

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

LVR-Klinikum Düsseldorf

Heinrich-Heine-Universität

Medizinische Fakultät

Düsseldorf

Ärztlicher Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. W. Gaebel

**Optimierung psychiatrischer Therapie:
Management von Behandlungskomplikationen und Rezidivrisiken**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Psychiatrie
an der Hohen Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Dr. med. Joachim Cordes

aus Wuppertal

Düsseldorf 2012

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe, und dass die Habilitationsschrift noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, den 04.06.2012

Dr. med. Joachim Cordes

1	Einführung	5
1.1	Probleme der psychiatrischen Therapie	5
1.1.1	Grundsätze psychiatrischer Behandlung	5
1.1.2	Therapieprobleme bei Schizophrenie und affektiven Störungen	7
1.1.3	Auswahl der bearbeiteten Probleme psychiatrischer Therapie	10
1.2	Optimierung psychiatrischer Therapie	16
1.2.1	Methoden der Therapieoptimierung	16
1.2.2	Auswahl der verwendeten Methoden	17
1.3	Ableitung der grundlegenden Fragestellungen	24
2	Management von Behandlungskomplikationen	27
2.1	Therapieresistente Residualsymptomatik: rTMS (Pub. 1-2)	27
2.1.1	Einleitung	27
2.1.2	Fragestellung	31
2.1.3	Methode	32
2.1.4	Ergebnisse der Untersuchungen	33
2.1.4.1	Klinische Effekte der rTMS bei Schizophrenie (Pub. 1)	33
2.1.4.2	Kognitive Effekte der rTMS bei Schizophrenie (Pub. 2)	34
2.1.5	Diskussion	34
2.2	Allergisches Arzneimittelexanthem: Vigilanzsystem (Pub. 3)	38
2.2.1	Einleitung	38
2.2.2	Fragestellung	40
2.2.3	Methode	41
2.2.4	Ergebnisse: Allergische Exantheme (Pub. 3)	42
2.2.5	Diskussion	44
2.3	Antipsychotika induzierte Gewichtszunahme: Psychoedukation (Pub. 4)	46
2.3.1	Einleitung	46
2.3.2	Fragestellung	50
2.3.3	Methode	51
2.3.4	Ergebnisse: Prävention von Gewichtszunahme (Pub. 4)	51
2.3.5	Diskussion	52
3	Management von Rezidivrisiken	54
3.1	Rezidivrisiko affektiver Störungen: Clomipramin-Challenge (Pub. 5-6)	54
3.1.1	Einleitung	54
3.1.2	Fragestellung	59
3.1.3	Methode	61
3.1.4	Ergebnisse der Untersuchungen	63
3.1.4.1	Effekte auf Monoaminmetabolite bei Gesunden (Pub. 5)	63

3.1.4.2	Neuroendokrine Effekte bei affektiven Störungen (Pub. 6).....	63
3.1.5	Diskussion	63
4	Diskussion (Publikation 1-6).....	67
5	Zusammenfassung	73
6	Literaturangaben.....	76
7	Abkürzungsverzeichnis	110
8	Danksagung	111
9	Vorgelegte Originalarbeiten	112

1 Einführung

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels werden allgemeine Grundzüge und Begriffe psychiatrischer Therapie definiert und klinische Problemstellungen der Behandlung von Depression und Schizophrenie dargestellt. Hieraus wird die Auswahl des bearbeiteten Themas „Management von Behandlungskomplikationen und Rezidivrisiken“ entwickelt. Im zweiten Abschnitt werden Methoden der Therapieoptimierung dargestellt und die Wahl der Methoden zur Begegnung der Problemstellungen begründet. Abschließend werden die grundlegenden Fragestellungen der Arbeit, die in den entsprechenden Unterkapiteln präzisiert werden, skizziert.

1.1 Probleme der psychiatrischen Therapie

1.1.1 Grundsätze psychiatrischer Behandlung

Eine ätiopathogenetische Grundkonzeption von Entstehung und Verlauf psychischer Störungen bildet das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell (Nuechterlein 1987, Gaebel 2001). Es eignet sich als Modell für den diagnostisch-therapeutischen Prozess (Nuechterlein 1987), weil es die biopsychosoziale Sichtweise integriert. Die biopsychosozialen Komponenten kommen als Prädiktoren in Frage (Gaebel 2002a) und aus ihnen leiten sich auch die Hauptkomponenten psychiatrischer Therapie, die Somatotherapie, Psychotherapie und Soziotherapie ab. Aufgrund unterschiedlicher dispositioneller, auslösender und aufrechterhaltender Bedingungen ist psychiatrische Diagnostik und Therapie mehrdimensional orientiert (Gaebel 1995). Der individualisierte multiprofessionelle Therapieplan soll das therapeutische Handeln in Abstimmung mit den Therapiezielen strukturieren (Gaebel 1995, 2002a).

Ein *Rezidivrisiko* ist ein Verlaufsmerkmal einer Erkrankung, das die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalles einer neuen Krankheitsepisode beschreibt. Die Gewichtung von verlaufsbeeinflussenden Faktoren wie beispielsweise ein erhöhtes *Rezidivrisiko* oder die erhöhte Neigung zur *Chronifizierung* ist der Ausgangspunkt des Therapieplans und wird durch Verlaufsbeobachtung überprüft und angepasst (Gaebel 2002a). Zur Bewertung der Wirksamkeit einer eingeschlagenen Maßnahme ist die regelmäßige Überprüfung von Wirksamkeit und *Nebenwirkungen* erforderlich (Gaebel 2002a). Kriterien einer Wirksamkeit sind der psychopathologische Befund, das kognitive Niveau, die globale und die psychosoziale Funktionsfähigkeit, die Lebensqualität, das subjektive Wohlbefinden und die *Rezidivfreiheit*.

Kurative Therapie hat die Besserung einer psychischen Störung zum Ziel, die Verhinderung von Progredienz, die Abkürzung der Manifestationsphase und die Verhinderung einer Wiedererkrankung (Gaebel 2002a). Therapieziele sind anhand von Zielkriterien unter Verwendung von Messinstrumenten festzulegen und fortlaufend zu überprüfen und anzupassen (Gaebel 1995). Die Indikationsstellung einer bestimmten Behandlung erfolgt in Abhängigkeit der Erkrankung, der Prognose, den Zielsyndromen und der Erkrankungsphase und orientiert sich an der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz, Erfahrung, Verfügbarkeit, Akzeptanz und Risiko/Kosten-Nutzen-Relation (Gaebel 1995, 2002a).

Die *Optimierung psychiatrischer Therapie* beinhaltet alle Maßnahmen, die einer Erhöhung der Effektivität und Verträglichkeit therapeutischer Interventionen dienen.

Das *Management eines therapeutischen Prozesses* beinhaltet die Koordination und Auswahl zumeist multiprofessioneller und interdisziplinärer Therapieformen und der Evaluationskriterien. Es fokussiert auf eine definierte Zielgruppe mit einer chronischen Erkrankung mit dem Ziel, den klinischen Outcome und die Lebensqualität zu verbessern bei gleichzeitiger Kosteneffektivität (Schrijvers 2009). Ein Fallmanagement bezieht sich auf die Koordination von Versorgungsleistungen über die Sektorengrenzen hinweg. Die Wirksamkeit eines Fallmanagers in der Versorgung schwerer psychiatrischer Erkrankungen konnte bisher nicht eindeutig belegt werden (Ziguras 2000, Marshall 2011). Für somatische Erkrankungen wie der Diabetes mellitus gibt es deutliche Hinweise für die Wirksamkeit auf die Überlebensrate und Kosteneffektivität von Fall- und Krankheitsmanagement (Norris 2002, Drabic 2012).

Allgemein werden Komplikationen definiert als das Auftreten eines Ereignisses oder Umstandes, wodurch das bestehende Krankheitsbild ungünstig beeinflusst wird (Zink 1986). Der Begriff „*Behandlungskomplikation*“ wird in den vorliegenden Ausführungen definiert als das Auftreten unzureichender therapeutischer Wirksamkeit oder unerwünschter Nebenwirkungen der Therapie, welches zu einer unmittelbaren oder im weiteren Verlauf auftretenden Verschlechterung des psychischen oder somatischen Gesundheitszustands beiträgt. Hierzu zählen daher Arzneimittelnebenwirkungen und Therapieresistenz. Die Wahrscheinlichkeit einer Behandlungskomplikation geht in eine Nutzen-Risiko-Analyse ein. Die Therapietreue der Patienten sollte vor der Annahme von Therapieresistenz sichergestellt sein. *Therapieresistenz* sollte an Hand von Kriterien definiert werden. Die Anwendung von Therapieschemata kann die systematische Überwindung der Therapieresistenz unterstützen.

