, der für die Thrombozytenadhäsion genutzt wird. Ebenso wird Faktor V durch die Thrombinwirkung aktiviert.

Die Aktivierung des Thrombins führt zur Unterstützung primärer hämostatischer Abläufe. Des Weiteren wird durch die Bindung des Thrombins am vWF-Rezeptor der Thrombozyten eine Konformationsänderung der Plasmamembran bewirkt. Intrazellulär gelegene, negativ geladene Phospholipide werden an die Membranaußenseite transferiert. Aus der subendothelialen Matrix freigelegte Moleküle mit negativ geladener Oberfläche wie Kollagen, Kallikrein und negativ geladene Phospholipide der Thrombozyten aktivieren Faktor XII, der in Folge Faktor XI aktiviert. Dies stellt den Beginn der intrinsischen Gerinnung dar, welche meist Minuten nach Beginn der extrinsischen Gerinnung anläuft. Unter Einwirkung des Kalziums wird Faktor IX aktiviert, der den freigesetzten Faktor VIII bindet und einen Komplex bildet, welcher als intrinsische Tenase bezeichnet wird. Die Bindung dieser beiden Faktoren verbessert die Aktivierung des Faktors X um das fünfzigfache verglichen mit der extrinsischen Tenase allein. Der aktivierte Faktor X bindet Faktor V unter Kalziumwirkung und bildet den Prothrombinaktivator. Diese Komplexbildung erhöht die Effektivität des Faktors X so, dass die Fähigkeit der Umwandlung des Prothrombin in Thrombin (=Aktivierung) wesentlich stärker ausfällt als im extrinsischen System. Große Mengen der freigesetzten Protease Thrombin spalten Fibrinogen in Fibrinmonomere und aktivieren andererseits über Kalzium die Transglutaminase Faktor XIII (74, 75).



▲ Fibrinmonomer

Abbildung 7: Schematische Darstellung der sekundären Hämostase

Der durch einen Gewebsdefekt freigelegte tissue factor (Faktor III) bindet Faktor VII und aktiviert in Folge Faktor X und II. Diese Abläufe des extrinsischen Systems initiieren über Thrombozyten die Aktivierung des intrinsischen Systems mit Aktivierung der Faktoren XII, XI, des Komplexes IX/VIII sowie Lösung des vWF aus dessen Bindung mit Faktor VIII. Unter Einwirkung von Kalzium werden sämtliche Schritte katalysiert und enden in der gemeinsamen Endstrecke der sekundären Hämostase. Der Prothrombinaktivator (Komplex V/X) aktiviert mit hoher Effizienz das Thrombin welches Fibrinogen spaltet. Ebenso Faktor XIII wird aktiviert und vernetzt entstandene Fibrinmonomere (74, 75).

Abbildung wurde adaptiert von (74, 75)

Entstandene Fibrinmonomere werden durch Einwirkung des Faktors XIII über kovalente Peptidbindungen zu Fibrinpolymeren vernetzt und stabilisieren den Abscheidungsthrombus in der Gefäßwand (Abb. 8) (74, 75).

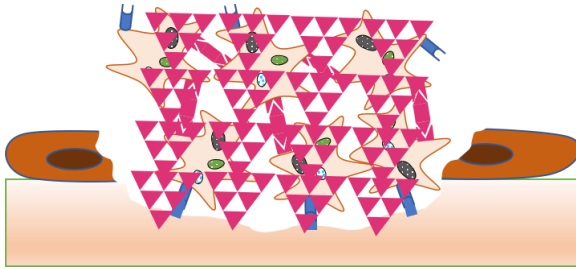


Abbildung 8: Schematische Darstellung Netz aus Fibrinpolymeren

Über Faktor XIII können Fibrinmonomere vernetzt werden. Dies führt zur Stabilisierung des Abscheidungsthrombus am Gewebedefekt (74, 75).

Abbildung wurde adaptiert von (74, 75).

Zur klinischen Überwachung der Gerinnung werden diverse Parameter herangezogen, welche unterschiedliche Aussagen treffen. Im Folgenden werden die relevanten Tests der International Normalized Ratio (INR) und die aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) behandelt.

International Normalized Ratio

Erst durch Gewebdefekte wird der extravaskulär gelegene tissue factor freigelegt, der die extrinsische Gerinnungskaskade initiiert. Laborchemisch wird dieser Mechanismus durch Zugabe des Gewebethromboplastins und Kalziums simuliert und dann die Zeit (=Thromboplastinzeit) bis zum Auftreten erster Fibrinpolymere gemessen. Auf Basis der Thromboplastinzeit (TPZ) kann der Quick-Wert bestimmt werden. Er gibt, ausgehend von Normwerten der TPZ (11-15 Sekunden), die prozentuale Funktion der gemessenen TPZ an und gibt so indirekt Rückschluss auf Anzahl beziehungsweise Funktion beteiligter Gerinnungsfaktoren. So würde eine Verdoppelung der gemessenen TPZ eine Reduzierung des Quick-Wertes auf 50% bedeuten. Eine Verlängerung der TPZ kann mit einer Erhöhung der Blutungsneigung einhergehen.

Laborspezifische Variabilität der Affinität des zugesetzten Gewebethromboplastins an zu messende Gerinnungsfaktoren erschwert die Objektivier- und Vergleichbarkeit gemessenen Parameters und führt zu zunehmender Verdrängung des Quick-Wertes aus der klinischen Routine. Dem geschuldet sei die Standardisierung der gemessenen Thromboplastinzeit auf ein WHO standardisiertes Gewebethromboplastin, die International Normalized Ratio (INR) (76-78).

$$\text{INR} = \frac{\text{Gemessene Thromboplastinzeit}}{\text{Standardisierte Thromboplastinzeit}}$$

In Tabelle 5 können Normwerte und Beurteilbarkeit von Gerinnungsfaktoren der Parameter entnommen werden.

Aktiviert Partielle Thromboplastinzeit

Zur weiteren Beurteilung plasmatischer Gerinnungsabläufe bedient man sich dem Test der aPTT, welcher Gerinnungsfaktoren des intrinsischen Schenkels erfasst. Venös entnommenes Zitratplasma wird mit gerinnungsfördernden Substanzen wie Kaolin und Celit versetzt, die die Gerinnungsfaktoren für Aktivierungsprozesse sensibilisieren. Da negativ geladene Phospholipide der inneren Thrombozytenmembran, sowie subendotheliale Proteine *in-vitro* fehlen, werden Phospholipidemulsionen und Kalzium dem Plasma beigemischt, um so intrinsische Gerinnungsabläufe zu stimulieren. Ähnlich der TPZ ist eine Verlängerung der aPTT mit verstärkter Blutungsneigung vergesellschaftet (76-78).

Parameter	Normwerte	Beurteilbarkeit
Thromboplastinzeit/Prothrombinzeit	11-15 Sekunden	
Quick-Wert	70-120%	Gerinnungsfaktoren: I, II, V, VII, X
INR	0,9-1,15	
aPTT	25-45 Sekunden	Gerinnungsfaktoren: I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII

Tabelle 5: Parameter plasmatischer Gerinnung

Inhalt der Tabelle wurde adaptiert von (76-78).

1.2.3 Bipolare Störung und Hämostase

Die Auswirkungen einer affektiven Störung auf die Hämostase werden in der Literatur unter verschiedenen Aspekten beschrieben.

Die Thrombozyten der an bipolarer Störung erkrankter Patienten und Patientinnen weisen eine erhöhte Sensitivität auf Serotonin auf (79). Gezeigt wurde dies durch eine signifikante Steigerung der serotoninstimulierten Kalziumfreisetzung. Verglichen mit den Thrombozyten gesunder Kontrollen und Patienten und Patientinnen mit einer depressiven Störung konnte dieser Effekt lediglich für die bipolare Störung gezeigt werden (80). Eine ergänzende Studie erweiterte diese Aussage und zeigte, dass auch unter basalen Bedingungen sowie Thrombinstimulus die Thrombozyten bei bipolarer Störung signifikant sensitiver reagieren (81). Hinsichtlich der Pathogenese ist die Studienlage jedoch inkonsistent. Es wird sowohl die Steigerung der Serotoninrezeptorfunktion als auch die Aktivitätssteigerung der Proteinkinase C bei bipolarer Störung beschrieben (80, 82).

Die intrathrombozytäre Serotoninkonzentration wurde in einer Studie an männlichen Patienten mit einer Bipolar I Störung untersucht, wobei eine Steigerung im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden konnte. Hinsichtlich der in der Studie angeführten Subklassifikationen der bipolaren Störung zeigten sich in den Probanden mit psychotischen Symptomen signifikant höhere Serotoninkonzentrationen verglichen mit nicht psychotischen Verläufen der bipolaren Störung (83). Ergänzend konnte eine weitere Studie den Trend zeigen, dass die beschriebene Erhöhung der intrathrombozytären Serotoninkonzentration auch für Verläufe der Bipolar II Störung besteht (84).

Ergänzend zu den Erkenntnissen der bipolaren Störung und deren Einfluss auf die Hämostase weist die Literatur wissenschaftliche Daten zur artverwandten depressiven Störung auf. In dieser kann eine vermehrte Expression des Oberflächenrezeptors GPIIb auf Thrombozyten depressiver Patienten und Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden (85).

Über die Bindung des GPIIb mit dem vWF werden die Thrombozyten am Gewebsdefekt aktiviert (72, 73). Diese Studie zeigte jedoch keinen signifikanten

Unterschied der ADP-induzierten Aggregation sowie Serumspiegel des vWF zwischen Depression und gesunden Kontrollen (85).

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit den Auswirkungen der depressiven Störung auf Eigenschaften der Thrombozyten, wie zum Beispiel Volumina und Thrombozytenzahl. Dabei konnte eine signifikante Zunahme der Thrombozytenvolumina in depressiven Patienten und Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen gezeigt werden. Ein signifikanter Unterschied der Thrombozytenzahl konnte nicht nachgewiesen werden (86).

Eine weitere Studie bestätigte dieses Erkenntnis und verzeichnete auch bei steigendem Schweregrad der depressiven Störung keine signifikante Veränderung der Thrombozytenzahl (87).

Eine besondere Bedeutung kommt dem oxidativen Stress in affektiven Störungen und dessen Einfluss auf Thrombozyten zu.

Der oxidative Stress beschreibt ein Missverhältnis zwischen freien Sauerstoffradikalen (ROS) und antioxidativ wirkenden Mechanismen. Stickstoffmonoxid (NO) wirkt als Inhibitor der Thrombozytenfunktion und wird durch ROS blockiert. Die Folge des oxidativen Stresses ist eine geringere Hemmung der Thrombozyten und eine resultierende Hyperreagibilität mit erhöhter Thromboseneigung. Am Beispiel der depressiven Störung konnte hierbei eine signifikante Steigerung des intrathrombozytären Schadens durch oxidativen Stress nachgewiesen werden. Dabei wurden ergänzend antioxidative Enzyme in Thrombozyten der depressiven Patienten und Patientinnen untersucht und kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt. Als Indikator einer gesteigerten Gerinnungsaktivität zeigten die Thrombozyten der an Depression Erkrankten eine gesteigerte Aggregation durch ADP (88).

Affektive Störungen wurden im Zusammenhang mit einer gesteigerten Entzündungsaktivität beschrieben. Gezeigt werden konnte dies in einer Studie, die mit zunehmendem Schweregrad der depressiven Störung eine signifikante Zunahme der Entzündungsparameter, C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl verzeichnete. Des Weiteren konnte eine signifikante Zunahme des an Entzündung beteiligten Akute-Phase-Proteins Fibrinogen gezeigt werden,

welches mit zunehmendem Schweregrad der depressiven Störung signifikant höhere Konzentrationen aufwies (87, 89).

1.2.4 Auswirkungen der Medikation auf Hämostase

Die Auswirkungen der Medikamente der bipolaren Störung sind vielfältig und greifen in diverse Schritte der Hämostase ein. Im folgenden Abschnitt werden die Medikamentengruppen mit deren Einfluss auf die zwei Phasen der Hämostase separat dargestellt.

SSRIs und primäre Hämostase

Bereits beschriebene Mechanismen der SSRIs können ebenfalls an peripheren Thrombozyten beobachtet werden und legen einen Fokus auf die potenzielle Gefahr einer erhöhten Blutungsneigung (90). Das in Thrombozyten gespeicherte Serotonin wird zur Initiierung einer funktionsfähigen Thrombozytenaggregation freigesetzt (91). Beschrieben wurde ein Abbau des intrazellulären Serotonins durch SSRIs als auch die Inhibierung der Serotonintransporter an Thrombozyten (92). Folglich reduzieren beide Mechanismen Serotoninspeicher in Thrombozyten und verringern dessen Gerinnungsfunktion (90).

Die Wirkstoffe *Fluoxetin*, *Paroxetin* und *Sertralin* sind jene SSRIs mit der höchsten serotonergen Potenz und stehen vermehrt in Verbindung mit erhöhter Blutungsneigung. Beschrieben wurden Abweichungen der Thrombozytenaggregationsfähigkeit und eine Verlängerung der Blutungszeit (93). Des Weiteren reduziert Escitalopram die Ansprechbarkeit der Thrombozyten auf Thrombin und verlangsamt die Thrombozytenaktivierung (94).

Besondere Gefahren stellen gastrointestinale Blutungen dar, die unter SSRI Therapie gehäuft auftreten (95). Vorerkrankungen des Blutgerinnungssystems wie Thrombozytopenie oder von-Willebrand-Syndrom legen ein strenges Therapiemonitoring beziehungsweise Alternativen nahe. Die Überwachung der Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten stellt das sensitivste Mittel des Nachweises eines Blutungsrisikos dar, ist praktisch jedoch schwierig umzusetzen (93).

Der Effekt einer gerinnungshemmenden Medikation und der zusätzlichen Applikation eines SSRIs wird in der Literatur kontrovers beschrieben.

Es konnte gezeigt werden, dass das erwähnte Risiko einer gastrointestinalen Blutung unter SSRI-Therapie sich bei zusätzlicher Applikation eines Thrombozytenaggregationshemmers verstärkt (96).

SSRIs blockieren das Enzym COX und inhibieren die Aktivierungskaskade der Thrombozyten. Die Folge ist eine Verlangsamung der primären Hämostase (97).

In einer Studie an Patienten und Patientinnen nach einem Herzinfarkt wurden verschiedene Kombinationen der Thrombozytenaggregationshemmer mit SSRIs hinsichtlich Blutungsrisiko (gastrointestinale Blutung, hämorrhagischer Schlaganfall) verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Zugabe eines SSRIs zu Acetylsalicylsäure (=COX-Inhibitor) das Blutungsrisiko um 42% steigerte (98).

Hinsichtlich des Thrombozytenaggregationshemmers Clopidogrel konnten Studien einen gesonderten Effekt der SSRIs zeigen. *Clopidogrel* wird als Prodrug durch Aktivierung in der Leber in die aktive Form verstoffwechselt. Das an diesem Prozess beteiligte Enzym Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19) wird durch die Wirkstoffe *Fluoxetin* und *Fluvoxamin* inhibiert. Die Wirksamkeit des *Clopidogrels* wird in Folge abgeschwächt. Eine Zunahme ischämischer Ereignisse unter dieser Wirkstoffkombination (*Clopidogrel* + *Fluoxetin/Fluvoxamin*) konnte gezeigt werden (99, 100).

Hinsichtlich dieser Aspekte ist eine Zu- oder Abnahme der Gerinnungsfunktion von einzelnen Wirkstoffkombinationen der SSRIs mit Thrombozytenaggregationshemmern abhängig.