1.1.2 Therapieprobleme bei Schizophrenie und affektiven Störungen

Therapieprobleme treten überwiegend aufgrund von kritischen Verlaufs- und Krankheitsmerkmalen wie Rezidivneigung, Chronifizierung oder Suizidalität, weiterer somatischer und psychischer Komorbiditäten und deren kritischen Aspekte sowie durch Behandlungskomplikationen wie Nebenwirkungen und Therapieresistenz auf.

Das therapeutische Management dieser Aspekte erfordert dessen frühzeitige Erkennung, die gezielte Auswahl und Durchführung indizierter und wirksamer Maßnahmen. Hierzu fehlen häufig geeignete Entscheidungskriterien und effektive therapeutische Strategien.

Nach dem klinischen Eindruck bestehen besonders relevante allgemeinspsychiatrische Therapieprobleme bei der Behandlung der häufig schwerwiegend verlaufenden Erkrankungen Depression und Schizophrenie. Ebenso bestehen schwerwiegende Probleme bei der Behandlung von Suchterkrankungen, die jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht thematisiert werden. Während beispielsweise Anpassungsstörungen und Angststörungen häufig auf eine ausschließliche ambulante Psychotherapie gut ansprechen, erfordern Schizophrenie und Depression meist eine mehrdimensionale und häufig eine stationäre Behandlung. Die Verzahnung von ambulanten und stationären Versorgungsangeboten ist hier optimierungsbedürftig (Gaebel 2011). Beide Erkrankungen haben eine erhebliche volkswirtschaftliche Bedeutung und erfordern effektive Behandlungskonzepte.

Bei unipolaren depressiven Störungen handelt es sich um eine sehr häufige und behandlungsbedürftige Erkrankung mit einer bis zu 20%igen Lebenszeitprävalenz (Hatzinger 2002). Schizophrenien und bipolare affektive Störungen sind trotz einer nur geringeren Lebenszeitprävalenz von lediglich einem Prozent aufgrund der Schwere der Verläufe für die psychiatrische Versorgung und Therapie sehr relevant (Angst 1986, Jablensky 1992).

Den Erstmanifestationen einer Schizophrenie und meist auch einer Depression gehen prodromale Symptome über einen Zeitraum von Wochen bis zu einigen Jahren voraus, die das soziale Verhalten, die Leistungsfähigkeit, die Erlebensweise und die Affektivität betreffen können (Klosterkötter 2008a). Erstmanifestationen beider Erkrankungen treten gehäuft bis zum 35. Lebensjahr auf, bipolare Störungen manifestieren sich meist vor dem 30. Lebensjahr (Hatzinger 2002, Gaebel 2002b). Unipolare haben einen

zweiten Häufigkeitgipfel zwischen 50 und 60 Jahren. Eine Therapeutische Herausforderung ist, dass affektive Störungen und die Schizophrenie - überwiegend durch lebenslang auftretende rezidivierende Episoden geprägt sind. Die Häufigkeit eines monophasischen Verlaufes liegt bei Schizophrenie und unipolarer Depression bei etwa 20% und bei bipolarer affektiver Störung nur bei etwa 5% (Hatzinger 2002, Gaebel 2002b).

Die hohe *Rezidivhäufigkeit* dieser Erkrankungen begünstigt die Entwicklung von chronifizierter Restsymptomatik. Aufgrund der Neigung zum Rezidiv und zur Chronifizierung ist eine frühzeitige Erkennung, wirksame Erstbehandlung und Prophylaxe entscheidend. Therapiekonzepte auf der Basis evidenzbasierter Massnahmen zielen überwiegend auf Einzeltherapien der Akutbehandlung zur Symptomreduktion und Abkürzung von Krankheitsepisoden und weniger auf komplexe Therapieabläufe und den Erfolg einer Erhaltungstherapie ab. Bei beiden Krankheitsbildern ist aufgrund der hohen Rezidivneigung meist eine langfristige Rezidivprophylaxe indiziert. Es fehlen jedoch Prädiktoren und Bewertungskriterien für die Beurteilung eines individuellen Rezidivrisikos und der Wirksamkeit der gewählten Prophylaxe.

Häufig entwickelt sich bei der Schizophrenie zusätzlich zur der Positivsymptomatik entweder eine stabile oder progredient verlaufende residuale Negativsymptomatik (Gaebel 2002b), die meist kaum auf die Standardbehandlungen anspricht. Häufig gelingt es nicht *therapieresistente Restsymptomatik* hinreichend zu bessern. Die Langzeitprognose wird durch die *Therapieresistenz*, Suizidalität und eine häufig bestehende somatische Komorbidität verschlechtert.

Bei diesem Diagnosespektrum besteht eine erheblich reduzierte Lebenserwartung und beeinträchtigte körperliche Gesundheit der betroffenen Patienten. So trägt komplizierend bei Schizophrenie und affektiven Störungen neben der erhöhten Suizidrate eine erhöhte somatische und insbesondere kardiovaskuläre Komorbidität zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung gegenüber der Allgemeinbevölkerung bei (Brown 1997, Osby 2000, Casey 2004, Leucht 2007, Capasso 2008, Surtees 2008, Fleischhacker 2008, de Hert 2009, Kilbourne 2009). Die Studien zeigen eine zwei- bis dreifach erhöhte Mortalität. Die Verkürzung der Lebenserwartung bei schizophrenen Patienten in den USA beträgt sogar ca. 30% und bewegt sich daher in einer Größenordnung von 20 bis 25 Jahren (Fleischhacker 2008, Hewer 2009). Bei dieser

somatisch belasteten Patientengruppe kommt der Sicherheit der Arzneimitteltherapie eine besondere Bedeutung zu.

Die *Verträglichkeit der medikamentösen Behandlung* ist ein wesentliches Kriterium, nach dem sich ärztliche Entscheidungsstrategien richten. Denn die Veränderung der Zielsetzung im therapeutischen Prozess wird sowohl durch die Risiken-Nutzen-Relation der therapeutischen Maßnahmen als auch durch die Qualität der Akzeptanz des Patienten bestimmt (Gaebel 2002a). Aufgrund der häufig erforderlichen langfristigen Einnahme von Arzneimitteln gefährden auftretende Nebenwirkungen die Akzeptanz und den Behandlungserfolg.

Die Akzeptanz der Behandlung ist im Zusammenhang mit den genannten Kernproblemen zu sehen, da eine wirksame und verträgliche medikamentöse Akut- und Langzeitbehandlung diesen Aspekt günstig beeinflusst. Die Akzeptanz bei schizophrenen Patienten liegt bei etwa 50%. Liebermann (2005) zeigte Abbruchraten von 74% innerhalb einer 18 Monate dauernden randomisierten Arzneimittelstudie, die bei 1.493 schizophrenen Patienten durchgeführt wurde. Auch bei bis zu 70% der auf antidepressive Pharmakotherapie eingestellten Patienten besteht keine zuverlässige Medikamenteneinnahme bzw. wird die Behandlung vorzeitig abgebrochen (Perel 1988, Katon 1995). Mögliche Gründe sind fehlende Einsicht in das Krankheitskonzept, Nebenwirkungen der Medikation und unzureichende Information durch den Behandler (Gaebel 1997). Die Folgen mangelnder Akzeptanz sind Rehospitalisierung, ein nicht zufriedenstellendes klinisches Ergebnis, Erleiden eines Rückfalls, eine Verschlechterung der Gesamtprognose sowie hohe ökonomische Kosten (Kissling 1997). Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Antidepressiva führt zu einer 77%igen Erhöhung der Gefahr eines Rückfalls (Melfi 1998). Etwa die Hälfte aller stationären Wiederaufnahmen schizophrener und depressiver Patienten wird durch die fehlende Behandlungstreue einer Rezidivprophylaxe verursacht. Sie steigt mit der Anzahl der verordneten Medikamente an (Spagnoli 1989). Daher sind sowohl die Akzeptanz des Patienten als auch die Verträglichkeit der rezidivprophylaktischen Medikamente für die Prognose des Verlaufes einer Schizophrenie und Depression entscheidend. Die Akzeptanz der Behandlung wird positiv beeinflusst durch die Einsicht der Patienten in die Krankheit, den Nutzen der Therapie und über die erreichte Lebensqualität; negativ wird sie beeinflusst durch die Ausprägung von unerwünschten Nebenwirkungen wie allergischer Arzneimittelexaantheme, extrapyramidalmotorischen Effekten, sexueller Dysfunktion und Gewichtszunahme (Perkins 2002).

1.1.3 Auswahl der bearbeiteten Probleme psychiatrischer Therapie

Es werden am Modell der beiden schweren psychischen Erkrankungen Schizophrenie und Depression spezifische Probleme psychiatrischer Behandlung exemplarisch untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Kernprobleme der Behandlung dieser schweren psychischen Erkrankungen bearbeitet. Hierbei wurde die Themenauswahl aus den krankheitsspezifischen Besonderheiten und den gemeinsamen Problemstellungen in der Therapie dieser Erkrankungen abgeleitet. Die Untersuchungen fokussieren auf Behandlungskomplikationen, der Therapieresistenz von Residualsymptomatik der Schizophrenie und schwerwiegender Arzneimittelnebenwirkungen wie Gewichtszunahme und allergische Exantheme, und auf die Rückfallgefährdung bei affektiven Störungen (siehe **Abbildung 1**).

Aus der **Abbildung 1** ist zu ersehen, dass die ausgewählten Problemfelder sowohl in der Akut- als auch in der Langzeittherapie schwerer psychischer Erkrankungen bearbeitet wurden. Die Behandlungskomplikationen Arzneimittelnebenwirkungen und Therapieresistenz wurden in der Akuttherapie und postakuten Stabilisierungsphase untersucht und die Untersuchung zur Erkennung des Rezidivrisikos erfolgte in der Remissionsphase.

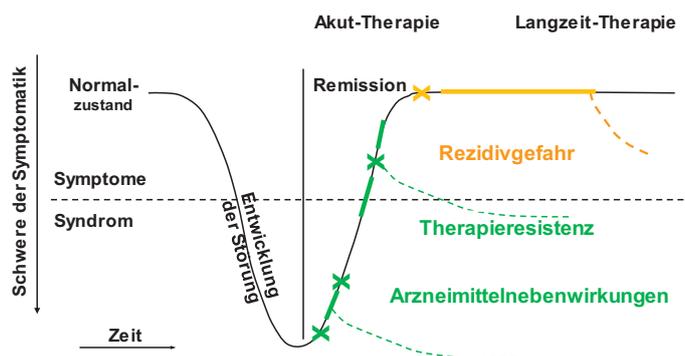


Abb.1) Behandlungskomplikationen und Rezidivrisiko (nach Kupfer 1991)

(x) Ansatzpunkte der Untersuchungen im Krankheitsverlauf

(-) Phasen der Therapie, in denen die Probleme bearbeitet wurden

(- -) Möglicher ungünstiger Therapieverlauf aufgrund der Probleme

In den gewählten Problemfeldern der psychiatrischer Therapie verstärken sich besonders kritische Aspekte des Krankheitsgeschehens und der Behandlungsmaßnahmen: Neigung zu Chronifizierung, hohe Rezidivneigung und jeweils hohe Therapieresistenz dieser Verlaufsmerkmale, erhöhte Prävalenz komorbider Hauterkrankungen verbunden mit häufigem Auftreten allergischer Arzneimitteloxantheme sowie erhöhte kardiovaskuläre Komorbidität, dessen Risiko durch eine Antipsychotika induzierte Gewichtszunahme verstärkt wird.

Im Folgenden werden die bearbeiteten Problemfelder psychiatrischer Behandlung ausführlicher dargestellt.

Management der Behandlungskomplikation Therapieresistenz:

Chronifizierte Residualsymptomatik

Im Rahmen der Schwerpunktsetzung auf die Behandlungskomplikationen fokussiert die erste Untersuchung auf die Verbesserung von Ansätzen zum Management der Therapieresistenz residualer Symptomatik am Beispiel der Schizophrenie.

Effiziente ursächliche Therapieansätze, die zu einer anhaltenden Remission ohne Entwicklung von Residualsymptomatik von Schizophrenie führen, stehen bisher aufgrund der anzunehmenden multifaktoriellen Entstehung und der noch unzureichenden Kenntnisse über die pathophysiologischen Hintergründe nicht zur Verfügung.

Die schizophrenen Residualzustände werden durch Defizite im Bereich der Kognition, des Antriebes und der Affektivität sowie Veränderungen des sozialen Verhaltens geprägt. Diese Negativsymptomatik ist mit Affektverflachung, einer eingeschränkten emotionalen Bandbreite, Interessenverlust, Sprachverarmung, verminderter Zweckgerichtetheit und sozialer Antriebslosigkeit sowie häufig mit kognitiven Störungen verbunden (Thoma 2005). Studien belegen eine Assoziation zwischen schizophrener Negativsymptomatik und Beeinträchtigungen der exekutiven Handlungskontrolle (Clark 2010). Bildgebende Verfahren belegen für beide Syndrome funktionelle Veränderungen im präfrontalen Cortex (Wolkin 1992). Kognitive Defizite weisen ebenfalls auf einen ungünstigen klinischen Verlauf hin (Wölwer 2008).

Trotz Anwendung zahlreicher wirksamer und kombinierbarer Therapieansätze bei Manifestation des Krankheitsbildes führen diese Erkrankungen häufig zu Erwerbs- und Berufsunfähigkeit. Die spontane Rückfallrate innerhalb des ersten Jahres nach

Krankenhausentlassung beträgt etwa 70% (Hatzinger 2002). Derzeitige Therapieansätze senken das Rezidivrisiko, sind jedoch häufig nicht in der Lage, ungünstige Krankheitsverläufe mit Residualsymptomatik zu verhindern. In einer Zusammenfassung der Studienlage zur Schizophrenie fand Cutting 1986, dass 13% der Patienten einen guten Ausgang haben, 45% einen schlechten und 42% ein Zwischenstadium erreichen (Cutting 1986). Bei vielen schizophrenen Patienten entwickelt sich ein Residualzustand schon nach der ersten Krankheitsepisode, bei anderen nach der zweiten oder dritten Episode (Marneros 1993). Häufig manifestieren sich die Negativsymptome schon einige Jahre vor dem Ausbruch einer psychotischen Episode (Crow 1980, 1985, Thoma 2005). Die primäre Negativsymptomatik bleibt häufig nach dem Abklingen der akuten psychotischen Episode bestehen. Sie kann auch auf Nebenwirkungen der Neuroleptikabehandlung oder auf vorübergehende postremissive Zustände zurückzuführen sein (Thoma 2005, Möller 2005). Progrediente Verläufe führen zu wachsenden Einschränkungen der Funktionsfähigkeit in Beruf und Alltag (Thoma 2005).

Der akute Krankheitsverlauf und eine gute prämorbidie Anpassung werden bei der Schizophrenie eher als günstige Verlaufskriterien angesehen; ein schleichender, chronisch progredienter Verlauf mit der Entwicklung von Negativsymptomatik hingegen ist ungünstig (Hubschmid 1990). Aber auch die längere Dauer einer unbehandelten akuten Psychose ist ein wichtiger Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf, vermutlich aufgrund neurobiologischer Schädigungen des Gehirns (Möller 2005). Das Ausmaß der residualen Negativsymptomatik ist nach Abklingen der Positivsymptomatik für die langfristige soziale und berufliche Funktionsfähigkeit mit entscheidend.

Im Gegensatz zur Negativsymptomatik spricht die akute Positivsymptomatik häufig gut und unmittelbar auf die verfügbaren Antipsychotika an. So zeigt sich in der Akutbehandlung der Schizophrenie mit dem Ziel der Symptomreduktion bei Erst- und Wiedererkrankung in den aktuellen Studien, dass die Wirkung von Antipsychotika zur Behandlung der akuten schizophrenen Positivsymptomatik sofort einsetzt und dieser Effekt sich spätestens nach 24 Stunden messen lässt (Correll 2003, Kapur 2005, Agid 2008). Bei 1.708 Patienten in randomisierten Zulassungsstudien von Amisulprid zeigte sich bei einer unter 20%igen BPRS-(Brief Psychiatric Rating Scale)-Reduktion in der zweiten Behandlungswoche, dass eine < 25%ige BPRS-Reduktion in der vierten Behandlungswoche mit einer Sensitivität und Spezifität von > 75% prädiziert wurde (Kinin 2008). In der Behandlung der Schizophrenie stehen gute therapeutische Effekte

der Antipsychotika auf die Positivsymptomatik einer vergleichsweise geringen Wirksamkeit auf Negativsymptomatik und Kognition gegenüber.

Die Evidenz zur Behandlung der primären Negativsymptomatik mit atypischen Neuroleptika, in Kombination mit Antidepressiva oder mit glutamatergen Medikamenten ist bisher jedoch gering (Tuominen 2006, Rummel 2006, Leucht 2009a-b, Buchanan 2010). Eine mögliche Wirksamkeit des Partialagonismus am D₂- und am 5-HT_{1A}-Rezeptor unterstützt die These einer frontalen dopaminergen Unterfunktion als Ursache der Negativsymptomatik (Mobascher 2009).