Phasenprophylaxe und primäre Hämostase

Hinsichtlich des Einflusses auf das blutbildende System und Gerinnungsfunktion gibt folgende Tabelle (Tab. 6) eine Übersicht von Nebenwirkungen der Antikonvulsiva.

Carbamazepin	Lamotrigin
Thrombozytopenie	Abnahme der Serotoninkonzentration in Thrombozyten
Agranulozytose	
Granulozytopenie	
Aplastische Anämie	

Tabelle 6: Nebenwirkungen der Antikonvulsiva

Inhalt der Tabelle wurde adaptiert von (60, 101).

Die Notwendigkeit langsamer Dosissteigerungen und -reduktionen, Blutbildkontrollen und eine ebenso regelmäßige Überwachung der medikamentösen Blutspiegel müssen in Therapieregimen beachten werden (102). Hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie und Agranulozytose wurden im Rahmen einer Therapie mit atypischen Antipsychotika wie *Clozapin* beschrieben (52). Es gibt Hinweise, dass *Clozapin* intrathrombozytäre Serotoninkonzentrationen senkt, jedoch gleichzeitig mit gesteigerter Aggregation einhergeht (103, 104). Beschriebene thromboembolische Ereignisse wie Pulmonalarterienembolien brachten *Clozapin* mit einer verstärkten primären Hämostase in Verbindung (105). Eine Studie mit an Schizophrenie erkrankten Patienten und Patientinnen verglich die antipsychotische Therapie in Bezug auf die Thrombozytenaggregation. Es konnte gezeigt werden, dass die atypischen Präparate *Clozapin* und *Olanzapin* die ADP induzierte Thrombozytenaktivierung stärker abschwächte, als verglichenes typisches Antipsychotikum *Haloperidol* (106). Am Beispiel weiblicher Patientinnen mit bipolarer affektiver Störung konnte der Einfluss des *Lithiums* auf Thrombozyten zeigen, dass mit steigender Lithiumkonzentration vermehrt Kalzium aus Thrombozyten ins Serum freigesetzt wird. Ein möglicher Zusammenhang mit einer Veränderung der Blutgerinnung könnte bestehen (107). In der Literatur wird die Häufigkeit einer Hyperkalzämie bei chronischer Lithiumtherapie mit 10% angegeben (108).

SSRIs und sekundäre Hämostase

Die Literatur weist daraufhin SSRIs üben ihren gerinnungshemmenden Effekt vorwiegend auf die Thrombozytenfunktion und weniger auf plasmatische Gerinnungsabläufe aus.

Beachtet werden müssen mögliche Interaktionen mit gerinnungshemmenden Medikamenten wie Vitamin-K-Antagonisten (Kumarinen), welche die hepatische Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X blockieren (78). SSRIs wirken auf Leberenzym Cytochrom P450 ein und verlangsamen den Abbau der Kumarine, mit konsekutiver Verlängerung der Thromboplastinzeit (109). Die gleichzeitige Gabe der Vitamin-K Antagonisten wie *Warfarin*, *Acenocoumarol* mit SSRIs verstärken sich in der Wirkung die Gerinnung zu verlangsamen und führen daher zu einer verstärkten Blutungsneigung (110). Berichte über eine Erhöhung der

INR>6 unter *Acenocoumarol* in Kombination mit *Fluvoxamin* zeigen den Einfluss der Thrombozyten auf die sekundäre Hämostase (111).

In einer Studie, die Patienten- und Patientinnen mit diagnostizierter Angststörung und meist vorliegender komorbider Depression untersuchte, konnte eine Abnahme des prokoagulativ wirkenden Fibrinogens unter serotonerg wirkenden Antidepressiva gezeigt werden (112).

Phasenprophylaxe und sekundäre Hämostase

Der Einfluss von Antikonvulsiva auf die plasmatische Gerinnung variiert je nach Wirkstoff. Nebenwirkungen wie cholestatische Hepatitiden unter *Carbamazepin* gefährden die Integrität hepatischer Synthese von Gerinnungsfaktoren. Ebenso ist die Kombination *Carbamazepin* und Kumin mit einer Abnahme der Wirkung des Antikoagulans assoziiert (60, 113). *Valproat* wird in der Literatur mit toxischen Lebernekrosen und Leberfunktionsstörungen in Verbindung gebracht, sodass sich eine Überwachung der Leberfunktion empfiehlt (60, 102). Physiologische Mechanismen bauen den intravasal gebildeten Thrombus, welcher über Fibrin vernetzt ist, ab. Das wichtigste Enzym der Fibrinolyse ist Plasmin, das über tissue-type-Plasminogenaktivatoren (t-PA) aus Plasminogen gebildet wird. Plasmin löst entstandene Fibrinnetze auf und inhibiert die Thrombinwirkung weiterer Gerinnungsaktivität (74). Untersuchungen am Mausmodell konnten zeigen, dass Valproat zu einer Steigerung der t-PA Produktion vaskulärer Endothelzellen führte (114). Iatrogen verursachte Gewebsdefekte führten unter Valproateinnahme zu geringeren Fibrinvernetzungen und geringeren Durchmessern entstandener Thromben. So wurde zwar ein Einfluss des *Valproats* auf plasmatische Gerinnungsabläufe gezeigt, welche jedoch nicht ausreichten, um eine klinisch manifeste Blutungsneigung festzustellen (114). Weitere Studien bestätigten den Anstieg des fibrinolytischen t-PA und konnten darüber hinaus eine gesteigerte Aktivität des t-PA inaktivierenden Enzyms Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) zeigen. Demzufolge wird eine profibrinolytische Enzymaktivität verstärkt (115).

1.3 Hypothesen

Die Literatur liefert Daten, inwieweit sich Phasenprophylaxe und SSRI separat auf Abläufe der Hämostase auswirken. Die Kombination dieser Wirkstoffgruppen, wie sie bei bipolaren Patienten und Patientinnen eingesetzt wird, wird in der Literatur hingegen weniger betrachtet. Ziel dieser Diplomarbeit ist die Untersuchung von Unterschieden der Blutgerinnungsparameter INR, aPTT und Thrombozytenzahl zwischen Patienten und Patientinnen mit reiner Phasenprophylaxe und Patienten und Patientinnen, welche eine Kombination aus Phasenprophylaxe und SSRIs einnehmen. Verglichen werden diese Kohorten mit einer gesunden Kontrollgruppe ohne Medikation.

Fragestellung 1: Gibt es einen Unterschied der INR zwischen Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe Monotherapie, Patienten und Patientinnen mit einer Kombination aus Phasenprophylaxe und SSRIs, sowie gesunden Kontrollen?

Nullhypothese 1: Die Gruppe der Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe und Phasenprophylaxe mit SSRIs sowie die Gruppe der gesunden Kontrollen unterscheiden sich nicht.

Fragestellung 2: Gibt es einen Unterschied der aPTT zwischen Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe und Patienten und Patientinnen mit einer Kombination aus Phasenprophylaxe und SSRIs sowie gesunden Kontrollen?

Nullhypothese 2: Die Gruppe der Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe und Phasenprophylaxe mit SSRIs sowie die Gruppe der gesunden Kontrollen unterscheiden sich nicht.

Fragestellung 3: Gibt es einen Unterschied der Thrombozytenzahl zwischen Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe und Patienten und Patientinnen mit einer Kombination aus Phasenprophylaxe und SSRIs sowie gesunden Kontrollen?

Nullhypothese 3: Die Gruppe der Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe und Phasenprophylaxe mit SSRIs sowie die Gruppe der gesunden Kontrollen unterscheiden sich nicht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Stichprobe

Die Datenerhebung erfolgte im Zuge der BIPLONG-Studie (Bipolare Störung im Langzeitverlauf) an der Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin Graz, unter Leitung von Fr. Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. MBA Eva Reininghaus. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer: 25-335 ex 12/13). Eingeschlossen wurden Patienten und Patientinnen, welche an bipolar affektiver Störung erkrankt sind und deren Diagnose mittels Strukturierten klinischen Interview (SKID) zu Beginn der Studienteilnahme bestätigt wurde. Alle Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen inklusive gesunden Kontrollen wurden in einem persönlichen Aufklärungsgespräch über den Ablauf der Studie informiert und aufgeklärt. Probanden und Probandinnen bestätigten schriftlich ihre Einwilligung und die Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde gemäß der Menschenrechtsdeklaration nach Helsinki durchgeführt.

Ausschlusskriterien für gesunde Kontrollen bezogen sich auf psychiatrische Vorerkrankungen der Probanden und Probandinnen als auch auf deren Verwandte ersten Grades. Der zeitliche Verlauf der Studie belief sich auf vier Jahre mit halbjährlichen Visiten (V1-V9). Anhand folgender Graphiken wird der Ablauf der gesamten Studiendauer (Abb. 9) sowie die standardisierte Abfolge der Visiteninhalte (Abb. 10) dargestellt.

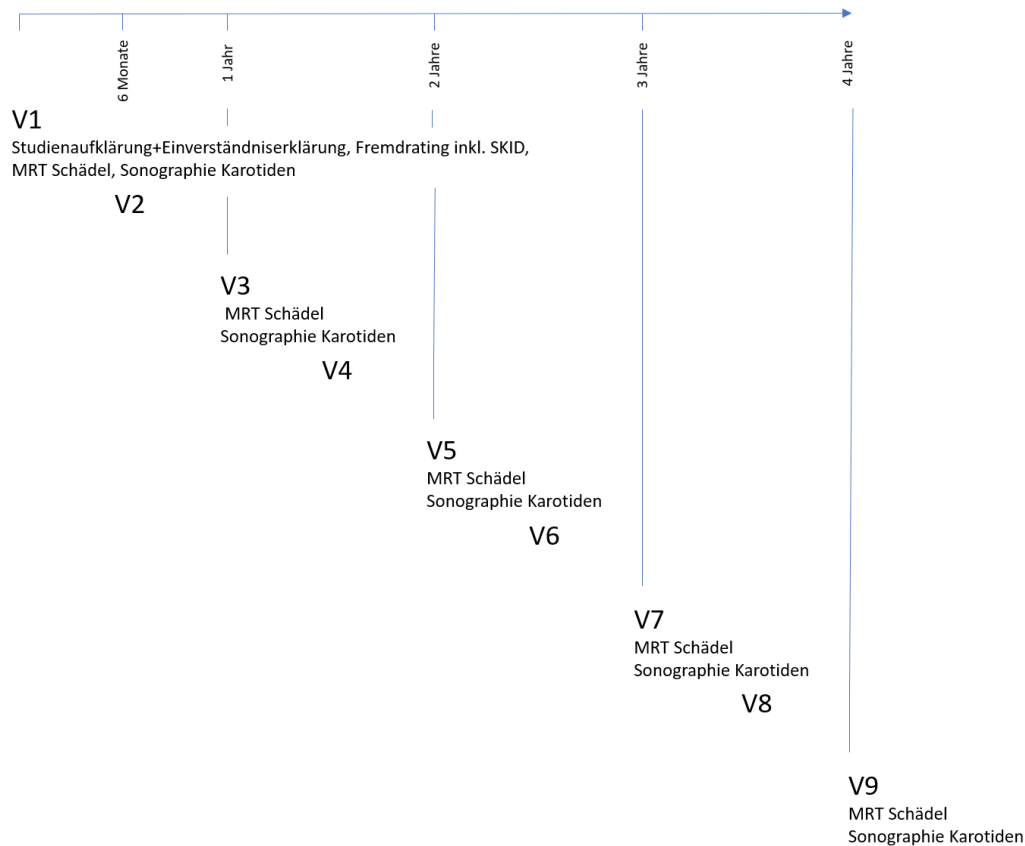


Abbildung 9: Übersicht der BIPLONG-Studie

Die BIPLONG-Studie beläuft sich auf einen Zeitraum von vier Jahren mit halbjährlichen Visiten (V1-V9). Im Zuge der ersten Visite werden Einverständniserklärungen erhoben und eine Bipolare Störung mittels SKID diagnostiziert. Es werden jährliche MRT Untersuchungen des Schädels, sowie Sonographien der Karotiden durchgeführt.

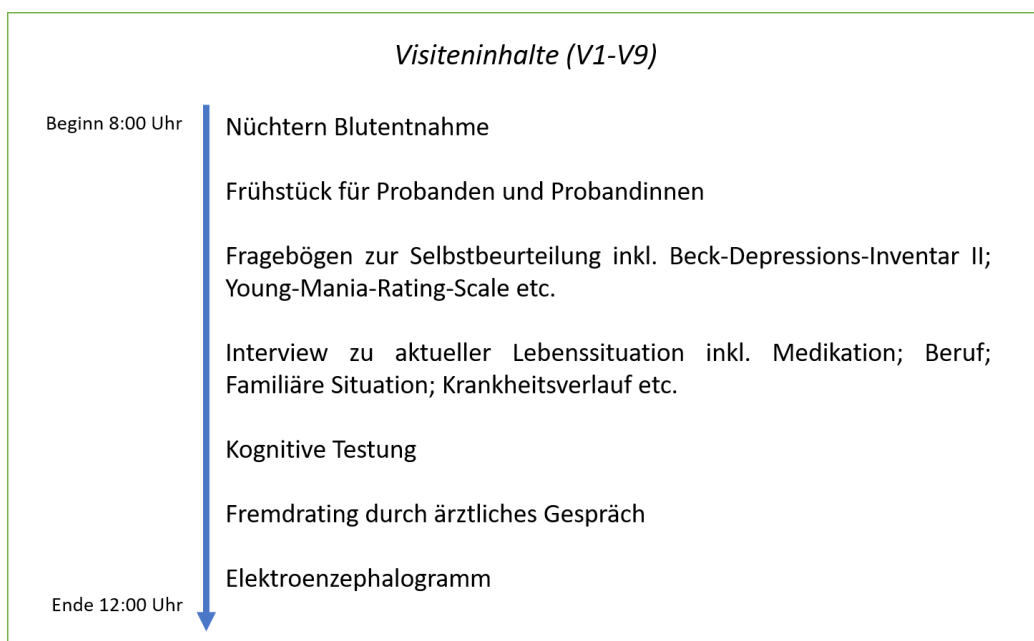


Abbildung 10: Standardisierte Abfolge der Visiteninhalte V1-V9

Jede Visitenheit folgt einem standardisierten Ablauf, welchen Probanden und Probandinnen durchlaufen. Der zeitliche Rahmen, wie er dargestellt ist, gilt als exemplarisch und unterliegt Schwankungen.

Für den Inhalt dieser Diplomarbeit wurden von 416 Probanden und Probandinnen, 152 Patienten und Patientinnen mit bipolarer Störung und 134 Kontrollen ausgewählt (Tab. 8), welche die Kriterien (Tab. 7) für den Vergleich der Gerinnungsparameter INR, aPTT und Thrombozytenzahl zum Messzeitpunkt V1 erfüllten.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<i>Einnahme Phasenprophylaxe</i>	<i>Nicht erhobene Gerinnungsparameter</i>
<i>Einnahme Phasenprophylaxe + SSRI</i>	<i>Alkoholabusus</i>
	<i>Hepatitis B</i>
	<i>Faktor-V-Laiden Mutation</i>
	<i>Thrombophilie</i>
	<i>Einnahme Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmer</i>

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Stichprobe

2.2 Labordiagnostik

Die laborchemische Bestimmung der erhobenen Parameter (INR, aPTT, Thrombozytenzahlen) erfolgten unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. Markus Herrmann am klinischen Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz. Das Institut verwendete für die Labordiagnostik der INR und aPTT das *Atellica COAG 360 System* von *Siemens*®. Für die Thrombozytenzählung wurden die Hämatologie Differenzierungsgeräte der Firma *Sysmex*® verwendet.