Management der Behandlungskomplikation Arzneimittelnebenwirkung:

Allergische Exanthme und Gewichtszunahme

Zwei weitere Untersuchungen fokussieren auf die Verbesserung des Managements der Sicherheit der Psychopharmakotherapie im Behandlungsprozess. Nebenwirkungen der Psychopharmakotherapien sind von besonderer klinischer Relevanz für die Behandlung von Schizophrenie und Depression.

Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka haben ein breites und unterschiedliches Spektrum von beispielsweise psychischen, metabolischen, endokrinologischen, hämatologischen, kardiovaskulären, neurologischen und dermatologischen Nebenwirkungen. Um ein optimales Psychopharmakon auszuwählen und das Risiko potenziell unerwünschter Wirkungen zu minimieren, ist eine engere interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Nervenärzten, Allgemeinärzten und Internisten häufig erforderlich (Agelink 2006). Metabolische Nebenwirkungen sind aufgrund der Gefahr eines langfristig erhöhten kardiovaskulären Risikos klinisch besonders relevant.

Bei Therapieresistenz wird zunehmend mit Kombinationen von Medikamenten behandelt, was zu einem erhöhten Risiko von Interaktionen, Nebenwirkungen und verminderter Akzeptanz führt.

Nebenwirkungen können das bereits erhöhte Risiko einer verkürzten Lebenserwartung im Zusammenhang mit Verhaltensänderungen, sozialen Konsequenzen der Erkrankung und erhöhter somatischer Komorbidität verstärken. So wurde eine erhöhte Rate an Todesfällen und zerebrovaskulären Ereignissen im Zusammenhang mit Psychopharmaka beobachtet – das betrifft beispielsweise solche Medikamente, die zur Behandlung psychotischer Symptome bei Demenzpatienten eingesetzt werden (Setoguchi 2008, Baandrup 2009, Liperoti 2009). Akute durch Immunreaktionen

ausgelöste Nebenwirkungen wie Agranulozytose oder auch allergische Exantheme können lebensbedrohlich sein und erfordern unmittelbare medizinische Maßnahmen.

Allerdings gibt es auch Studien, die unter Einnahme von Psychopharmaka eine niedrigere Zahl von Todesfällen nachweisen (Ahrens 1995, Tiihonen 2006). Diese Befunde könnten sich dadurch erklären, dass eine wirksame pharmakologische Behandlung schwerer psychiatrischer Erkrankungen auch positive Effekte auf die körperliche Gesundheit der Betroffenen haben dürfte – z.B. durch einen günstigeren Lebensstil und bessere Behandlungstreue bei der Therapie körperlicher Erkrankungen.

Für eine fundiert rationale, nebenwirkungsarme und effektive Pharmakotherapie ist eine detaillierte Kenntnis über die Risiken der Behandlung erforderlich. Aufgrund seltener oder verzögert auftretender Nebenwirkungen und der Designs von Zulassungsstudien, die eine in der Psychiatrie praktizierte Polypharmazie nicht abbilden, werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen häufig nicht erfasst (Fritze 1993). Systematische Erfassungen von Nebenwirkungen und die Analyse von möglichen Vulnerabilitätsfaktoren sind rar.

Management des Rezidivrisikos bei affektiven Störungen

Der zweite Schwerpunkt liegt auf der Verhinderung eines Rezidivs, welches entscheidend für den weiteren Verlauf ist. Der Krankheitsverlauf wird von morbogenen und nicht-morbogenen Faktoren, die unter anderem das soziale Umfeld und die prämorbid Persönlichkeit beschreiben, beeinflusst (Gaebel 1993, 2002b). Mögliche Kriterien zur Erkennung eines erhöhten Rezidivrisikos schließen klinische, psychophysiologische, bildgebende, neuroendokrine und genetische Untersuchungen ein.

Bekannt ist, dass neben der Episodendauer, therapieresistenter Residualsymptomatik sowie einer psychischen und somatischen Komorbidität die Anzahl früherer Episoden der wichtigste Prädiktor eines Rückfallrisikos bei unipolarer Depression darstellt (Keitner 1992, Keller 1994, Gaebel 2000, APA 2000, CPA 2001, DPPP 2009, Hardeveld 2010). Patientenbezogene und soziale Risikofaktoren eines Rückfalls einer depressiven Episode sind junges Alter bei Ersterkrankung, weibliches Geschlecht und ein lediger Familienstatus sowie mangelhafte soziale Unterstützung der Betroffenen (Giles 1989, Mueller 1999, DGPPN 2009).

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass auch eine familiäre Belastung ein Risikofaktor für die Manifestation (McNamara 2010) und ein frühes Ersterkrankungsalter (Tozzi 2008) darstellt. Bei einer Auswertung von 25 Studien mit mehr als 5000 Patienten wurden Risikofaktoren für eine Chronifizierung einer depressiven Episode identifiziert. Risikofaktoren für die Chronifizierung bestanden in familiärer Belastung, jungem Alter bei Ersterkrankung, psychiatrischer Komorbidität, geringer sozialer Integration, negativer sozialer Interaktion sowie einer geringeren Schwere depressiver Symptomatik (Hölzel 2011). Bei Männern mit familiärer Belastung zeigt sich auch eine häufigere Rezidivrate unipolarer Depressionen (Milne 2009). In Familienstudien von affektiven Störungen wurde ein genetischer Einfluss auf die Krankheitsentwicklung nachgewiesen. So wurde gezeigt, dass Verwandte ersten Grades ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von unipolaren, bipolaren und auch schizoaffektiven Störungen haben (Gershon 1982). Die Erkrankungsraten von Kindern bipolar affektiv erkrankter Eltern liegen mit 20% doppelt so hoch wie von Kindern unipolar erkrankter Eltern (Gershon 1982, Möller 2005). Auch die Nachkommen schizophrener Eltern haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von etwa 10% (Möller 2005).

Die DGPPN empfiehlt, die Dosis und das Präparat für die Rezidivprophylaxe zu wählen, die in der Akuttherapie wirksam waren, wobei keine qualitativ guten Studien vorliegen, die dieses Vorgehen begründen (DGPPN 2009). In der S3-Leitlinie "Schizophrenie" der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde wird bei einer Ersterkrankung eine Behandlung über 12 Monate, bei einem Rezidiv über zwei bis fünf Jahre und bei multiplen Rezidiven ggf. eine lebenslange Behandlung angeregt (Gaebel 2006). Die Leitlinien geben keine Empfehlung in der Regelbehandlung für ein an Risikostufen orientiertes individualisiertes Vorgehen, das die Intensität und Dauer einer Erhaltungstherapie bedarfsgerecht anpasst.

Zu einer individuellen Indikationsstellung einer Rezidivprophylaxe auf der Grundlage einer Einschätzung von Rezidivrisiken, fehlen jedoch Daten. Einem Rezidiv einer rezidivierenden depressiven Erkrankung kann bisher aufgrund fehlender eindeutiger Risikofaktoren nicht ausreichend individuell vorgebeugt werden. Auch fehlen jedoch Kriterien, die das Rezidivrisiko bei hereditärer Belastung in Abgrenzung zu Gesunden konkretisieren und Hinweise geben für die Wirksamkeit einer Rezidivprophylaxe. Die Erkennung eines erhöhten Rezidivrisikos wird durch eine individuelle Verlaufsvariabilität erschwert. Die heute bekannten neurobiologischen, genetischen

und psychosozialen Risikofaktoren besitzen noch keine ausreichende Vorhersagekraft. Diese Faktoren sind meist im individuellen Fall von nur geringer prädiktiver Sensitivität und Spezifität (Gaebel 1985, 1996, Kemp 2008, Klosterkötter 2008b). Es fehlen bisher die wissenschaftlichen Grundlagen für eine Differenzierung des Risikoprofils hereditär belasteter depressiver Patienten für eine Rezidivmanifestation. Eine risikoadaptierte Rezidivprophylaxe der Depression wird aufgrund unzureichender Kenntnisse über Risikofaktoren und dispositionelle Indikatoren in der Praxis nicht umgesetzt.

Es besteht daher die Notwendigkeit, durch genauere biologische Charakterisierung von möglichen Markern und durch die Verknüpfung verschiedener Merkmale eine höhere Aussagekraft zu erreichen. Eine Vulnerabilität für die Wiedererkrankung wird wahrscheinlich durch ein Wechselspiel verschiedener genetischer, biologischer, umweltbedingter und psychogener Faktoren determiniert (Kemp 2008). Es wäre anzustreben, durch kombinierte Modelle von gut untersuchten einzelnen Prädiktoren unterschiedlicher Dimensionen die prognostische Aussagekraft zukünftig zu verbessern (Kemp 2008). Ein klinisch relevanter Forschungsansatz ist es daher, auf dem Wege der Risikoanreicherung durch Kombination unterschiedlicher biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren eine Vorhersagekraft zu erreichen, die Effektivitätsnachweise einer individuellen Rezidivprophylaxe ermöglicht (Kemp 2008).

1.2 Optimierung psychiatrischer Therapie

Im folgenden Abschnitt die Methodenauswahl dargestellt, indem zunächst der Standort der durchgeführten Studien innerhalb der Forschungsbereiche und Methoden zur Therapieoptimierung bestimmt wird. Anschließend wird die Wahl der Methoden vor dem Hintergrund der identifizierten Problemstellungen begründet.

1.2.1 Methoden der Therapieoptimierung

Zur Therapieoptimierung können Grundlagenforschung sowie krankheits- und patientenorientierte Forschung beitragen. Im Rahmen der patientenorientierten Versorgungsforschung dienen der Therapieoptimierung die Entwicklung und Implementierung von Leitlinien sowie die Untersuchung zu Qualitätssicherung und Versorgungsstrukturen.

In Abgrenzung zur Grundlagenforschung biologischer Systeme und der krankheitsorientierten Forschung zur Pathogenese an Modellsystemen geht es bei der patientenorientierten Forschung um klinische Forschung am Patienten (Holsboer 1994, Berger 2006). Zu ihr zählen klinisch randomisierte Studien, klinisch epidemiologische Studien und große Bereiche der Versorgungsforschung (Berger 2006).

Versorgungsforschung ist definiert als eine Forschung, die die Versorgungsleistung als Ergebnis einer Alltagswirksamkeit, die spezifisch wirksame Gesundheitsleistung und allgemeine weiteren Umstände als Kontextleistung einschließt (Pfaff 2011, Schrappe 2011). Qualitätssicherung als Methode zur Therapieoptimierung wird in der Versorgungsforschung untersucht und ist bereits in die klinische Praxis implementiert. Qualitätsmanagement ist ein methodischer Ansatz durch systematisch aufeinander abgestimmte organisatorische Maßnahmen und Methoden, die Wahrscheinlichkeit der Erreichung von Qualitätszielen zu erhöhen (Philipp 2008). Qualitätsmanagement beinhaltet Planung, Lenkung, Sicherung und Verbesserung (Philipp 2008). Etabliert ist die Unterscheidung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität (Philipp 2008). Nach dem PDCA-Zyklus folgt der Planung des zu erreichenden Qualitätszieles die Durchführung, ihr folgt die Überprüfung der Zielerreichung und aus dem Soll-Ist-Vergleich die Verbesserungsmaßnahme (Derning 1986, Philipp 2008).

Das multiprofessionelle Management einer Erkrankung soll prozessorientiert und medizinische Fachgebiete übergreifend bei Krankheitsbildern bzw. Krankheitsverläufen Anwendung finden, um den therapeutischen Outcome zu verbessern (Deuser 1999). Es bedient sich einem systematischen Ansatz mit evidenzbasierten präventiven und kurativen Interventionen, bei denen Selbstmanagement und Multiprofessionalität im Zentrum stehen (Schrijvers 2009, Kemp 2011).

Leitlinienimplementierung ist eine weitere Möglichkeit der Therapieoptimierung. Diese geben den aktuellen Erkenntnisstand wieder und sollen als ärztliche Orientierungshilfe dienen (Philipp 2008). Der höchste Evidenzgrad bezieht sich auf randomisierte, kontrollierte Studien.

1.2.2 Auswahl der verwendeten Methoden

Die gewählten Methoden sollen das Management von Behandlungskomplikationen und Rezidivrisiken verbessern, indem neue Möglichkeiten der Vermeidung dieser Komplikationen und der frühzeitigen Erkennung von Krankheitsrückfällen entwickelt werden.

Die durchgeführten Untersuchungen sind eine experimentelle klinische Studie am Patienten, der Challenge Untersuchung mit intravenöser Gabe von Clomipramin bei Depression und bei Gesunden, zwei prospektive, randomisierte und kontrollierte klinische Verlaufsstudien bei Schizophrenie unter Anwendung von rTMS bei Therapieresistenz und einer psychoedukativen Intervention zur Vermeidung von Nebenwirkungen sowie eine retrospektive Analyse der Daten eines Qualitätssicherungsprojektes Arzneimittelsicherheit zu allergischen Exanthenen.

Wir ordnen die gewählten Studienverfahren der patientenorientierten klinischen Forschung zu. Eine Ausnahme bildet die experimentelle Studie an gesunden Probanden, die wir der Grundlagenforschung zuordnen. Die beiden klinischen Verlaufsstudien sind als klassische klinische Studien anzusehen, bei denen die Kontextfaktoren durch Randomisierung möglichst konstant gehalten werden und die spezifische Wirksamkeit beschrieben wird (Schrappe 2011). Die retrospektive Analyse von Daten eines Qualitätssicherungsprojektes ist als Versorgungsforschung anzusehen. Gleichzeitig ist das Projekt selbst Teil einer Qualitätssicherungsmaßnahme im Rahmen der Arzneimittelsicherheit.

Die patientenbezogene psychiatrische Therapieforschung umfasst die Somatotherapie, Psychotherapie und Soziotherapie (Schneider 2011). Die in der Arbeit untersuchten Verfahren sind auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Somatotherapie fokussiert, wobei sowohl die Therapieansätze der Pharmakotherapie, der Hirnstimulation und Psychoedukation als soziotherapeutisches Verfahren als auch Ansätze der Prädiktion und Überprüfung der Therapie Anwendung finden.

Eine Therapieoptimierung kann nicht auf dem Wege nur einer methodischen und therapeutischen Herangehensweise, zu nur einem Zeitpunkt des Behandlungsprozesses und nicht durch ausschließliche Fokussierung auf die psychische Symptomatik erreicht werden. Es ist vielmehr ein integratives klinisches *Management* erforderlich, das zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Behandlung und unter Einbeziehung diagnostischer Methoden die psychischen und somatischen Problemstellungen in der Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen angeht.

So kamen folgende Verfahren zur Anwendung:

- (1) ein pharmakologischer Provokationstest als möglicher Verlaufsprädiktor in der Remissionsphase,
- (2) die repetitive transkranielle Magnetstimulation bei therapieresistenter Residualsymptomatik,
- (3) das Vigilanzsystem zur Erfassung akuter dermatologischer Arzneimittelnebenwirkungen und
- (4) die psychoedukative Prävention von metabolischen Langzeitfolgen unter Olanzapin-Behandlung.

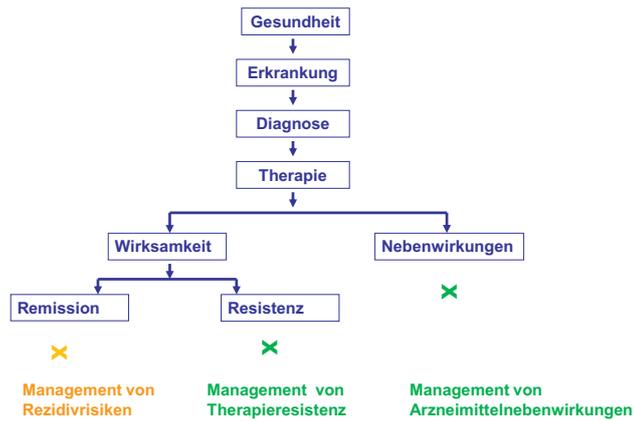


Abb.2) Therapieoptimierung im diagnostisch-therapeutischen Prozess

(x) Ansatzpunkte der Untersuchungen im Krankheitsverlauf

(Gelb) Verlaufsmerkmal

(Grün) Behandlungskomplikationen

Die Auswahl der Methoden erfolgte um eine konkrete Optimierung des Managements der Therapie zu erzielen, die sich auf die Einschätzung der Rezidivhäufigkeit, die Wirksamkeit der Behandlung bei Therapieresistenz und sowie auf die Verträglichkeit der Therapie in praktischer Umsetzung auswirken sollte. Daher zielen die Untersuchungen im diagnostisch therapeutischen Prozess auf diese Endpunkte (siehe **Abbildung 2**).