INR

Zur Bestimmung der INR wurde die Thromboplastinzeit (TPZ) als Berechnungsgrundlage der INR gemessen. 100µL venös entnommenes Citratplasma der Probanden und Probandinnen wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Im Anschluss wurden 200µL des 37°C temperierten Thromborel® S Reagenz (≤ 60 g/L lyophilisiertes Thromboplastin aus Human-Plazenta; ca. 1,5 g/L Calciumchlorid; Stabilisatoren; 0,1 g/L Gentamicin; <15 mg/L 5-Chlor-2-methyl-4-isothiazol-3-on und 2-Methyl-4-isothiazol-3-on) dem Citratplasma zugefügt. Mit Zeitpunkt der Zugabe des Thromborel S Reagens wurde maschinell die Zeit bis zur Bildung erster Fibringerinnsel gemessen. Für dieses Testverfahren werden vom Hersteller Normwerte von 9,8-12,1 Sekunden angegeben.

Der Quotient aus gemessener TPZ und der TPZ eines standardisierten Plasmas wird als Prothrombin-Ratio berechnet. Im Anschluss wird unter Verwendung des internationalen Sensitivitäts-Index auf international vergleichbare Werte umgerechnet und die INR bestimmt.

aPTT

Zur Bestimmung der aPTT wurden 100µL venös entnommenes Citratplasma mit 100µL Pathromtin® SL Reagenz (1,2 g/L Siliciumdioxid-Partikel; 0,25 g/L pflanzliche Phospholipide; Natriumchlorid; HEPES; <1 g/L Natriumazid; pH 7,6) bei 37°C für zwei Minuten inkubiert. Anschließend wurden 100µL einer 37°C

temperierten Calciumchlorid-Lösung (0,025 mol/L) zugefügt. Ab diesem Zeitpunkt wurde maschinell die Zeit bis zur Bildung erster Fibringerinnsel gemessen.

Der Hersteller gibt ein Referenzintervall der aPTT von 25,9-37,5 Sekunden an.

Thrombozytenzahl

Die Impedanzzählung basiert auf dem Prinzip Zellen einzeln durch Kapillaröffnungen fließen zu lassen und deren erzeugte elektrische Widerstandsänderung (=elektrischer Impuls) zu messen. Anhand der Größe des gemessenen Impulses kann direkt auf die Größe der Zelle geschlossen werden.

Die gemessenen Impulse werden in Größenverteilungskurven dargestellt und ermöglichen die absolute Auszählung der Thrombozyten. Die Volumina der Thrombozyten variieren zwischen 8-12fl. Zur Durchführung der Impedanzmethode werden Messdiskriminatoren am unteren Bereich von 2fl und am oberen Bereich von 30fl festgelegt. Dies ermöglicht die Differenzierung der Thrombozyten von anderen Zelltypen.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels dem Statistikprogramm SPSS (IBM® SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. IBM Corp., Armonk, NY). Für die Beschreibung der Kohorten wurden Unterschiede zwischen Bipolar- und Kontrollgruppe mittels Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test gerechnet.

Die Normalverteilung des Samples wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests berechnet. Die Homogenität der Residuen und die Voraussetzungen für das Durchführen einer ANCOVA wurden mittels Levene Test untersucht.

Die Unterschiedsanalysen der zu testenden Kohorten (Phasenprophylaxe ohne SSRI (PP0); Phasenprophylaxe mit SSRI (PP1), Kontrollen (K) erfolgten in drei ANCOVA-Modellen welche die Unterschiede der Blutgerinnungsparameter (INR, aPTT, Thrombozytenzahl) untersuchten. Als Covariaten wurden Alter und Geschlecht herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

ANCOVA-Modelle:

1. ANCOVA mit abhängiger Variable INR und unabhängiger Variable (PP0, PP1, K) korrigiert für Alter und Geschlecht
2. ANCOVA mit abhängiger Variable aPTT und unabhängiger Variable (PP0, PP1, K) korrigiert für Alter und Geschlecht
3. ANCOVA mit abhängiger Variable Thrombozytenzahl und unabhängiger Variable (PP0, PP1, K) korrigiert für Alter und Geschlecht

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Die gesamte Stichprobe beläuft sich auf 286 Probanden und Probandinnen, deskriptive Daten sind Tabelle 8 zu entnehmen. Nicht für alle 286 Fälle sind immer sämtliche Laborwerte (INR, aPTT, Thrombozytenzahl) erhoben worden. Zur besseren Übersicht wird in diesem Kapitel zu allgemeinen Ergebnissen die gesamte Stichprobe (n=286) beschrieben und diese auf verschiedene abhängige Variablen geprüft. Im Kapitel 3.2 werden im jeweiligen Abschnitt der Laborparameter auf die herangezogenen Patienten und Patientinnen genauer eingegangen.

		<i>Bipolar</i>	<i>Kontrollen</i>	<i>Gesamt</i>
Geschlecht	<i>Männer</i>	76 (50%)	48 (35,82%)	124
	<i>Frauen</i>	76 (50%)	86 (64,18%)	162
Gesamt		152 (100%)	134 (100%)	286

Tabelle 8: gesamte Stichprobe

Geschlechtsunterschiede

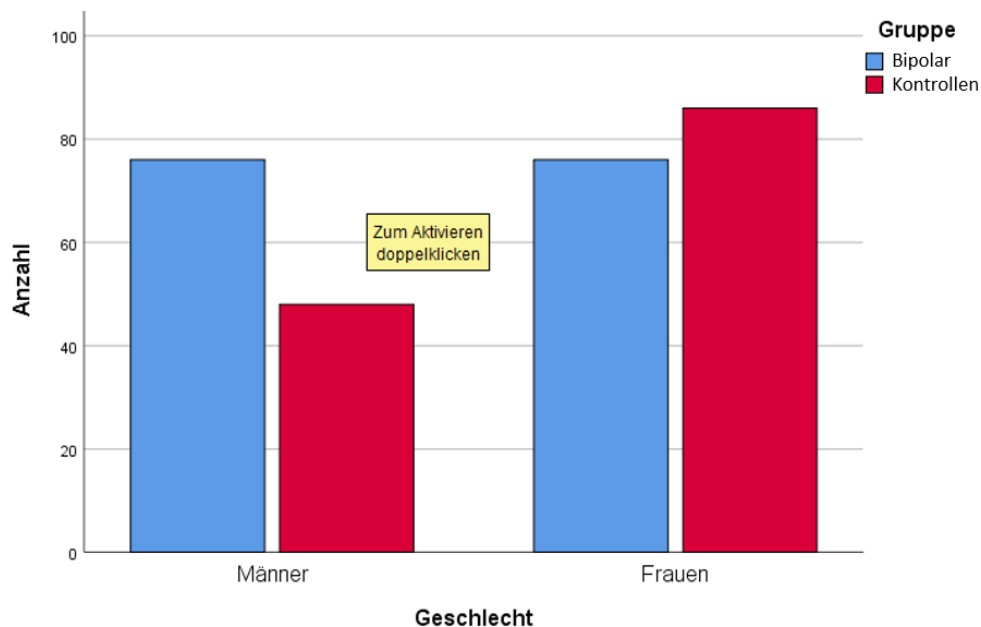


Abbildung 11: Balkendiagramm der Geschlechterverteilung in Bipolar- und Kontrollgruppe

Der Mann-Whitney-U-Test ergab für die Faktoren Geschlecht und Gruppe einen signifikanten Unterschied ($U=8740,00$, $Z=-2,410$, $p=0,016$) zwischen bipolar affektive Erkrankungen und gesunden Kontrollen.

Altersunterschiede

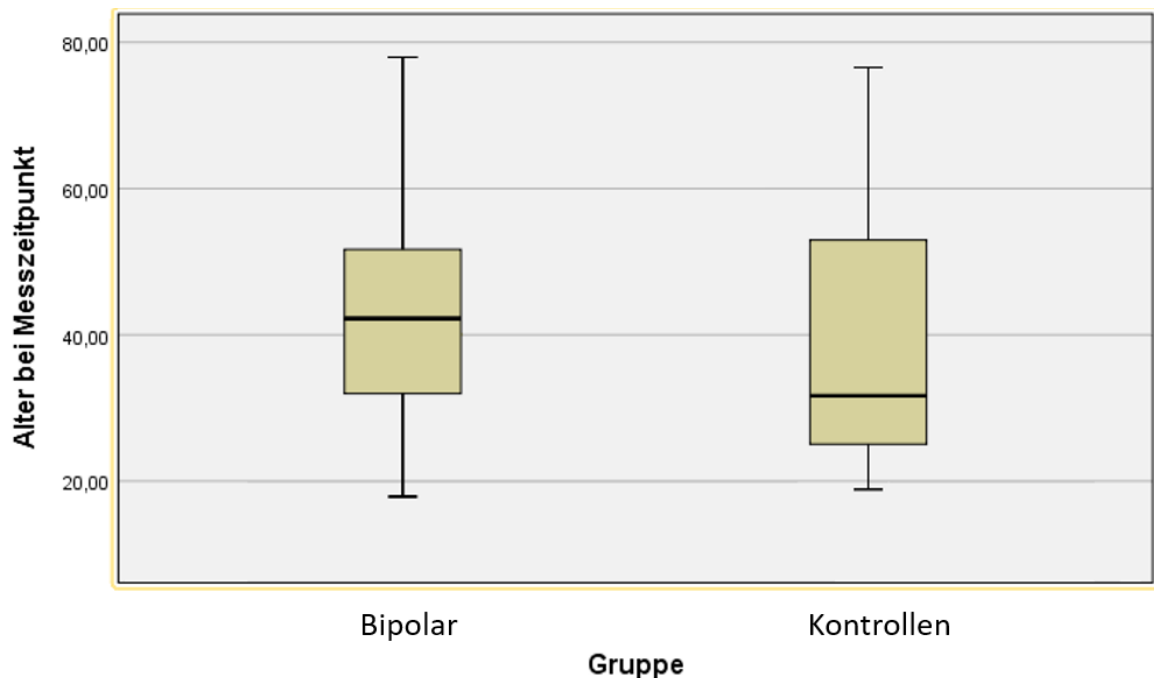


Abbildung 12: Box-Plot der Altersverteilung zwischen Bipolar- und Kontrollgruppe

Die Prüfung der Normalverteilung des Alters ergab mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests eine nicht normalverteilte Stichprobe ($p<0,001$).

Aus Gründen der Vollständigkeit wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt um die idente Verteilung der abhängigen Variable (Alter bei Messzeitpunkt) zwischen Bipolar- und Kontrollgruppe zu untersuchen.

Er ergab einen signifikanten Unterschied der Gruppen und eine nicht idente Verteilung des Alters. ($U=8086,500$, $Z=-3,034$, $p=0,002$).

Rauchverhalten

Die Unterscheidung der Bipolar- und Kontrollgruppe bezogen auf das Rauchverhalten kann folgender Tabelle entnommen werden.

		<i>Bipolar</i>	<i>Kontrollen</i>	<i>Gesamt</i>
Rauchverhalten	<i>Ja</i>	73 (48,03%)	25 (18,66%)	98
	<i>Nein</i>	79 (51,97%)	109 (81,34%)	188
Gesamt		152 (100%)	134 (100%)	286

Tabelle 9: Kreuztabelle des Rauchverhaltens der gesamten Stichprobe

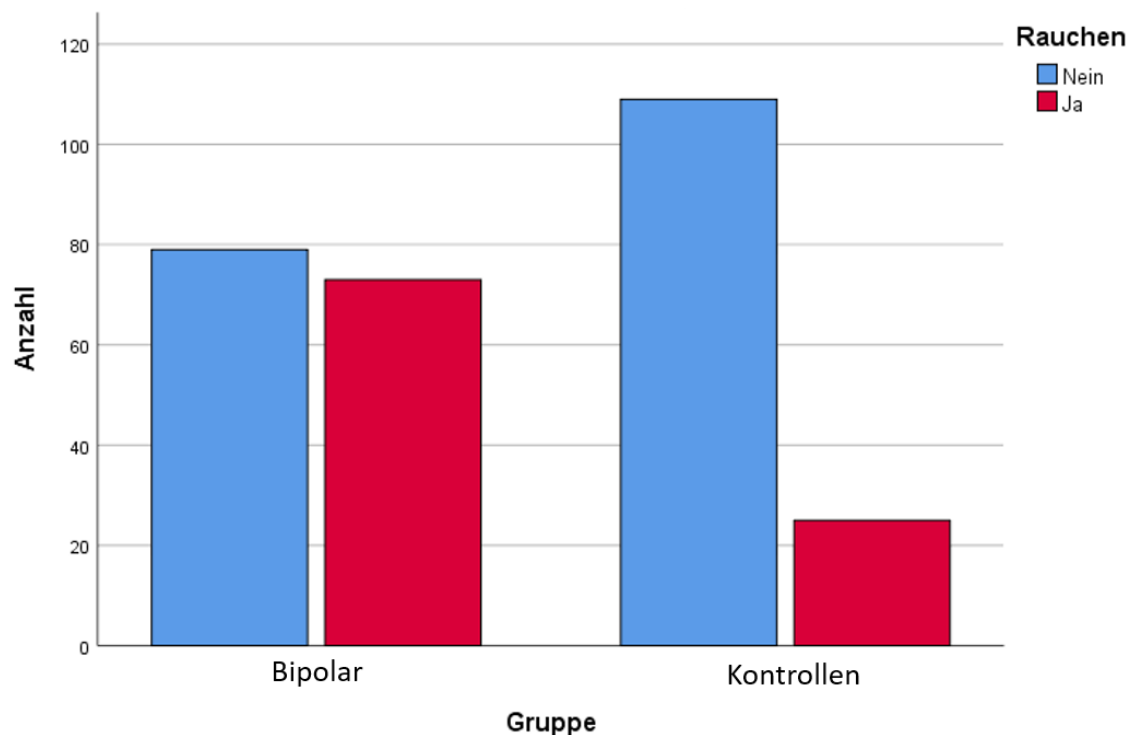


Abbildung 13: Balkendiagramm des Rauchverhaltens in Bipolar- und Kontrollgruppe

Die Berechnung des Chi-Quadrat-Test für die Faktoren Gruppe und Rauchverhalten ergab einen signifikanten Unterschied ($X^2=27,273$, $p<0,001$).

3.2 Unterschiede der Blutgerinnungsparameter

3.2.1 Unterschiede der INR

Beschreibung der Testkohorten

Tabelle 10 zeigt die deskriptive Statistik der Bipolar- und Kontrollgruppe, welche für die Berechnung eines Unterschiedes der INR herangezogen wurden.

	<i>Bipolar</i>	<i>Kontrollen</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Männer</i>	75 (50,7%)	48 (39,7%)	123
<i>Frauen</i>	73 (49,3%)	73 (60,3%)	146
<i>Gesamt</i>	148 (100%)	121 (100%)	269

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Bipolar- und Kontrollgruppe zur Untersuchung von Unterschieden der INR Werte

Für die genauere Betrachtung der Bipolargruppe bezüglich Geschlechtes und Art der medikamentösen Therapie wird folgende Tabelle 11 herangezogen.