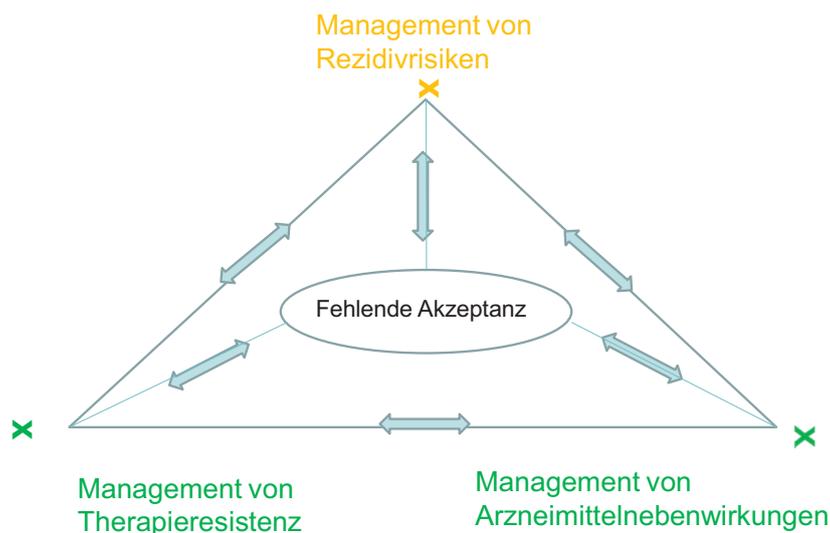


Abb.3) Mögliche Wechselwirkungen durch Optimierung des Management von Behandlungskomplikationen und Rezidivrisiko

(x) Ansatzpunkte der Untersuchungen

(Gelb) Verlaufsmerkmal

(Grün) Behandlungskomplikationen

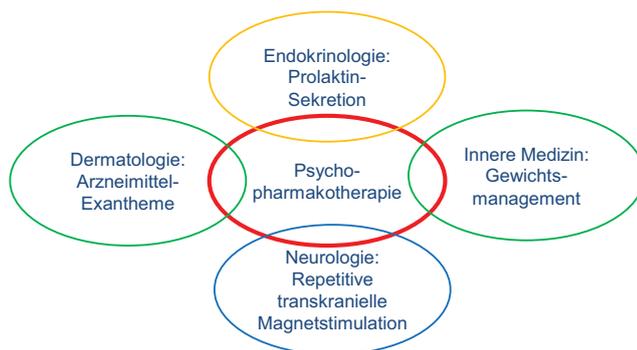
Zur Verbesserung des therapeutischen Prozesses bedarf es auf verschiedenen Arbeitsebenen und in unterschiedlichen Krankheitsstadien unter Nutzung möglicher Synergien neuer Ansätze. Diese therapiesteuernden Faktoren sind Kernpunkte der hier beschriebenen Untersuchungen. Alle genannten Faktoren haben Einfluss auf die Akzeptanz der Therapie durch die Patienten. Problembereiche wie Suizidalität, somatische Komorbidität und mangelnde Akzeptanz der Behandlung sind nur indirekt von den behandelten Themen berührt. Die Optimierung des Managements durch verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapieauswahlmöglichkeiten kann sich auch auf diese Problemfelder günstig auswirken. Um die wechselseitige Abhängigkeit der unterschiedlichen Faktoren eines therapeutischen Prozesses zu verdeutlichen, wird in der anliegenden **Abbildung 3** diese im Kontext der ausgewählten Themen und der Akzeptanz einer Therapie veranschaulicht. Es werden beispielhaft einige möglichen positiven Wechselwirkungen durch eine Optimierung des Managements von Behandlungskomplikationen und Rezidivrisiken unter Einbeziehung der Akzeptanz der Patienten beschrieben. So trägt eine verbesserte Rezidivprophylaxe zur Verminderung der Chronifizierung und der Entwicklung therapieresistenter Symptomatik bei. Dies ermöglicht möglicherweise den Verzicht auf medikamentösen Kombinationen und erhöht die Verträglichkeit der Therapie. Durch gute Verträglichkeit und erhöhte Wirksamkeit der Behandlung verbessert sich die Akzeptanz, die wiederum selbst diese Faktoren günstig beeinflusst. Eine erhöhte Wirksamkeit kann durch die Möglichkeit der Dosisreduktion die Verträglichkeit verbessern, während eine verbesserte Verträglichkeit auch Dosiserhöhungen zur Wirksteigerung ermöglichen kann.

Psychiatrische Behandlung verfolgt in der Praxis eine biopsychosoziale mehrdimensionale Strategie, die unterschiedliche Dimensionen psychischer Erkrankungen mit biologischen, psychologischen und sozialtherapeutischen Therapieformen angeht. Daher sind Untersuchungen mehrdimensionalen Managements zur Optimierung dieser Prozesse naheliegend.

Wissenschaftliche Evaluationen beziehen sich meist auf Einzelkomponenten der Therapie. Viele Studien belegen Vorteile einer kombinierten medikamentösen, psychotherapeutischen und psychosozialen Behandlung insbesondere bei schwergradigen psychischen Erkrankungen (Gabbard 2001). Es werden synergistische Effekte durch Erhöhung der Therapie-Akzeptanz beschrieben, wobei beispielsweise

leichtgradige Depressionen wirksam mit einer ausschließlichen Psychotherapie behandelt werden können. Der medikamentösen Behandlung wird insbesondere eine akut wirksame Komponente und der Psychotherapie eher eine langwirksame Komponente zugeschrieben.

Die Konzepte der verschiedenen Studien vermitteln in der Gesamtschau einen mehrdimensionalen, integrativen Behandlungsansatz. Es handelt sich um einzelne voneinander unabhängig durchgeführte Studienprojekte. Der mehrdimensionale Ansatz wurde innerhalb der klinischen Verlaufsstudien durch die Kombination verschiedener Therapieverfahren mit der Antipsychotika-Behandlung umgesetzt. Theoretische Effekte einer Synergie durch die unterschiedlichen Herangehensweisen in verschiedenen Therapiephasen wurden in der praktischen Umsetzung nicht untersucht und beruhen daher auf hypothetischen bzw. aus der klinischen Praxis hergeleiteten Überlegungen (siehe **Abbildung 3**). Es fehlen bisher Modelle, die die verschiedenen Einflussgrößen und deren Gewichtung auf die verschiedenen Dimensionen eines therapeutischen Effektes berücksichtigen.



Verlaufsprädiktion, Arzneimittelsicherheit, Therapieresistenz

Abbildung 4) Fachübergreifende Untersuchungen

Das Ziel der Therapieoptimierung wurde auf dem Wege interdisziplinär ausgerichteten Managements in der Akut- und Langzeittherapie bearbeitet. Ein interdisziplinärer Ansatz wurde verfolgt, indem fachübergreifend Kombinationstherapien mit einer internistischen bzw. neurologischen Interventionskomponente und der jeweiligen psychopharmakologischen Basistherapie zur Anwendung kommen und Befunde dermatologischer, metabolischer und neuroendokriner Begleitwirkungen von Psychopharmaka im Therapieprozess berücksichtigt werden (Abbildung 4).

Der Mehrdimensionalität des „Outcome“ psychischer Erkrankungen wurde bei den durchgeführten klinischen Studien durch eine differenzierte Erfassung von Ergebnisqualität berücksichtigt (Gaebel 1995), indem in der rTMS-Studie psychopathologischer Befund, globale Funktionsfähigkeit und kognitive Symptome erhoben wurden und in der Studie zur Prävention von Gewichtszunahme neben metabolischen Parametern ebenfalls Psychopathologie untersucht wurde.

Prädiktion als Grundlage für eine individualisierte Therapie fehlt bisher weitgehend (Gaebel 2001, Schneider 2011). Die durchgeführte experimentelle klinische Studie zur endokrinen Response nach intravenöser Gabe von Clomipramin versteht sich als einen Schritt in diese Richtung. Die Indikationsstellung einer wirksamen, dem individuellen Rezidivrisiko angepasste Prophylaxe ist von klinischer Relevanz in der Behandlung der Depression. Bei Patienten mit positiver Familienanamnese ist ein erhöhtes Risiko für einen rezidivierenden und chronischen Verlauf bekannt. Ein pharmakologischer neuroendokriner Provokationstest, der hereditär belastete remittierte Patienten von gesunden verwandten Angehörigen unterscheidet, könnte zu einer verbesserten Rezidivrisiko-Einschätzung führen. Als Provokationstest im Stadium der Remission bei hereditär belasteter Depression sollen periphere neuroendokrine Veränderungen nach Clomipramin-Applikation zur Unterscheidung von gesunden Angehörigen untersucht werden (Cordes 2009 (Pub. 5)). Darüber hinaus werden Zusammenhänge der Reaktion von Prolaktin und Änderungen im monoaminergen System nach Clomipramin bei gesunden Angehörigen überprüft (Cordes 2011 (Pub. 6)). Während aus der Literatur Hinweise auf eine Prädiktion des therapeutischen Ansprechens bestehen, fehlen Untersuchungen zur Frage, ob es zu einer verbesserten Früherkennung von Erkrankungs- und Rezidivrisiken oder auch zu einer frühen Erkennung der Wirksamkeit einer Rezidivprophylaxe führen kann.

Gestufte therapeutische Vorgehensweisen werden bei Therapieresistenz nach Leitlinien empfohlen (Gaebel 1995). Therapiealgorithmen bieten strukturierte, systematische Behandlungsempfehlungen mit dem Ziel einer Behandlungseffizienz an (Philipp 2008). Allerdings fehlen Daten zu spezifischen kontrollierten psychologischen Interventionsstudien, die sich auf residuale Negativsymptomatik und kognitive Funktionsstörungen fokussieren. Sichere, neue und mit Arzneimitteln kombinierbare Therapiemethoden sind notwendig, um die Symptome zu lindern, die sich bisher als therapieresistent erweisen. Die rTMS bietet sich aufgrund der guten Verträglichkeit, der moderaten Wirksamkeit bei depressiven Störungen, des neurobiologischen, dopaminergen Wirkmechanismus sowie der Möglichkeit einer lokalen Applikation am

präfrontalen Cortex als mögliche Behandlungsform der Residualsymptomatik bei Schizophrenie an. Daher fokussiert sich die hier vorliegende Untersuchung auf die Optimierung kurativer Therapieansätze bei therapieresistenter Residualsymptomatik der Schizophrenie mittels Einführung einer neuen Methode, der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS). Die Evaluierung von zehn Behandlungen mit rTMS bei Residualsymptomatik mittels einer randomisierten Studie mit verblindeten Untersuchern und Patienten und durch Plazebo-Behandlung kontrolliert wird das Problem der Therapieresistenz konkret angegangen. (Cordes 2010, Pub.1, Mittrach 2010, Pub.2).

Ansätze zur Verbesserung der Sicherheit und Akzeptanz der Pharmakotherapie wurden untersucht, da eine systematische Erfassung von Nebenwirkungen in der Praxis fehlt und nur wenige Studien zum Einsatz psychoedukativer Strategien zur Vermeidung von Arzneimittelnebenwirkungen bisher durchgeführt wurden. Die Untersuchungen wurden mit dem Ziel durchgeführt, zukünftig die Aufklärung über, sowie die Erkennung, Behandlung und Prävention von Nebenwirkungen zu verbessern.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind ein Qualitätskriterium psychiatrischer Pharmakotherapie (Kane 1992). Aktives Management von Nebenwirkungen könnte die Patienten-Compliance verbessern (Frank 1997). Diese Maßnahmen verbessern auch die therapeutische Allianz, deren Qualität prädiktiv in Untersuchungen das Behandlungsergebnis positiv und signifikant beeinflusst (Krupnick 1996). Die durchgeführte Psychoedukation als soziotherapeutisches Verfahren zur Verbesserung des Lebensstils wurde auf die Prävention von Nebenwirkungen einer Pharmakotherapie konzipiert. Dieses Konzept beinhaltet den Aspekt, dass psychiatrische Behandlungsanteile nicht unabhängig voneinander wirken und es zur Optimierung eines integrierten Behandlungsansatzes bedarf (Schneider 2011). In der Anleitung des Patienten zur aktiven Unterstützung der Verträglichkeit durch Verhaltensänderungen liegt ein Verbesserungspotential zur Erhöhung der Sicherheit und Akzeptanz der Psychopharmakotherapie. Daher untersuchten wir in einer kontrollierten randomisierten und offenen Studie die Effekte einer präventiven psychoedukativen Intervention über 24 Wochen zur Vermeidung von durch Antipsychotika induzierten metabolischen Nebenwirkungen bei Schizophrenie (Cordes 2011, Pub.4).

Ermittlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist eine Maßnahme einer internen und externen vergleichenden Qualitätssicherung (Philipp 2008). Freiwillige Maßnahmen der externen Qualitätssicherung finden sich in der Psychiatrie vor allem im Bereich der Arzneimittelüberwachung in Form einer systematischen Erfassung, Bewertung und Kommunikation absetzrelevanter Arzneimittelnebenwirkungen auf Bundesebene (AMSP) (Philipp 2008). Verbesserungen resultieren ganz wesentlich aus beobachteten Fehlern oder der Entdeckung potentieller Fehlerquellen (Philipp 2008).

Auch bei der Arzneimittelsicherheit ist ein prognose-geleitetes Vorgehen hilfreich. Risikomedikamente mit individuellen somatischen Langzeitfolgen erfordern eine frühzeitige und ausreichend nachhaltige Intervention. Auf der Arbeitsebene der Überprüfung und Verbesserung durch Fortbildung setzt das Projekt namens "Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie" an. Hier wird die Verträglichkeit von Psychopharmakotherapie während der Krankenhausbehandlung analysiert. Das Projekt überwacht systematisch schwere unerwünschte Nebenwirkungen von Psychopharmaka an jährlich etwa 30.000 Patienten an 60 Kliniken (Lange-Asschenfeldt 2009, Pub.3). Mit dem Ziel der Erhöhung der Sicherheit kurativer Psychopharmakotherapie wurden die Inzidenzraten klinisch relevanter allergischer unerwünschter Hautreaktionen unter Psychopharmaka durch Datenauswertung eines systematischen, etablierten Vigilanzsystems ermittelt (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)).

1.3 Ableitung der grundlegenden Fragestellungen

Ein praxisorientiertes Vorgehen führte zu der Konzeption der hier beschriebenen Fragestellungen. Das Konzept der Arbeiten leitet sich aus den klinischen Erfordernissen der Versorgung ab und soll das Management von Behandlungskomplikationen und Rezidivrisiken verbessern.

Die Themenbereiche verbinden eine klinisch ausgerichtete ärztliche Perspektive, die Patienten-Risikofaktoren aus der Vorgeschichte und der aktuellen Behandlung ebenso wie mögliche zukünftige psychische und somatische Folgewirkungen für eine Planung und Fortentwicklung der Therapie einbezieht und Einzelaspekte in der Zusammenschau verknüpft.

Die Untersuchungen fokussieren auf folgende konkrete Problembereiche der Therapie:

Es fehlen für die Planung der Erhaltungstherapie bei depressiven Erkrankungen mit positiver Familienanamnese charakterisierte biologische Indikatoren, die Hinweise auf erhöhte Rezidivrisiken oder über die Wirksamkeit einer Rezidivprophylaxe geben.

Antipsychotika-resistente Residualsymptomatik der Schizophrenie erfordert zur Umsetzung eines kurativen Ansatzes und der Vermeidung einer weiteren Chronifizierung die Entwicklung wirksamer, mit der antipsychotischen Basistherapie kombinierbarer Methoden.

Aufgrund der geringen Behandlungstreue bei Schizophrenie und Depression, der häufigen somatischen Komorbidität und der Notwendigkeit von langfristigen medikamentösen Behandlungen werden Ansätze zur Verbesserung der Verträglichkeit und Akzeptanz benötigt.

Die Verknüpfung der bearbeiteten Aspekte zur Therapieoptimierung, Rezidivprädiktion, Management von Therapieresistenz und Arzneimittelnebenwirkungen besteht in dem gemeinsamen Ziel, den Verlauf dieser rezidivierenden und chronisch verlaufenden Erkrankungen durch die Auswahl effizienter, rechtzeitiger und nebenwirkungsarmer Behandlungsmethoden günstig zu beeinflussen. Die Zielsetzung ist ein optimierter Behandlungsprozess dieser schweren psychischen Erkrankungen zur Erreichung einer verbesserten Remission, der Wiederherstellung und des Erhalts psychischer und somatischer Gesundheit.

Es sollte eine gezielte Rezidivprophylaxe angestrebt werden durch Kenntnis von Prädiktoren des Rückfallrisikos und Wirksamkeit einer Prophylaxe. Therapieresistenz sollte durch wirksamere Behandlungsverfahren bei manifester therapieresistenter Residualsymptomatik vermieden werden. Arzneimittelsicherheit sollte ebenfalls durch Kenntnis von Risiken und Einflussfaktoren sowie frühzeitige Interventionen erhöht werden. Es werden Konzepte problemorientierter Behandlung angestrebt, die individuelle Risiken, Syndrom- und Verlaufsmerkmale berücksichtigen.

Die grundlegenden Fragestellungen waren:

- Erreicht die Anwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) eine klinisch relevante Verbesserung von therapieresistenter Residualsymptomatik der Schizophrenie?

- Bewirkt eine psychoedukative Intervention eine Reduktion der durch Antipsychotika induzierten metabolischen Veränderungen bei Schizophrenie?
- Wie häufig werden allergische Exantheme unter Psychopharmakotherapie durch ein Pharmakovigilanzsystem erfasst und wie häufig sind diese potentiell lebensbedrohlich? Wie unterscheiden sich die erfassten Häufigkeiten allergischer Exantheme bei den verschiedenen Psychopharmaka?
- Besteht bei Gesunden ein Zusammenhang zwischen dem Prolaktinspiegel-Anstieg nach Clomipramin-Gabe und den Konzentrationsänderungen peripherer Monoaminmetabolite als Hinweis auf die mögliche funktionelle und diagnostische Bedeutung dieses Markers?