	Bipolar		
	<i>Phasenprophylaxe ohne SSRI</i>	<i>Phasenprophylaxe mit SSRI</i>	<i>Gesamt</i>
<i>Männer</i>	54 (47,79%)	21 (60%)	75
<i>Frauen</i>	59 (52,21%)	14 (40%)	73
<i>Gesamt</i>	113 (100%)	35 (100%)	148

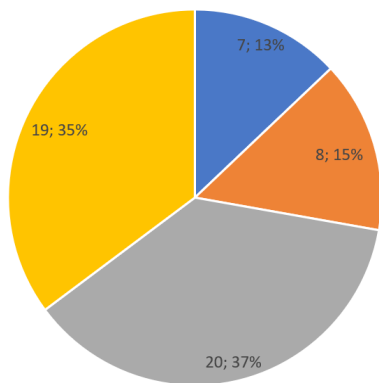
Tabelle 11: Testkohorten der Bipolargruppe (INR)

Zur Prüfung, ob ein Unterschied zwischen Geschlecht und Art der medikamentösen Therapie besteht wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Der Test ergab für die Faktoren Geschlecht und Phasenprophylaxe mit oder ohne SSRI Einnahme keinen signifikanten Unterschied ($X^2=1,595$, $p=0,207$).

Für die weitere Beschreibung der Bipolargruppe hinsichtlich Medikation wird im folgenden Abschnitt auf die Einzelaufstellung medikamentöser Therapien eingegangen.

Männer mit Phasenprophylaxe ohne SSRIs



Frauen mit Phasenprophylaxe ohne SSRIs

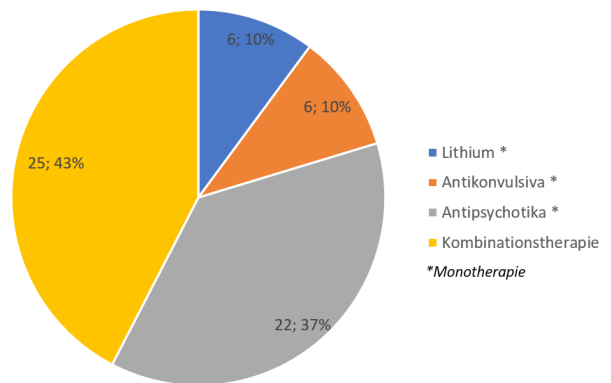


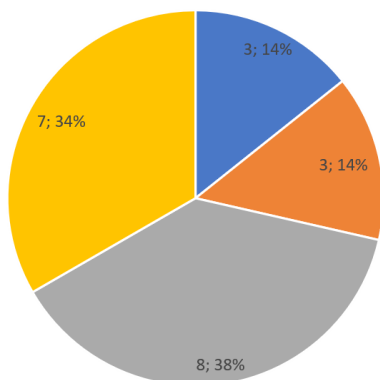
Abbildung 14: Kreisdiagramme der Einzelaufstellung medikamentöser Therapie der Bipolargruppe mit Phasenprophylaxe ohne SSRI (INR)

Mittels Chi-Quadrat-Test wurden Unterschiede der Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe ohne SSRIs hinsichtlich Geschlechtes und Art der Phasenprophylaxe untersucht.

	Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert	Beurteilung
Geschlecht vs. Kombinationstherapie	$X^2=0,613$	$p=0,434$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Lithium	$X^2=0,152$	$p=0,696$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antikonvulsiva	$X^2=0,159$	$p=0,690$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antipsychotika	$X^2=0,853$	$p=0,356$	kein signifikanter Unterschied

Tabelle 12: Unterschiede zwischen Art der Phasenprophylaxe und Geschlecht in der Kohorte der Bipolaren ohne SSRI (INR)

Männer mit Phasenprophylaxe + SSRI



Frauen mit Phasenprophylaxe + SSRI

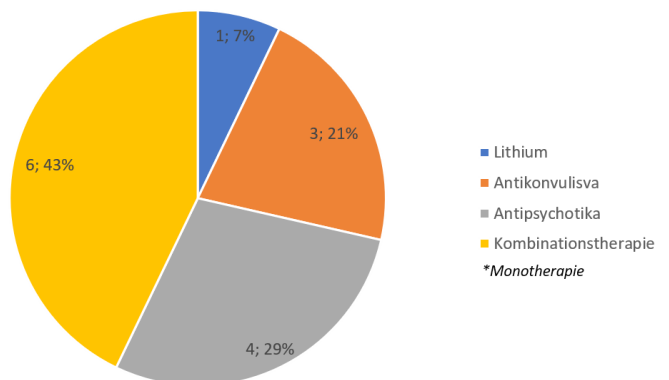


Abbildung 15: Kreisdiagramme der Einzelaufstellung medikamentöser Therapie der Bipolargruppe mit Phasenprophylaxe + SSRI (INR)

Mittels Chi-Quadrat-Test wurden Unterschiede der Patienten und Patientinnen mit Phasenprophylaxe + SSRIs hinsichtlich Geschlechtes und Art der Phasenprophylaxe untersucht.

	Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert	Beurteilung
Geschlecht vs. Kombinationstherapie	$X^2=0,326$	$p=0,568$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Lithium	$X^2=0,273$	$p=0,601$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antikonvulsiva	$X^2=0,663$	$p=0,416$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antipsychotika	$X^2=0,105$	$p=0,746$	kein signifikanter Unterschied

Tabelle 13: Unterschiede zwischen Art der Phasenprophylaxe und Geschlecht in der Kohorte der Bipolaren mit SSRI (INR)

Ergebnis des ANCOVA-Modells für INR

Zur Berechnung eines Unterschiedes in den INR-Werten zwischen Bipolaren mit Phasenprophylaxe ohne SSRI und mit SSRI, sowie gesunden Kontrollen, wurde zur besseren Übersicht eine Tabelle und graphische Darstellung der INR-Mittelwerte zwischen den Kohorten aufgestellt.

Kohorte	INR-Mittelwert	Standardabweichung	N
Phasenprophylaxe ohne SSRI	1,0123	0,6886	113
Phasenprophylaxe mit SSRI	1,0220	0,6462	35
Kontrollen	1,0361	0,6486	121

Tabelle 14: INR-Mittelwerte der Bipolar- und Kontrollgruppe

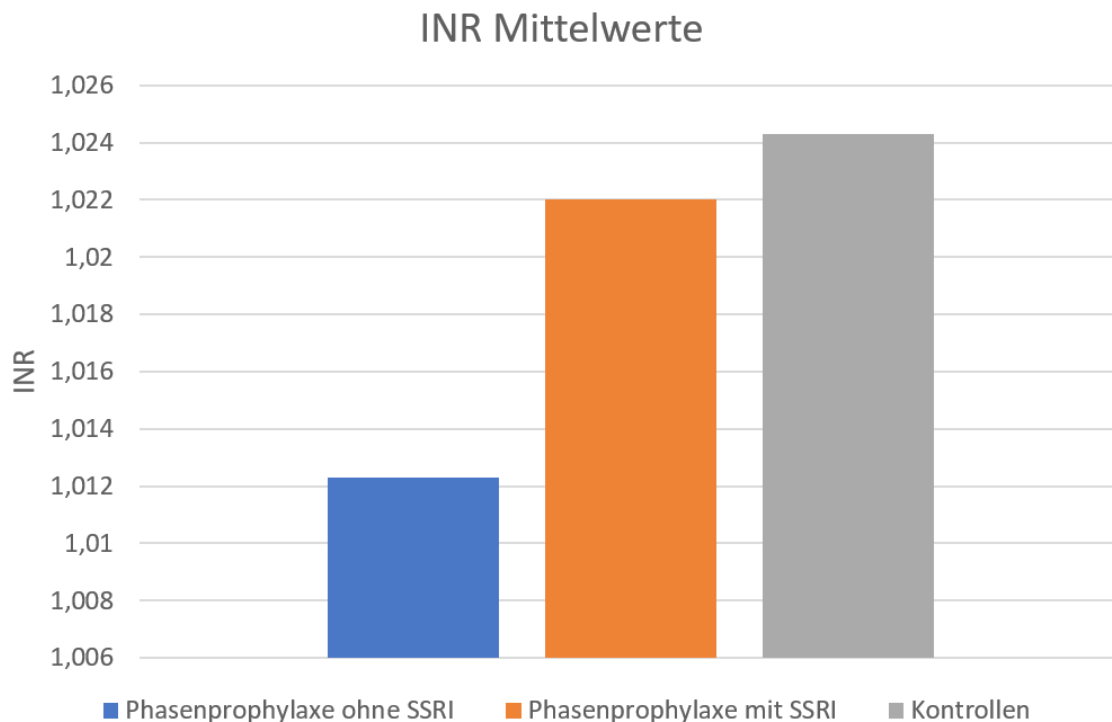


Abbildung 16: Balkendiagramm der INR-Mittelwerte

Die Residuenverteilung wurde auf Homogenität mittels Levene-Tests untersucht, welcher die Voraussetzungen für das Durchführen eines ANCOVA-Modells erfüllte ($F(2, 266) = 0,378, p=0,679$).

Es wurde eine ANCOVA mit unabhängigen Faktoren (Phasenprophylaxe ohne SSRI vs. Phasenprophylaxe mit SSRI vs. Kontrollen) korrigiert für Alter, Geschlecht und abhängiger Variable (INR) durchgeführt.

Die INR Werte unterscheiden sich zwischen den Gruppen beinahe signifikant
(F (2 , 269) = 2,944, $p=0,054$, $\eta^2= 0,022$).

3.2.2 Unterschiede der aPTT

Beschreibung der Testkohorten

Tabelle 15 zeigt die deskriptive Statistik der Bipolar- und Kontrollgruppe, welche für die Berechnung eines Unterschiedes der aPTT herangezogen wurden.

	Bipolar	Kontrollen	Gesamt
<i>Männer</i>	75 (50,7%)	48 (39,7%)	123
<i>Frauen</i>	73 (49,3%)	73 (60,3%)	146
Gesamt	148 (100%)	121 (100%)	269

Tabelle 15. Deskriptive Statistik der Bipolar- und Kontrollgruppe zur Untersuchung von Unterschieden der aPTT Werte

Tabelle 16 gibt genaueren Aufschluss über die zu vergleichenden Testkohorten innerhalb der Patienten- und Patientinnengruppe.

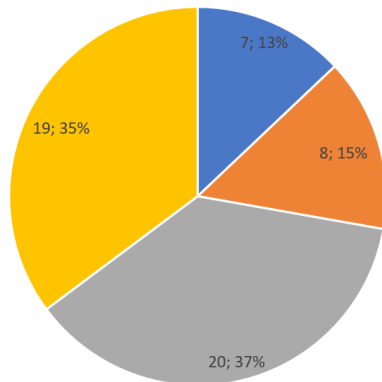
	Bipolar		
	<i>Phasenprophylaxe ohne SSRI</i>	<i>Phasenprophylaxe mit SSRI</i>	Gesamt
<i>Männer</i>	54 (47,79%)	21 (60%)	75
<i>Frauen</i>	59 (52,21%)	14 (40%)	73
Gesamt	113 (100%)	35 (100%)	148

Tabelle 16: Testkohorten der Bipolargruppe (aPTT)

Der Chi-Quadrat-Test ergab für die Faktoren Geschlecht und Phasenprophylaxe mit oder ohne SSRI Einnahme keinen signifikanten Unterschied ($X^2=1,595$, $p=0,207$).

Die Einzelaufstellung der männlichen und weiblichen Testkohorte (Phasenprophylaxe ohne SSRI) ist hinsichtlich medikamentöser Therapie in Abbildung 17 dargestellt.

Männer mit Phasenprophylaxe ohne SSRIs



Frauen mit Phasenprophylaxe ohne SSRIs

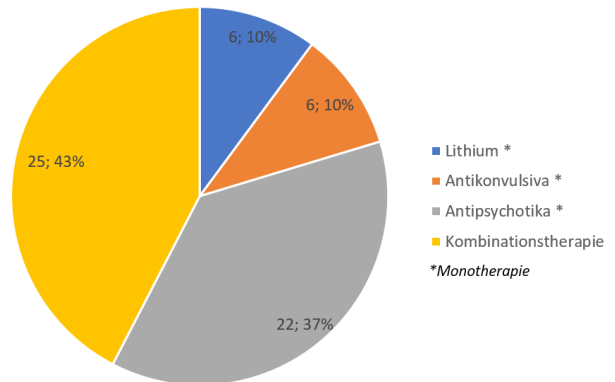


Abbildung 17: Kreisdiagramme der Einzelaufstellung medikamentöser Therapie der Bipolargruppe mit Phasenprophylaxe ohne SSRI (aPTT)

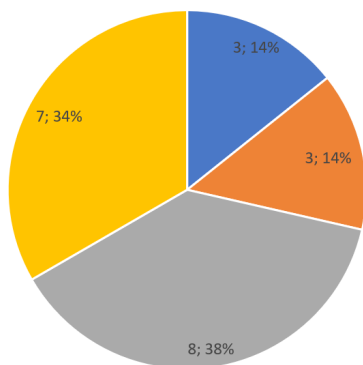
Der Chi-Quadrat-Test ergab für die Faktoren Bipolargruppe mit Phasenprophylaxe ohne SSRI hinsichtlich Geschlechtes und Art der Phasenprophylaxe, folgender Tabelle 17 zu entnehmenden Werte.

	Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert	Beurteilung
Geschlecht vs. Kombinationstherapie	$X^2=0,613$	$p=0,434$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Lithium	$X^2=0,152$	$p=0,696$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antikonvulsiva	$X^2=0,159$	$p=0,690$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antipsychotika	$X^2=0,853$	$p=0,356$	kein signifikanter Unterschied

Tabelle 17: Unterschiede zwischen Art der Phasenprophylaxe und Geschlecht in der Kohorte der Bipolaren ohne SSRI (aPTT)

Die Einzelaufstellung der männlichen und weiblichen Testkohorte (Phasenprophylaxe mit SSRI) ist hinsichtlich medikamentöser Therapie in Abbildung 18 dargestellt.

Männer mit Phasenprophylaxe + SSRI



Frauen mit Phasenprophylaxe + SSRI

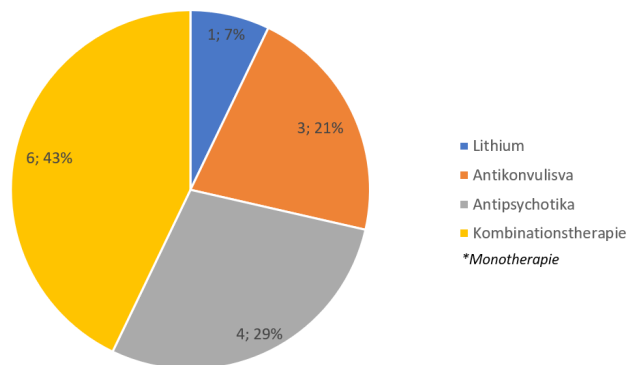


Abbildung 18: Kreisdiagramme der Einzelaufstellung medikamentöser Therapie der Bipolargruppe mit Phasenprophylaxe + SSRI (aPTT)

Der Chi-Quadrat-Test ergab für die Faktoren Bipolargruppe mit Phasenprophylaxe mit SSRI hinsichtlich Geschlechtes und Art der Phasenprophylaxe, folgender Tabelle 18 zu entnehmenden Werte.

	Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert	Beurteilung
Geschlecht vs. Kombinationstherapie	$X^2=0,326$	$p=0,568$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Lithium	$X^2=0,273$	$p=0,601$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antikonvulsiva	$X^2=0,663$	$p=0,416$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antipsychotika	$X^2=0,105$	$p=0,746$	kein signifikanter Unterschied

Tabelle 18: Unterschiede zwischen Art der Phasenprophylaxe und Geschlecht in der Kohorte der Bipolaren mit SSRI (aPTT)

Ergebnis des ANCOVA-Modells für aPTT

Zur Berechnung eines Unterschiedes in den aPTT-Werten wurde zur besseren Übersicht eine Tabelle und graphische Darstellung der aPTT-Mittelwerte zwischen den Kohorten aufgestellt.

Kohorte	aPTT-Mittelwert	Standardabweichung	N
Phasenprophylaxe ohne SSRI	30,8522	3,3689	113
Phasenprophylaxe mit SSRI	30,6086	2,5883	35
Kontrollen	30,8992	3,3782	121

Tabelle 19: aPTT-Mittelwerte der Bipolar- und Kontrollgruppe

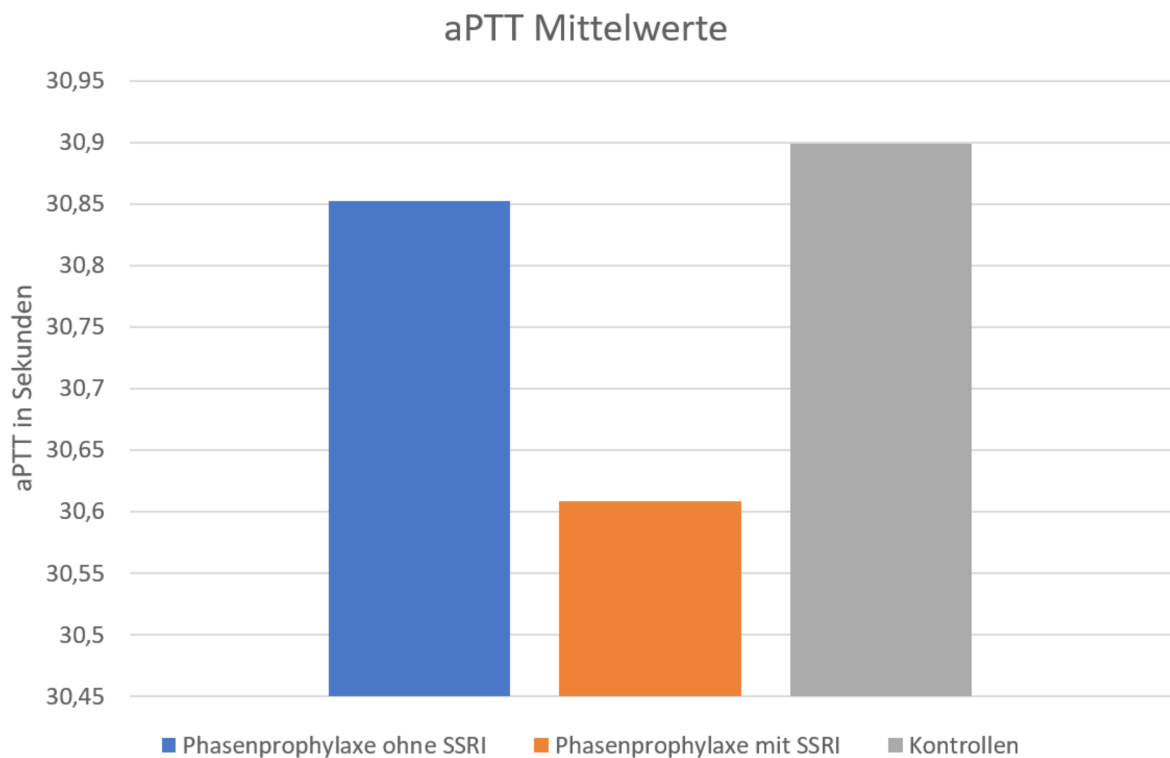


Abbildung 19: Balkendiagramm der aPTT-Mittelwerte

Die Homogenität der Residuen wurden mittels Levene-Tests untersucht, welcher die Voraussetzungen für das Durchführen einer ANCOVA-Rechnung erfüllte ($F(2, 266) = 0,847, p=0,430$).

Es wurde eine ANCOVA mit unabhängigen Faktoren (Phasenprophylaxe ohne SSRI vs. Phasenprophylaxe mit SSRI vs. Kontrollen) korrigiert für Alter, Geschlecht und abhängiger Variable (aPTT) durchgeführt.

Die aPTT-Werte unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($F(2, 264) = 0,424, p=0,655, \eta^2 = 0,003$).

3.2.3 Unterschiede der Thrombozytenzahl

Beschreibung der Testkohorten

Tabelle 20 zeigt die deskriptive Statistik der Bipolar- und Kontrollgruppe, welche für die Berechnung eines Unterschiedes der Thrombozytenzahlen herangezogen wurden.

	Bipolar	Kontrollen	Gesamt
Männer	31 (51,67%)	15 (40,54%)	46
Frauen	29 (48,33%)	22 (59,46%)	51
Gesamt	60 (100%)	37 (100%)	97

Tabelle 20: Deskriptive Statistik der Bipolar- und Kontrollgruppe zur Untersuchung von Unterschieden der Thrombozytenzahl

Die zwei zu vergleichenden Testkohorten der Bipolargruppe werden in Tabelle 21 bezogen auf das Geschlecht gekreuzt dargestellt.

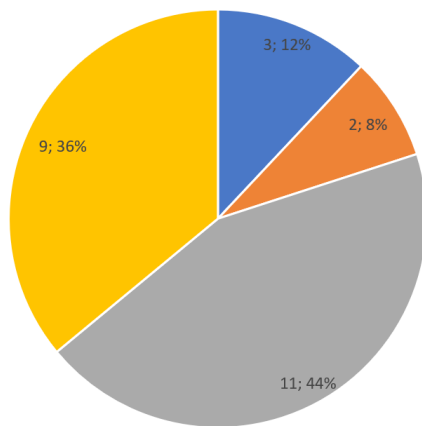
	Bipolar		Gesamt
	Phasenprophylaxe ohne SSRI	Phasenprophylaxe mit SSRI	
Männer	25 (51,02%)	6 (54,55%)	31
Frauen	24 (48,98%)	5 (45,45%)	29
Gesamt	49 (100%)	11 (100%)	60

Tabelle 21: Testkohorten der Bipolargruppe (Thrombozytenzahl)

Der Chi-Quadrat-Test ergab für die Faktoren Geschlecht und Phasenprophylaxe mit oder ohne SSRI Einnahme keinen signifikanten Unterschied ($X^2=0,045$, $p=0,833$)

Abbildung 20 stellt die erste Testkohorte der Bipolargruppe ohne SSRI Einnahme hinsichtlich Geschlechtes und Art der medikamentösen Phasenprophylaxe dar.

Männer mit Phasenprophylaxe ohne SSRIs



Frauen mit Phasenprophylaxe ohne SSRIs

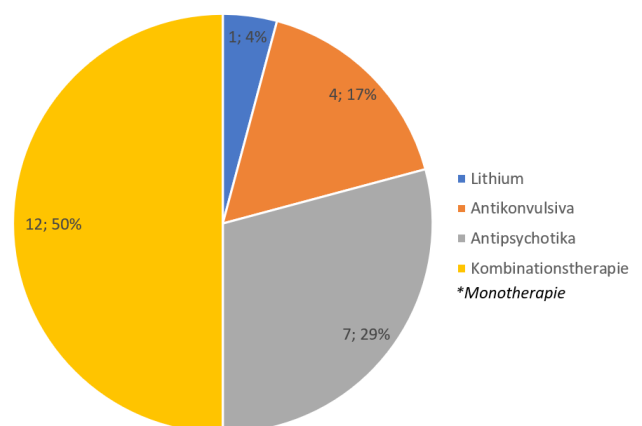


Abbildung 20: Kreisdiagramme der Einzelaufstellung medikamentöser Therapie der Bipolargruppe mit Phasenprophylaxe ohne SSRI (Thrombozytenzahl)

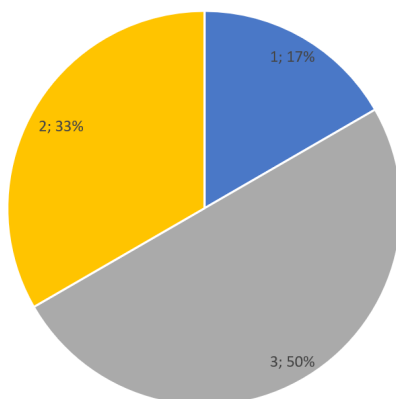
Zur Berechnung eines Unterschiedes zwischen Geschlecht und Art der medikamentösen Phasenprophylaxe in der Bipolargruppe ohne SSRI-Einnahme, ergab der Chi-Quadrat-Test folgender Tabelle 22, entsprechende Werte.

	Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert	Beurteilung
Geschlecht vs. Kombinationstherapie	$X^2=0,429$	$p=0,513$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Lithium	$X^2=0,608$	$p=0,436$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antikonvulsiva	$X^2=1,768$	$p=0,184$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antipsychotika	$X^2=0,324$	$p=0,569$	kein signifikanter Unterschied

Tabelle 22: Unterschiede zwischen Art der Phasenprophylaxe und Geschlecht in der Kohorte der Bipolaren ohne SSRI (Thrombozytenzahl)

Die zweite Testkohorte der Bipolargruppe (Phasenprophylaxe + SSRI) wird in Abbildung 21 bezüglich Geschlechtes und Art der medikamentösen Phasenprophylaxe beschrieben.

Männer mit Phasenprophylaxe + SSRI



Frauen mit Phasenprophylaxe + SSRI

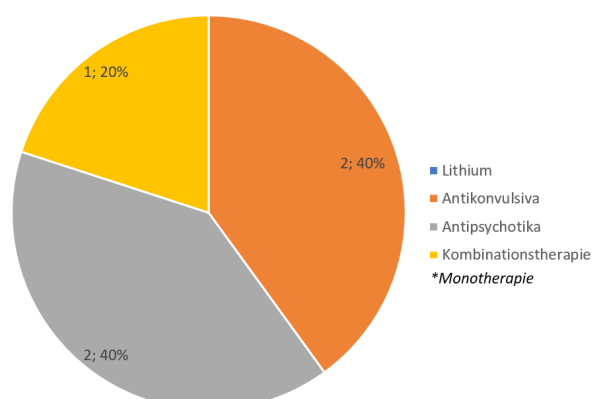


Abbildung 21: Kreisdiagramme der Einzelaufstellung medikamentöser Therapie der Bipolargruppe mit Phasenprophylaxe + SSRI (Thrombozytenzahl)

Tabelle 23 gibt die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests, für Berechnungen eines Unterschiedes zwischen den Faktoren Geschlecht und Art der medikamentösen Phasenprophylaxe in der Testkohorte Phasenprophylaxe mit SSRI Einnahme, an.

	Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert	Beurteilung
Geschlecht vs. Kombinationstherapie	$X^2=0,333$	$p=0,564$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Lithium	$X^2=1,143$	$p=0,285$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antikonvulsiva	$X^2=2,667$	$p=0,102$	kein signifikanter Unterschied
Geschlecht vs. Antipsychotika	$X^2=0,533$	$p=0,465$	kein signifikanter Unterschied

Tabelle 23: Unterschiede zwischen Art der Phasenprophylaxe und Geschlecht in der Kohorte der Bipolaren mit SSRI (Thrombozytenzahl)

Ergebnis des ANCOVA-Modells für Thrombozytenzahl

Die Mittelwerte der Thrombozytenzahlen für Bipolar- und Kontrollgruppe wird in Tabelle 24 und Abbildung 22 dargestellt.

Kohorte	Thrombozytenzahl-Mittelwert	Standardabweichung	N
Phasenprophylaxe ohne SSRI	237,2857	47,14738	49
Phasenprophylaxe mit SSRI	221,6364	60,39019	11
Kontrollen	239,7629	53,16323	37

Tabelle 24: Thrombozytenzahl-Mittelwerte in Giga/Liter der Bipolar- und Kontrollgruppe

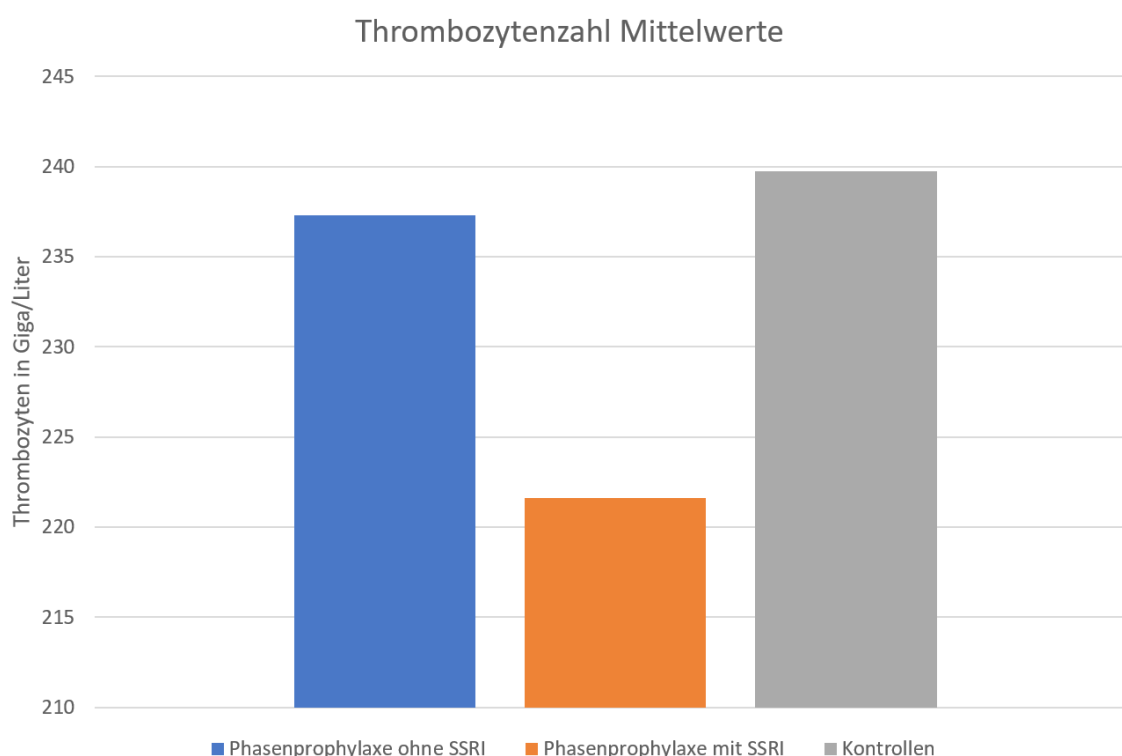


Abbildung 22: Balkendiagramm der Thrombozytenzahl-Mittelwerte

Die Homogenität der Residuen wurden mittels Levene-Tests untersucht, welcher die Voraussetzungen für das Durchführen einer ANCOVA-Rechnung erfüllte ($F(2, 94) = 1,694, p=0,189$).

Es wurde eine ANCOVA mit unabhängigen Faktoren (Phasenprophylaxe ohne SSRI vs. Phasenprophylaxe mit SSRI vs. Kontrollen) korrigiert für Alter, Geschlecht und abhängiger Variable (Thrombozytenzahl) durchgeführt.

Die Thrombozytenzahlen unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($F(2, 92) = 0,987, p=0,377, (part.) \eta^2=0,021$).

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit konnte kein signifikanter Unterschied der Hämostaseparameter und Thrombozytenzahlen (TZZ) zwischen den Kohorten Phasenprophylaxe ohne SSRI (PP0), Phasenprophylaxe mit SSRI (PP1) und Kontrollen (K) festgestellt werden. Aufgrund vorliegender wissenschaftlicher Erkenntnisse wirken SSRIs und Phasenprophylaxe auf Mechanismen der Hämostase ein. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse dieser Arbeit im Zusammenhang aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse diskutiert.

4.1 INR: Einfluss von Phasenprophylaxe und SSRIs

Die INR unterschied sich zwischen den Gruppen Phasenprophylaxe ohne SSRI (PP0), Phasenprophylaxe mit SSRI (PP1) und Kontrollen (K) nicht signifikant. Aufgrund fast erreichten Signifikanzniveaus kann allerdings ein Trend der INR Werte beschrieben werden.

Vergleiche der INR-Mittelwerte zeigen höhere Werte in PP1 als PP0, was die Frage der Kausalität jedoch nicht beantwortet. Die Berechnung ist nicht im Stande zu erklären ob durch die Zugabe eines SSRIs eine Tendenz der INR-Steigerung verursacht wurde oder ob durch die alleinige Phasenprophylaxe INR Werte abnehmen. Die Literatur liefert kaum Hinweise für die exakte Fragestellung der Auswirkung einer Phasenprophylaxe mit SSRI auf die INR, in bipolaren Erkrankten. Daher können nur annähernd vergleichende Studien mit ähnlichen Fragestellungen herangezogen werden, um weitere Ansätze zu liefern.

In-vitro Experimente der Wirkstoffe *Citalopram* und *Sertralin* bestätigten einen fehlenden Einfluss auf die gemessene Prothrombinzeit (PZ), welche die Berechnungsgrundlage der INR darstellt (116). Eine andere *in-vivo* Studie mit Major Depression Erkrankten konnte zeigen, dass nach einer dreimonatigen Therapie, sowohl mit *Fluoxetin* als auch *Escitalopram* die PZ nicht signifikant verändert war (117). Da PP0 eine größere Abweichung der INR verzeichnet, könnte ein Fokus auf der Wirkung phasenprophylaktischer Wirkstoffe liegen.

Hinsichtlich antipsychotischer Substanzen liefert die Literatur Daten zu *in-vitro* Studien der Wirkstoffe *Olanzapin* und *Risperidon*, im Zuge derer kein signifikanter Unterschied der PZ zur Kontrollgruppe gezeigt werden konnte. Allerdings gab

diese Studie für die Kontrollgruppe PZ-Mittelwerte von 23 Sekunden an, welche bereits als pathologisch erhöht anzusehen sind (104). Ebenso Fälle mit akuter *Olanzapin*-Intoxikation (Serumspiegel >100ng/ml) führten trotz hepatischer Reaktionen nicht zu einer PZ Veränderung (118). Es gibt jedoch Beobachtungen einer spontan entwickelten intrakraniellen Blutung nach zweiwöchiger *Olanzapin*-Therapie, die eine nähere Untersuchung des Blutungsrisikos trotz unveränderter INR nahelegt (119). So könnten weiterführende Studien bezüglich genetischer Veranlagung und aussagekräftigeren Biomarkern durchgeführt werden.

In Anbetracht der Antikonvulsiva liefert die Literatur differenzierte Studienergebnisse, die jedoch einen größeren Fokus auf die INR legen. Viele Studien an Epilepsie erkrankten Kindern beschäftigten sich mit dieser Fragestellung und konnten zeigen, dass sowohl *Valproat*-Monotherapien als auch *Valproat/Carbamazepin*-Kombinationstherapien eine vermutlich dosisabhängige Verlängerung der PZ verursachen (120). Da diese Diplomarbeit als Parameter des extrinsischen Systems der sekundären Hämostase ausschließlich die INR heranzog, besteht eine mangelnde Einschätzung inwieweit Veränderungen von Gerinnungsfaktor-Konzentrationen sich tatsächlich auf die INR auswirken.

Eine Verringerung des Quick-Wertes (=PZ-Verlängerung =INR-Steigerung) mit parallel signifikant reduziertem Fibrinogen (Faktor I) konnte unter *Valproat* beschrieben werden (121). Eine gegenteilige Studie konnte in 24 Kindern (Epilepsie), die über vier Monate mit *Valproat* behandelt wurden, keine signifikanten PZ-Veränderungen beobachten. Bedeutend an diesen Ergebnissen war eine signifikante Reduktion des Fibrinogens bereits nach einem Monat, als auch eine Faktor VII Abnahmen in 13 Individuen und einem dennoch fehlenden Effekt auf die INR (122). Eine weitere Studie an Epilepsie erkrankten Kindern mit 81% Kombinationstherapien mindestens zweier Antikonvulsiva (häufigstes *Lamotrigin*), ergab in mittleren Werten keine signifikanten PZ-Veränderungen. Dennoch entwickelten 4% pathologisch verlängerte PZs, die jedoch nicht näher auf verursachenden Wirkstoff zurückzuführen waren (123). Gegenüberstellend zu den Beobachtungen in Kindern wurde in Erwachsenen (Epilepsie) unter *Valproat*-Therapie, in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 20 Jahren, keine signifikante Veränderung der PZ beschrieben. Limitation dieser Darstellung besteht in der Zusammenstellung der Kontrollgruppe aus gesunden Individuen und Epilepsie

Erkrankten mit Antikonvulsiva-Therapie (ohne *Valproat*). Es kann nicht eindeutig bestätigt werden, dass *Valproat* die INR nicht beeinflusst, da der einfließende Effekt verabreichter Antikonvulsiva der Kontrollgruppe nicht näher spezifiziert wurde (124). Die aktuelle Studienlage gibt Aufschluss darüber, dass ein größerer Einfluss auf die INR in der Gruppe der Antikonvulsiva zu beobachten ist. Limitationen der vorliegenden Diplomarbeit in diesem Punkt bestehen in einer unzureichenden Differenzierung einzelner Wirkstoffe und konsekutiver Beurteilung deren Effektes. Wie die Literatur zeigt bestehen Diskrepanzen in den Beobachtungen des *Valproats*, das mit den Ergebnissen dieser Diplomarbeit nicht gezeigt werden kann. Es bedarf einer genaueren Aufschlüsselung der Wirkstoffe in einzelne Kohorten, um genauere Aussagen treffen zu können. In diesem Studiendesign war aufgrund zu geringer Fallzahl für PP1 (n=35) dieser Ansatz nicht realisierbar.

Trotz vorliegender Daten der PZ Veränderungen durch Antikonvulsiva kann die Literatur keinen Aufschluss darüber geben, wie sich INR-Werte unter Zugabe eines SSRIs verändern. Die Ergebnisse der vorliegenden Diplomarbeit können in diesem Zusammenhang nur eine Gesamtaussage über die Verabreichung von Phasenprophylaxen mit SSRIs treffen und zeigen, dass sie keinen signifikanten Einfluss auf die INR haben.

4.2 aPTT: Einfluss von Phasenprophylaxe und SSRIs

Die aPTT-Werte unterschieden sich zwischen PP0, PP1 und K nicht signifikant.

Bereits genannte Studien der Untersuchung von SSRIs und INR konnten für die aPTT denselben fehlenden Effekt zeigen (s. Kap. 4.1).

In-vitro Testungen des *Olanzapins* zeigten, dass in keiner Dosierung die aPTT verändert war. *Risperidon* hingegen zeigte *in-vitro* bei einer Dosierung von 10^{-7} mol/L eine Verkürzung der aPTT, welche sich bei abnehmender Dosierung auf 10^{-8} mol/L wieder verlängerte (104). Dies legt einen vermutlich dosisabhängigen Effekt des *Olanzapins* nahe, der für die INR (s. Kap. 4.1) nicht gezeigt werden konnte. Einschränkungen dieser Diplomarbeit zeigen sich an diesem Beispiel, da Dosierungen als auch Dauer einer Therapie in diesem Studiendesign nicht erfasst worden sind.

In Anlehnung an Erkenntnisse der INR können auch für die aPTT vermehrt Zusammenhänge mit Antikonvulsiva in der Literatur gefunden werden.

Eine Studie erhob, von 84 an Epilepsie erkrankten Kindern, Hämostaseparameter und erfasste deren Medikation zum Messzeitpunkt. 81% der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen erhielten Kombinationstherapien mindestens zweier Antikonvulsiva mit meist vertretenem *Lamotrigin*. Annähernd ein Drittel wies pathologisch verlängerte aPTT Werte auf, was zu einer erhöhten Blutungsneigung führen kann. Ähnlich der INR konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Anzahl verabreichter Substanzen und Ausmaß einer aPTT Verlängerung gezeigt werden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass aufgrund häufiger Wirkstoffkombinationen der beschriebene Effekt nicht zweifelsfrei auf das *Lamotrigin* zurückzuführen ist (123). Ein gleichartiges Problem ergibt sich für die Erkenntnisse dieser Diplomarbeit, da ebenfalls nur eine Allgemeinaussage über Phasenprophylaxen getroffen werden kann.

Unterstützend für die Annahme kann ein case report einer sechsjährigen Patientin herangezogen werden, die unter *Lamotrigin*-Monotherapie eine aPTT Verlängerung entwickelte, welche nach Absetzen des Wirkstoffes rückläufig war (125). Betrachtungen des *Valproats* konnten zeigen, dass nach sechsmonatiger Therapie die aPTT-Zeiten signifikant verlängert waren. Dies ging mit einer ebenfalls signifikanten Reduktion des Fibrinogens einher. Wie vorheriges Kapitel (4.1) im Rahmen dieser Studie zeigen konnte, bestand durch die Abnahme des

Fibrinogens ebenfalls eine Abnahme des Quick-Wertes (=PZ/INR-Zunahme) (121). Demgegenüber stehen Beobachtungen einer *Valproat*-Therapie über vier Monate, im Zuge dessen sich aPTT-Zeiten nicht signifikant veränderten. Diese Studie untersuchte im Hinblick auf das intrinsische System der sekundären Hämostase zusätzlich Gerinnungsfaktoren. Es konnte gezeigt werden, dass Faktor VIII und Fibrinogen nach vier Monaten *Valproat* signifikant reduziert waren (122). Diese Beobachtungen, wie auch die der INR, legen den Fokus auf Veränderungen von plasmatischen Gerinnungsfaktoren durch *Valproat*.

Aufgrund gegenteiliger Studienergebnisse einer Gerinnungsfaktorreduktion und dessen Effekt auf die aPTT bedarf es weiterer Untersuchungen. So könnte sich die Frage stellen ab welchem Grad, der durch Valproat induzierten Abnahme von Gerinnungsfaktoren aPTT Zeiten signifikant verlängert werden.

Aufgrund der Zusammenfassung der Phasenprophylaxe als eine Einheit, könnte eine mögliche Signifikanz, die auf einen Wirkstoff zurückzuführen wäre, unentdeckt sein. Bei Betrachtung der Einzelaufstellung der Medikamente, sowohl für aPTT als auch INR, fällt eine geringe Fallzahl der Monotherapien mit *Lithium* und Antikonvulsiva, im Gegensatz zu Monotherapien mit Antipsychotika, auf. Die Zusammensetzung etwaiger Kombinationstherapien wird in diesem Studiendesign nicht erfasst, was als mögliche Einschränkung anzusehen ist. Angesichts dieser Tatsache könnte ein potenziell signifikanter Unterschied einzelner Wirkstoffe unbemerkt sein.

Hinsichtlich der Ergebnisse dieser Diplomarbeit und den Studienergebnissen ist von einer Verstärkung des Effekts auf plasmatische Gerinnungsparameter durch SSRIs nicht auszugehen.

Studien an Patienten und Patientinnen mit Major Depression, konnten allerdings vor Einleitung einer *Escitalopram* Therapie eine Steigerung des proaggregatorischen Fibrins, Fibrinogens und Faktor V zeigen. Diese Konzentrationssteigerung reduzierte sich unter *Escitalopram* (126). Angesichts dieser Erkenntnis kann diskutiert werden, ob bipolare Patienten und Patientinnen nicht ebenfalls *a priori* pathologische Hämostaseparameter aufweisen, welche sich erst durch die Zugabe eines SSRIs in physiologische Werte korrigieren.

Die Frage der Leberfunktion und plasmatischer Gerinnung zeigt für Wirkstoffe wie dem *Olanzapin* keine Korrelation. Beschriebene Datenanalyse (s. Kap. 4.1) von 26 Probanden und Probandinnen welche durch akute *Olanzapin*-Intoxikation weder Patholgien der INR, noch der aPTT aufwiesen, verzeichneten erhöhte Werte der Aspart-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT). Leberenzyme welche durch vermehrten hepatozellulären Untergang freigesetzt werden (118). Es bedarf weiterer Untersuchungen des hepatotoxischen Effektes und konsekutiver Einschränkung der Hämostase durch *Olanzapin* bzw. Antipsychotika.

Die hepatotoxische Wirkung des *Valproats* wird in der Literatur in Zusammenhang mit dem Alter von Patienten und Patientinnen gebracht (127).

Eine dosisabhängige Korrelation des *Valproats* mit der Leberfunktion besteht hingegen nicht (128).

4.3 Thrombozytenzahl: Einfluss von Phasenprophylaxe und SSRIs

Die Thrombozytenzahl unterschied sich zwischen den Gruppen PP0, PP1 und K nicht signifikant. Im Hinblick der herangezogenen Fallzahlen für PP1 (N=11) ist von einer eingeschränkten Beurteilbarkeit des Effektes der SSRIs auszugehen. Beschrieben werden kann, dass die Mittelwerte in PP1 verglichen mit PP0 und K geringer ausfallen.

Einschränkungen dieser Arbeit, ergeben sich durch die in der Literatur beschriebenen Abweichungen der Thrombozytenzahlen, in psychiatrisch erkrankten Personen (129). Da diese Diplomarbeit lediglich eine Momentaufnahme der TZZ unter entsprechender Medikation erfasst, bleibt zu untersuchen, wie sich vor Einleitung der Therapie TZZ ausprägen und im Verlauf einer Therapie verändern.

Anhand vergleichender Studien, welche die Auswirkungen von Phasenprophylaxe und SSRIs auf Thrombozyten untersuchten, können die Ergebnisse dieser Diplomarbeit diskutiert werden.

Studien, welche die Thrombozytenzahlen Major Depression Erkrankter untersuchten, konnten für *Escitalopram* als auch *Fluoxetin* einen mangelnden Effekt nachweisen (117). Des Weiteren wurde unter 14tägiger *Paroxetin*-Gabe ebenfalls keine signifikante Veränderung der Thrombozytenzahl beobachtet (130). Eine *in-vivo* Studie mit depressiv Erkrankten stellte für *Escitalopram*, nach achtwöchiger Therapie (10-20mg/d) jedoch eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl fest (131). Da die Studienlage diesbezüglich inkonsistent ist, sind fortführende Studien zur Untersuchung der Thrombozytenzahl unter SSRIs notwendig.

Ein weiterer Ansatz, der den antithrombotischen Effekt der SSRIs veranschaulicht, besteht in der Betrachtung thrombozytärer Subpopulationen. *Coat platelets* stellen eine funktionelle Untereinheit, mit erhöhten Konzentrationen an Faktor V, Fibrinogen, vWF und Thrombospondin, dar. *Coat platelets* werden in der Literatur mit einem prozentualen Anteil der Gesamthrombozyten von 30% beschrieben

(132). Eine Studie bestätigte eine (geschlechts- und altersunabhängige) signifikante Abnahme der *coat platelets* durch SSRI Einnahme (133). Anhand dessen wird eine Limitation dieser Diplomarbeit deutlich, die lediglich absolute Thrombozytenzahlen heranzog. Wie die Untersuchung der *coat platelets* zeigte, beeinflussen SSRIs nicht ausschließlich absolute Zellzahlen, sondern üben Effekte auf deren Morphologie und der damit verbundenen Funktionalität aus.