Ist der akute Anstieg des Prolaktin nach Clomipramin als Unterscheidungsmerkmal zwischen remittierten hereditär belasteten Patienten mit bekannter rezidivierender affektiver Störung und Gesunden geeignet?

Die weitergehende in einer Pilotstudie untersuchte Fragestellung war, ob der individuelle Prolaktin-Anstieg von remittierten Patienten einen Hinweis auf das Rezidivrisiko gibt.

Die identifizierten Zielsetzungen, eine risiko-angepasste Erhaltungstherapie zur Vermeidung eines Rezidivs, eine wirksame Behandlung der häufig therapieresistenten Residualsymptomatik und eine verträgliche Pharmakotherapie fokussieren auf Problembereiche im Gesamtverlauf psychiatrischer Therapie.

Die Grundannahmen zu den Methoden waren, dass (1) ein neurohormoneller Challenge ein Prädiktor des Krankheitsverlaufs darstellt, (2) rTMS bei Therapieresistenz wirksam ist sowie (3) ein Vigilanzsystem die Sicherheit der Akut-Behandlung und (4) Psychoedukation die Verträglichkeit der Langzeit-Behandlung verbessert.

2 Management von Behandlungskomplikationen

2.1 Therapieresistente Residualsymptomatik: rTMS (Pub. 1-2)

2.1.1 Einleitung

Für die Wahl der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) bei Therapieresistenz von Residualsymptomatik der Schizophrenie sprechen der neurobiologische Wirkmechanismus der rTMS, die unzureichende Wirksamkeit der Antipsychotika sowie die Verträglichkeit der rTMS (Cordes 2011).

Aktuell gibt es keine evaluierte Behandlungsoption, die zuverlässig eine Besserung der Negativsymptomatik erreicht (Mäkinen 2008). Das Management der Therapieresistenz erfordert neue Auswahlmöglichkeiten wirksamer, mit der Basistherapie kombinierbare Methoden zur Behandlung der chronisch residualen Negativsymptomatik (Tuominen 2006, Rummel 2006, Leucht 2009a-b, Buchanan 2010).

Neben Störungen der Funktion des zentralen serotonergen, noradrenergen und glutamatergen Systems ist das wesentliche neurobiologische Modell der Genese einer Schizophrenie eine Dysregulation der mesolimbischen und mesokortikalen dopaminergen Projektionen (Molascher 2009). Bei der schizophrenen Positivsymptomatik wird die Hyperaktivität des mesolimbischen Systems als biologisches Korrelat gesehen und bei der Residual- und Negativsymptomatik eine verminderte präfrontale dopaminerge Aktivität (Molascher 2009). Die Negativsymptomatik ist häufig therapieresistent und kann sich unter klassischen Antipsychotika medikamentös induziert auch verschlechtern.

PET-Studien legen nahe, dass rTMS eine Modulation dopaminerges mesolimbischer und mesokortikaler Projektionen über präkortikale Areale erreichen kann (Strafella 2001, 2003, Cho 2009). Es ist daher eine günstige Beeinflussung einer verminderten dopaminergen Aktivität in dem Präfrontalkortex als Ursache für Negativsymptome und kognitive Symptome durch die rTMS denkbar (Cordes 2006a, Molascher 2009). Darüberhinaus sind Effekte der rTMS auf das serotonerge und glutamaterge System im Tierexperiment nachgewiesen (Kanno 2003, Yue 2009).

Die TMS wurde 1985 von Anthony Barker entwickelt. Mit dieser Methode kann in einem umschriebenen Bereich der menschlichen Hirnrinde schmerzlos und nicht-invasiv stimuliert werden (Barker 1985, Cordes 2005). Die therapeutische Anwendung der rTMS beruht auf dem Faraday'schen Prinzip der elektromagnetischen Induktion (Cordes 2005). Ein Kondensator wird geladen und abrupt über einer von Strom durchflossenen Spule entladen, so dass ein hoher Stromfluss in der Spule und damit ein sich sehr schnell aufbauendes wechselndes Magnetfeld entsteht, welches nach der

Entladung wieder abgebaut wird (Kim 2010). Es entsteht durch den Entladungsvorgang des Kondensators ein phasisches Magnetfeld (Kim 2010). Die Stärke des erzeugten Magnetfeldes hängt von der Stromstärke, der Spulengröße und der Windungszahl ab (Cordes 2005). Unter der Spule bewirkt ein etwa eine Millisekunde dauernder Stromfluss von bis zu 8000 Ampere ein Magnetfeld von 1,5-2,0 Tesla (Kammer 2003). Die Stärke des induzierten Stroms im Kortex ist abhängig von der magnetischen Feldstärke, der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes und dem Abstand der Spule von dem zu erregenden Gewebe (Cordes 2005, Kim 2010). Zu einer Beeinflussung der kortikalen Erregungsleitung kommt es, wenn der Stromfluss im Gehirn so groß ist, dass die Reizschwelle der kortikalen Axone überschritten wird (Barker 1985, Kim 2010). Der im Gewebe induzierte Ionenfluss führt lokal im Bereich des Kortex zu einer Hyper- und Depolarisation von Neuronenpopulationen. Ohne erhebliche Schwächung kann das Magnetfeld das Gehirn durchdringen und sekundäre Ströme in einem umschriebenen Bereich der Hirnrinde erzeugen (Kirkcaldie 1997). Die wirksame Feldstärke des induzierten Magnetfeldes nimmt exponentiell mit der Eindringtiefe in das Gehirngewebe ab (Kim 2010). Tiefergelegene Strukturen werden nicht direkt stimuliert (Wasserman 1998). Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) stimuliert daher nicht-invasiv Hirn- und Nervengewebe durch Serien schneller Magnetfeldänderungen (Cordes 2005).

Es ist bisher unklar, über welche Mechanismen rTMS zu anhaltenden therapeutischen Effekten führt (Hoogendam 2010). Es gibt indirekte Hinweise, dass rTMS neben lokalen Effekten zu einer Veränderung der synaptischen Plastizität führt. So überdauern nachgewiesene biologische und klinische Effekte die Periode der Stimulation, die Effekte sind von der Frequenz der Stimulation und von der vorbestehenden Hirnaktivität abhängig und Lern- und Gedächtnisprozesse interagieren mit rTMS-Applikationen (Hoogendam 2010). Offenbar erhöht rTMS im Tierexperiment die Expression von Genen, die die synaptische Plastizität beeinflussen (Adyn-Abidin 2008).

Auf der Grundlage umfangreicher klinischer Erfahrungen kann festgestellt werden, dass die rTMS ein relativ sicheres und gut verträgliches Behandlungsverfahren mit geringen Nebenwirkungen wie vorübergehendem Kopfschmerz ist, wenn die Behandlung im Rahmen definierter Sicherheitsrichtlinien stattfindet (Wassermann 1998, Rachid 2006, Cordes 2005).

Eine Reihe von Studienergebnissen legt nahe, dass die rTMS auch in tieferen Hirnregionen eine Modulation dopaminerger mesolimbischer und mesokortikaler Projektionen über präkortikale Areale bewirken kann (Mobascher 2009). In Mikrodialyse-Untersuchungen an Rattenhirnen wurde eine dopaminerge Freisetzung im Hippocampus, im Nucleus accumbens und im dorsalen Striatum nach hochfrequenter rTMS des frontalen Kortex nachgewiesen (Keck 2000, 2002, Kanno 2004). Auch die Stimulation am frontalen und kaudalen Kortex führte im Tierversuch zu signifikanten Erhöhungen der Dopamin- und Glutamatkonzentration im Nucleus accumbens (Zangen 2002, Mobascher 2009).

Der Effekt einer links-dorsolateral präfrontalen 10Hz-rTMS-Stimulation auf die Dopaminfreisetzung im Striatum von gesunden Menschen wurde mittels ^{11}C -Racloprid-PET gegenüber einer links-okzipitalen Stimulation untersucht (Strafella 2001). Es wurde ein signifikanter Effekt der rTMS auf die Dopaminkonzentration des linken Nucleus caudatus nachgewiesen (Strafella 2001). In weiteren Untersuchungen führt eine links-präfrontale 10Hz-rTMS-Stimulation zu einer signifikanten Steigerung des Dopamins im linken Putamen (Strafella 2003) sowie im ipsilateralen anterioren Cingulum und orbitofrontalen Cortex (Cho 2009). Bei einer