Am Beispiel des *Paroxetins* wird die Diskrepanz zwischen gemessener TZZ und Funktionalität deutlich. Studien zeigten unveränderte TZZ bei einer Abnahme des intrazellulären Serotonins und einer verminderten Expression des Oberflächenproteins CD36, über welches Thrombin Thrombozyten aktiviert (130). Diese Einschränkung der Thrombozytenfunktion, welche sich nicht in quantitativen Zellzahlen niederschlägt, wurde auch an der durch Kollagen-induzierten Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten beschrieben. Vor allem die Wirkstoffe *Citalopram* und *Sertralin* werden mit diesem Aktivierungsschmälernden Effekt in Verbindung gebracht (116, 134). Eine nicht signifikant veränderte Thrombozytenzahl durch SSRIs, wie es in dieser Diplomarbeit gezeigt werden konnte, kann in Anlehnung geschilderter wissenschaftlicher Erkenntnisse nicht zwangsläufig auf eine intakte primäre Hämostase der bipolaren Patienten und Patientinnen rückschließen. Die zusätzliche Erhebung der Blutungszeit hätte in diesem Studiendesign eine Quantifizierung der Thrombozytenfunktion darstellen können.

Unter der Prämisse SSRIs senken intrathrombozytäre Serotoninspiegel wird dieser Effekt, in bipolaren Patienten und Patientinnen, durch die Zugabe von *Lithium* zu *Fluvoxamin*, nicht verstärkt (135, 136). Hinsichtlich *Lithium* Monotherapien sind TZZ-Zunahmen beschrieben worden, welche jedoch im Zusammenhang mit SSRIs nicht untersucht worden sind (137). Einschränkend ist in dieser Diplomarbeit eine geringe Fallzahl verabreichten *Lithiums* zu beschreiben.

Vereinzelte case reports bringen die Antipsychotika *Olanzapin* und *Quetiapin* in Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie. Aufgrund lediglich beschriebener Einzelfälle scheint diese Nebenwirkung jedoch selten aufzutreten (138, 139). Auch

Olanzapin-Intoxikationen (s. Kap. 4.1) führten nur in 5% der Fälle zu einer Thrombozytopenie (118). Diese Beobachtungen könnten die Ergebnisse dieser Diplomarbeit untermauern, die physiologische Thrombozytenzahlen in PP0 als auch PP1 zeigen. Jedoch bestehe hier die bereits beschriebene Problematik fehlender Differenzierungsmöglichkeiten der Wirkstoffe.

Ein weiterer Aspekt ist der intrathrombozytäre Arachidonsäure-Stoffwechsel unter einer Therapie mit atypischen Antipsychotika. *Olanzapin* und *Quetiapin* führten zu einer reduzierten Arachidonsäurefreisetzung, was sich in weiteren Studien mit *Risperidon* durch eine Abnahme des Thromboxan A₂ Metaboliten, Thromboxan B₂ messen ließ (140, 141).

In der Literatur findet sich eine Studie die 25 Patienten und Patientinnen, mit neu aufgetretener Bipolarer Störung hinsichtlich Nebenwirkungen durch *Valproat* untersuchte. Es konnte gezeigt werden, dass nach zehnmönatiger *Valproat*-Gabe eine signifikante Abnahme der zuvor unauffälligen TZZ auftrat. Damit einhergehend verschlechterte sich die Thrombozytenaggregation und die Blutungszeit wurde signifikant verlängert (142). Retrospektive Datenauswertung psychiatrischer Patienten und Patientinnen, welche unter Ausschluss einer etwaigen Epilepsiediagnose herangezogen wurden, wies erhöhtes Alter (>65 Jahre) als auch hohe Plasmaspiegel als Risikofaktoren einer Thrombozytopenie aus (143). Bestätigt wird diese Studie durch die fehlende Thrombozytopenie in mit *Valproat* behandelten Kindern, welche jedoch nach sechs Monaten zu 47% Thrombopathien aufwiesen (121). Da die Ergebnisse dieser Diplomarbeit keine Auffälligkeiten der TZZ durch entsprechende Medikation zeigen konnten, besteht in Anlehnung der geschilderten Erkenntnisse die Notwendigkeit einer genaueren Betrachtung von Gerinnungseigenschaften der Thrombozyten und weiterer funktioneller Untersuchungen.

Sowohl für *Carbamazepin* als auch *Lamotrigin* wird in der Literatur kaum ein Zusammenhang mit veränderten TZZ hergestellt (144). Lediglich vereinzelte case reports vier bipolarer Patienten und Patientinnen beschrieben eine Thrombozytopenie durch *Carbamazepin* (145). Eine größere Bedeutung scheint der Serotoningehalt in Thrombozyten zu haben, welcher in bipolaren Patienten und Patientinnen durch *Lamotrigin* signifikant reduziert wurde (101). Zusätzlich

dazu konnten *in-vitro* Studien diese Beobachtung für das *Carbamazepin* zeigen (146). Zusammenfassend ist zu sagen, dass Medikamente, welche in der bipolaren Störung angewendet werden, einen größeren Effekt auf funktionelle Eigenschaften der Thrombozyten zu haben scheinen. Eine rein quantitative Erhebung von TZZ eignet sich zur Beurteilung der primären Hämostase nur eingeschränkt. Daher könnte die zusätzliche Bestimmung von klinischen Parametern wie Blutungsneigung oder Blutungszeit eine Ergänzung der beschriebenen Ergebnisse darstellen. Weiterführend könnten genetische Prädispositionen untersucht werden und weitere Ansätze für medikamentös bedingte Veränderungen der Hämostase liefern.

4.4 Konklusion

Die klinische Kontrolle der Hämostase nimmt in Zusammenhang der Medikation der bipolaren affektiven Störung eine wichtige Position ein.

Das Ergebnis dieser Diplomarbeit, dass die TZZ nicht durch eine Medikation verändert wird deckt sich mit den wissenschaftlichen Erkenntnissen. Atypische Antipsychotika, Antikonvulsiva und die Wirkstoffe Paroxetin, Citalopram und Sertralin stehen vor allem im Zusammenhang mit einer qualitativen Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion und keiner Veränderung der TZZ. Die nicht unterschiedliche TZZ ist in dieser Diplomarbeit nicht mit einer intakten primären Hämostase gleichzusetzen. Lediglich Patienten und Patientinnen über 65 Jahren mit einer Valproat und Escitalopram Therapie könnten ein erhöhtes Risiko für die Abnahme der TZZ haben und von dieser Laborkontrolle profitieren. Für die klinische Praxis ist dieses Wissen von Bedeutung da die qualitative Beeinträchtigung der Thrombozyten bei medikamentös behandelten Patienten und Patientinnen bedacht werden muss und andere klinische Testverfahren wie die Blutungszeit notwendig macht.

Ein signifikanter Unterschied plasmatischer Hämostaseparameter in medikamentös behandelten bipolaren Patienten und Patientinnen konnte in dieser Diplomarbeit nicht gezeigt werden. Wissenschaftliche Erkenntnisse bestätigen einen fehlenden Einfluss der SSRIs und atypischer Antipsychotika auf die sekundäre Hämostase. Hinsichtlich Antikonvulsiva kann für das Valproat und Carbamazepin in der Literatur eine Veränderung der INR und aPTT beschrieben werden. Folglich könnte unter diesem Therapieregime eine laborchemische Kontrolle der INR und aPTT sinnvoll sein. Es ist zu beachten, dass Dauer der Medikation, Dosierung und individuelle Faktoren wie Alter, Einfluss auf den hämostatischen Effekt des Valproats haben, welche in dieser Diplomarbeit unzureichend berücksichtigt wurden. Weiterführende Studien könnten diese Aspekte in Anlehnung eines beschriebenen Trends der INR Veränderung in Patienten und Patientinnen mit einer Valproat-Monotherapie untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Tölle R, Windgassen K. Affektive Störungen/Affektive Psychosen. In: Tölle R, Windgassen K, editors. Psychiatrie einschließlich Psychotherapie. 17 ed. Berlin: Springer-Verlag; 2014. p. 250-68.
2. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet. 2016;387(10027):1561-72.
3. Laux G, Bauer M. Bipolare affektive Störungen. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, editors. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 462.
4. Muller JK, Leweke FM. Bipolar disorder: clinical overview. Med Monatsschr Pharm. 2016;39(9):363- 9.
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). ICD-10-GM Version 2019, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. Köln, Stand: 21. September 2018, p. 183-187.
6. DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion. 2019:p. 42-3.
7. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Affektive Störungen. In: Rothenhäusler H-B, Täschner K-L, editors. Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2 ed. Wien: Springer-Verlag; 2013. p. 322-32.
8. Härter M, Schneider F. Erkrankungsbilder: Affektive Störungen. In: Schneider F, editor. Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 2th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2017. p. 337-63.
9. Laux G. Depressive Störungen. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, editors. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 387-90.
10. Becking K, Spijker AT, Hoencamp E, Penninx BW, Schoevers RA, Boschloo L. Disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immunological Activity Differentiating between Unipolar and Bipolar Depressive Episodes. PLoS One. 2015;10(7):e0133898.
11. Laux G, Bauer M. Bipolare affektive Störungen. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, editors. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 464-8.

12. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Affektive Störungen. In: Rothenhäusler H-B, Täschner K-L, editors. Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2 ed. Wien: Springer-Verlag; 2013. p. 301-3.
13. Laux G. Affektive Störungen: Einleitung und Übersicht. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, editors. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 368.
14. Sole E, Garriga M, Valenti M, Vieta E. Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2017;22(2):134-40.
15. DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion. 2019:p. 45.
16. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord*. 2014;16(5):478-92.
17. DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion. 2019:p. 24.
18. Dell'Osso B, Holtzman JN, Goffin KC, Portillo N, Hooshmand F, Miller S, et al. American tertiary clinic-referred bipolar II disorder compared to bipolar I disorder: More severe in multiple ways, but less severe in a few other ways. *J Affect Disord*. 2015;188:257-62.
19. Dewa LH, Cecil E, Eastwood L, Darzi A, Aylin P. Indicators of deterioration in young adults with serious mental illness: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2018;7(1):123.
20. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen. In: Rothenhäusler H-B, Täschner K-L, editors. Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2 ed. Wien: Springer-Verlag; 2013. p. 278.
21. Di Florio A, Forty L, Gordon-Smith K, Heron J, Jones L, Craddock N, et al. Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):168-75.
22. Parker GB, Romano M, Graham RK, Ricciardi T. Comparative familial aggregation of bipolar disorder in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *Australas Psychiatry*. 2018;26(4):414-6.
23. Hyman S, Cohen J. Disorders of Mood and Anxiety. In: Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth A, editors. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 1406-9.
24. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetsky V, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet*. 2019;51(5):793-803.

25. Juckel G, Mavrogiorgou P, Priller J, Meister K, Bauer M. Neurobiologische Erklärungsmodelle Bipolarer Störungen. In: Schäfer M, Reif A, Juckel G, editors. Therapie-Tools Bipolare Störungen. Weinheim: Beltz Verlag; 2016. p. 15-23.
26. Piggins HD. Human clock genes. *Ann Med*. 2002;34(5):394-400.
27. Banach E, Pawlak J, Kapelski P, Szczepankiewicz A, Rajewska-Rager A, Skibinska M, et al. Clock genes polymorphisms in male bipolar patients with comorbid alcohol abuse. *J Affect Disord*. 2018;241:142-6.
28. Bengesser SA, Reininghaus EZ, Lackner N, Birner A, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Is the molecular clock ticking differently in bipolar disorder? Methylation analysis of the clock gene ARNTL. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(sup2):S21-s9.
29. Pancheri C, Verdolini N, Pacchiarotti I, Samalin L, Delle Chiaie R, Biondi M, et al. A systematic review on sleep alterations anticipating the onset of bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2019;58:45-53.
30. Gruber J, Miklowitz DJ, Harvey AG, Frank E, Kupfer D, Thase ME, et al. Sleep matters: sleep functioning and course of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):416-20.
31. Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, et al. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders Predict Shorter Time to Relapse of Mood Episodes in Euthymic Patients With Bipolar Disorder: A Prospective 48-Week Study. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1).
32. Trepel M. Neuroanatomie Struktur und Funktion. 6th ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer; 2015.
33. Laux G, Bauer M. Bipolare affektive Störungen. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, editors. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 462-4.
34. Han KM, Kim A, Kang W, Kang Y, Kang J, Won E, et al. Hippocampal subfield volumes in major depressive disorder and bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2019;57:70-7.
35. Bauer IE, Sanches M, Suchting R, Green CE, El Fangary NM, Zunta-Soares GB, et al. Amygdala enlargement in unaffected offspring of bipolar parents. *J Psychiatr Res*. 2014;59:200-5.
36. Krishna VN, Thunga R, Unnikrishnan B, Kanchan T, Bukelo MJ, Mehta RK, et al. Association between bipolar affective disorder and thyroid dysfunction. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(1):42-5.
37. Laux G, Bauer M. Bipolare affektive Störungen. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, editors. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 465.
38. Kelly T. A hypothesis on the mechanism of action of high-dose thyroid in refractory mood disorders. *Med Hypotheses*. 2016;97:16-21.

39. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Affektive Störungen. In: Rothenhäusler H-B, Täschner K-L, editors. *Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie*. 2 ed. Wien: Springer-Verlag; 2013. p. 331-2.
40. Nikolaus S, Muller HW, Hautzel H. Different patterns of dopaminergic and serotonergic dysfunction in manic, depressive and euthymic phases of bipolar disorder. *Nuklearmedizin*. 2017;56(5):191-200.
41. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(5):236-40.
42. Bowden CL. Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 3:12-9.
43. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiol Int*. 2016;33(4):351-73.
44. Talih F, Gebara NY, Andary FS, Mondello S, Kobeissy F, Ferri R. Delayed sleep phase syndrome and bipolar disorder: Pathogenesis and available common biomarkers. *Sleep Med Rev*. 2018;41:133-40.
45. Ribeiro HC, Klassen A, Pedrini M, Carvalho MS, Rizzo LB, Noto MN, et al. A preliminary study of bipolar disorder type I by mass spectrometry-based serum lipidomics. *Psychiatry Res*. 2017;258:268-73.
46. Gould TD, Chen G, Manji HK. Mood stabilizer psychopharmacology. *Clin Neurosci Res*. 2002;2(3-4):193-212.
47. Löffler G. Stoffwechsel und Phosphoglyceriden und Sphingolipiden. In: Heinrich P, Müller M, Graeve L, editors. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2014. p. 279-82.
48. Heinrich P, Haan S, Hermanns H, Müller-Newen G, Schaper F. Rezeptoren und ihre Signaltransduktion. In: Heinrich P, Müller M, Graeve L, editors. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2014. p. 414-25.
49. Cao SX, Zhang Y, Hu XY, Hong B, Sun P, He HY, et al. ErbB4 deletion in noradrenergic neurons in the locus coeruleus induces mania-like behavior via elevated catecholamines. *Elife*. 2018;7.
50. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2019;242:111-22.
51. Ohlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, Lundqvist R, Sandlund M, et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):37.

52. Böhm S. Antipsychotika. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 1 ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 272-82.
53. Sanford M, Keating GM. Quetiapine: a review of its use in the management of bipolar depression. *CNS Drugs*. 2012;26(5):435-60.
54. Soeiro-de-Souza MG, Otaduy MCG, Machado-Vieira R, Moreno RA, Nery FG, Leite C, et al. Anterior Cingulate Cortex Glutamatergic Metabolites and Mood Stabilizers in Euthymic Bipolar I Disorder Patients: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(12):985-91.
55. Miranda AS, Teixeira AL. Lamotrigine as a mood stabilizer: insights from the pre-clinical evidence. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(2):179-90.
56. Goldberg JF, Calabrese JR, Saville BR, Frye MA, Ketter TA, Suppes T, et al. Mood stabilization and destabilization during acute and continuation phase treatment for bipolar I disorder with lamotrigine or placebo. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(9):1273-80.
57. Solmi M, Veronese N, Zaninotto L, van der Loos ML, Gao K, Schaffer A, et al. Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectr*. 2016;21(5):403-18.
58. Terao T, Ishida A, Kimura T, Yarita M, Hara T. Preventive Effects of Lamotrigine in Bipolar II Versus Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):e1000-e5.
59. Bowden CL, Mintz J, Tohen M. Multi-state outcome analysis of treatments (MOAT): application of a new approach to evaluate outcomes in longitudinal studies of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2016;21(2):237-42.
60. Böhm S. Antiepileptika. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 1 ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 306-15.
61. Lang F. Nervensystem, Muskel, Sinne. In: Silbernagl S, Lang F, editors. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019. p. 376-7.
62. Böhm S. Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 1 ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 283-94.
63. Scheschonka A, Betz H, Becker C-M. Nervensystem. In: Löffler G, Petrides P, Heinrich P, editors. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. p. 1038.

64. Chou YH, Wang SJ, Lin CL, Mao WC, Lee SM, Liao MH. Decreased brain serotonin transporter binding in the euthymic state of bipolar I but not bipolar II disorder: a SPECT study. *Bipolar Disord*. 2010;12(3):312-8.
65. Antosik-Wojcinska AZ, Stefanowski B, Swiecicki L. Efficacy and safety of antidepressant's use in the treatment of depressive episodes in bipolar disorder - review of research. *Psychiatr Pol*. 2015;49(6):1223-39.
66. Valenti M, Pacchiarotti I, Undurraga J, Bonnin CM, Popovic D, Goikolea JM, et al. Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17(5):549-59.
67. Malhi GS. Antidepressants in bipolar depression: yes, no, maybe? *Evid Based Ment Health*. 2015;18(4):100-2.
68. Gitlin MJ. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy. *Int J Bipolar Disord*. 2018;6(1):25.
69. Dell'Osso B, Dobreá C, Cremaschi L, Buoli M, Miller S, Ketter TA, et al. Italian Bipolar II vs I patients have better individual functioning, in spite of overall similar illness severity. *CNS Spectr*. 2017;22(4):325-32.
70. Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(6):452-69.
71. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(3):306-11.
72. Petrides P. Blut. In: Löffler G, Petrides P, Heinrich P, editors. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. p. 976-81.
73. Jelkmann W. Blut. In: Schmidt R, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 491-4.
74. Jelkmann W. Blut. In: Schmidt R, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 494-6.
75. Petrides P. Blut. In: Löffler G, Petrides P, Heinrich P, editors. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. p. 981-5.
76. Piper W. Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. In: Piper W, editor. *Innere Medizin*. 2th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2013. p. 695-6.
77. Böll B, Dickerhoff R, Herling M, Klein F. Blut und blutbildende Organe. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6th ed. München: Elsevier GmbH; 2018. p. 311.

78. Jelkmann W. Blut. In: Schmidt R, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 497-8.
79. Kusumi I, Suzuki K, Koyama T. [Cellular calcium signaling in bipolar disorder]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2012;114(7):821-8.
80. Suzuki K, Kusumi I, Sasaki Y, Koyama T. Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in various psychiatric disorders: is it specific to bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2001;64(2-3):291-6.
81. Hough C, Lu SJ, Davis CL, Chuang DM, Post RM. Elevated basal and thapsigargin-stimulated intracellular calcium of platelets and lymphocytes from bipolar affective disorder patients measured by a fluorometric microassay. *Biol Psychiatry*. 1999;46(2):247-55.
82. Suzuki K, Kusumi I, Akimoto T, Sasaki Y, Koyama T. Altered 5-HT-induced calcium response in the presence of staurosporine in blood platelets from bipolar disorder patients. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(6):1210-4.
83. Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Pivac N, Jakovljevic M, Muck-Seler D. Platelet serotonin and serum lipids in psychotic mania. *J Affect Disord*. 2007;97(1-3):247-51.
84. Shiah IS, Ko HC, Lee JF, Lu RB. Platelet 5-HT and plasma MHPG levels in patients with bipolar I and bipolar II depressions and normal controls. *J Affect Disord*. 1999;52(1-3):101-10.
85. Walsh MT, Dinan TG, Condren RM, Ryan M, Kenny D. Depression is associated with an increase in the expression of the platelet adhesion receptor glycoprotein Ib. *Life Sci*. 2002;70(26):3155-65.
86. Canan F, Dikici S, Kutlucan A, Celbek G, Coskun H, Gungor A, et al. Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: the MELEN study. *J Psychiatr Res*. 2012;46(3):298-302.
87. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J*. 2004;25(6):492-9.
88. Ormonde do Carmo MB, Mendes-Ribeiro AC, Matsuura C, Pinto VL, Mury WV, Pinto NO, et al. Major depression induces oxidative stress and platelet hyperaggregability. *J Psychiatr Res*. 2015;61:19-24.
89. Berk M, Wade AA, Kuschke RH, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res*. 1997;43(5):529-34.
90. de Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. *Drugs Aging*. 2011;28(5):345-67.

91. Maurer-Spurej E. Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular diseases: a platelet connection. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(2):159-70.
92. Yamamoto T, Abe K, Kuyama Y. [Selective serotonin reuptake inhibitor and gastrointestinal hemorrhage]. *Nihon Rinsho.* 2013;71(4):751-6.
93. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(1):47-59.
94. Lopez-Vilchez I, Jerez-Dolz D, Diaz-Ricart M, Navarro V, Zafar MU, Zamorano-Leon J, et al. Escitalopram Impairs Thrombin-Induced Platelet Response, Cytoskeletal Assembly and Activation of Associated Signalling Pathways. *Thromb Haemost.* 2017;117(12):2312-21.
95. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp L, et al. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(7):937-44.
96. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(12):1565-75.
97. Russo NW, Petrucci G, Rocca B. Aspirin, stroke and drug-drug interactions. *Vascul Pharmacol.* 2016;87:14-22.
98. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *Cmaj.* 2011;183(16):1835-43.
99. Bykov K, Schneeweiss S, Donneyong MM, Dong YH, Choudhry NK, Gagne JJ. Impact of an Interaction Between Clopidogrel and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Am J Cardiol.* 2017;119(4):651-7.
100. Hirsh-Rokach B, Spectre G, Shai E, Lotan A, Ritter A, Al-Aieshy F, et al. Differential impact of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet response to clopidogrel: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):140-7.
101. Sagud M, Pivac N, Mustapic M, Nedic G, Peles AM, Kramaric M, et al. The effect of lamotrigine on platelet serotonin concentration in patients with bipolar depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;197(4):683-5.
102. Puzynski S. [Anticonvulsants (carbamazepine, valproate, lamotrigine) in bipolar affective disorder]. *Psychiatr Pol.* 2002;36(6 Suppl):53-61.
103. Ertugrul A, Ucar G, Basar K, Demir B, Yabanoglu S, Ulug B. Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin levels. *Psychiatry Res.* 2007;149(1-3):49-57.

104. Axelsson S, Hägg S, Eriksson AC, Lindahl TL, Whiss PA. In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(8):775-80.
105. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs*. 2002;16(11):765-76.
106. Dietrich-Muszalska A, Rabe-Jablonska J, Nowak P, Kontek B. The first- and second-generation antipsychotic drugs affect ADP-induced platelet aggregation. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2 Pt 2):268-75.
107. El Khoury A, Petterson U, Kallner G, Aberg-Wistedt A, Stain-Malmgren R. Calcium homeostasis in long-term lithium-treated women with bipolar affective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(6):1063-9.
108. Piper W. Krankheiten des Bewegungsapparates. In: Piper W, editor. *Innere Medizin*. 2th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2013. p. 821.
109. Bottlender R, Dobmeier P, Möller HJ. [The effect of selective serotonin-reuptake inhibitors in blood coagulation]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1998;66(1):32-5.
110. Cochran KA, Cavallari LH, Shapiro NL, Bishop JR. Bleeding incidence with concomitant use of antidepressants and warfarin. *Ther Drug Monit*. 2011;33(4):433-8.
111. Teichert M, Visser LE, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PJ, Straus S, et al. Selective serotonin re-uptake inhibiting antidepressants and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):798-805.
112. Geiser F, Conrad R, Imbierowicz K, Meier C, Liedtke R, Klingmüller D, et al. Coagulation activation and fibrinolysis impairment are reduced in patients with anxiety and depression when medicated with serotonergic antidepressants. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(5):518-25.
113. Piper W. Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. In: Piper W, editor. *Innere Medizin*. 2th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2013. p. 716.
114. Larsson P, Alwis I, Niego B, Sashindranath M, Fogelstrand P, Wu MC, et al. Valproic acid selectively increases vascular endothelial tissue-type plasminogen activator production and reduces thrombus formation in the mouse. *J Thromb Haemost*. 2016;14(12):2496-508.
115. Saluveer O, Larsson P, Ridderstråle W, Hrafnkelsdóttir TJ, Jern S, Bergh N. Profibrinolytic effect of the epigenetic modifier valproic acid in man. *PLoS One*. 2014;9(10):e107582.
116. Hallbäck I, Hägg S, Eriksson AC, Whiss PA. In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation. *Pharmacol Rep*. 2012;64(4):979-83.

117. Siddiqui R, Gawande S, Shende T, Tadke R, Bhave S, Kirpekar V. SSRI-induced coagulopathy: is it reality? *Ther Adv Psychopharmacol*. 2011;1(6):169-74.
118. Ciszowski K, Sein Anand J, Wilimowska J, Jawień W. [Laboratory investigations in acute olanzapine poisonings]. *Przeegl Lek*. 2011;68(8):417-21.
119. Cruz MD, Danoff R. Thrombocytopenia and Spontaneous Intracranial Hemorrhage After Olanzapine Therapy. *J Am Osteopath Assoc*. 2017;117(7):473-5.
120. Igrutinović Z, Obradović S, Vuletić B, Marković S. [Impact of valproates on haemostasis and blood cell count in children]. *Srp Arh Celok Lek*. 2008;136(5-6):267-73.
121. Koenig S, Gerstner T, Keller A, Teich M, Longin E, Dempfle CE. High incidence of vaproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(5):375-82.
122. Köse G, Arhan E, Unal B, Ozaydin E, Guven A, Sayli TR. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment. *J Child Neurol*. 2009;24(12):1493-8.
123. Manohar C, Avitsian R, Lozano S, Gonzalez-Martinez J, Cata JP. The effect of antiepileptic drugs on coagulation and bleeding in the perioperative period of epilepsy surgery: the Cleveland Clinic experience. *J Clin Neurosci*. 2011;18(9):1180-4.
124. Zighetti ML, Fontana G, Lussana F, Chiesa V, Vignoli A, Canevini MP, et al. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis. *Epilepsia*. 2015;56(5):e49-52.
125. Yeom JS, Park JS, Seo JH, Park ES, Lim JY, Park CH, et al. aPTT prolongation and skin eruption possibly associated with lamotrigine monotherapy in a paediatric patient. *Epileptic Disord*. 2011;13(4):452-5.
126. Lopez-Vilchez I, Serra-Millas M, Navarro V, Rosa Hernandez M, Villalta J, Diaz-Ricart M, et al. Prothrombotic platelet phenotype in major depression: downregulation by antidepressant treatment. *J Affect Disord*. 2014;159:39-45.
127. Espandiari P, Zhang J, Schnackenberg LK, Miller TJ, Knapton A, Herman EH, et al. Age-related differences in susceptibility to toxic effects of valproic acid in rats. *J Appl Toxicol*. 2008;28(5):628-37.
128. Ko CH, Kong CK, Tse PW. Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional study. *Hong Kong Med J*. 2001;7(1):15-21.
129. Wysokiński A, Szczepocka E. Platelet parameters (PLT, MPV, P-LCR) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2016;237:238-45.

130. Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C, Jilma B. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(4):435-42.
131. Ataoglu A, Canan F. Mean platelet volume in patients with major depression: effect of escitalopram treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(4):368-71.
132. Dale GL. Coated-platelets: an emerging component of the procoagulant response. *J Thromb Haemost.* 2005;3(10):2185-92.
133. Prodan CI, Joseph PM, Vincent AS, Dale GL. Coated-platelet levels are influenced by smoking, aspirin, and selective serotonin reuptake inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2007;5(10):2149-51.
134. Tseng YL, Chiang ML, Huang TF, Su KP, Lane HY, Lai YC. A selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, inhibits collagen-induced platelet aggregation and activation. *Thromb Res.* 2010;126(6):517-23.
135. Celada P, Dolera M, Alvarez E, Artigas F. Effects of acute and chronic treatment with fluvoxamine on extracellular and platelet serotonin in the blood of major depressive patients. Relationship to clinical improvement. *J Affect Disord.* 1992;25(4):243-9.
136. Birkenhäger TK, van den Broek WW, Fekkes D, Mulder PG, Moleman P, Bruijn JA. Lithium addition in antidepressant-resistant depression: effects on platelet 5-HT, plasma 5-HT and plasma 5-HIAA concentration. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(5):1084-8.
137. Meltzer HY, Tueting P, Jackman H. The effect of lithium on platelet monoamine oxidase activity in bipolar and schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry.* 1982;140:192-8.
138. Sahoo S, Singla H, Spoorty M, Malhotra P, Grover S. Thrombocytopenia associated with olanzapine: A case report and review of literature. *Indian J Psychiatry.* 2016;58(3):339-41.
139. Fan KY, Chen WY, Huang MC. Quetiapine-associated leucopenia and thrombocytopenia: a case report. *BMC Psychiatry.* 2015;15:110.
140. Oruch R, Pryme IF, Holmsen H. Effects of psychotropic drugs on the thrombin-induced liberation of arachidonate in human platelets. *Saudi Med J.* 2008;29(10):1397-407.
141. Wu CC, Tsai FM, Chen ML, Wu S, Lee MC, Tsai TC, et al. Antipsychotic Drugs Inhibit Platelet Aggregation via P2Y₁ and P2Y₁₂ Receptors. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2532371.
142. De Berardis D, Campanella D, Matera V, Gambi F, La Rovere R, Sepede G, et al. Thrombocytopenia during valproic acid treatment in young patients with new-onset bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(5):451-8.

143. Conley EL, Coley KC, Pollock BG, Dapos SV, Maxwell R, Branch RA. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2001;21(11):1325-30.
144. Bachmann T, Bertheussen KH, Svalheim S, Rauchenzauner M, Luef G, Gjerstad L, et al. Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2011(191):23-7.
145. Tohen M, Castillo J, Cole JO, Miller MG, de los Heros R, Farrer RJ. Thrombocytopenia associated with carbamazepine: a case series. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(12):496-8.
146. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, Hagan RM. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol*. 1998;358(1):19-24.

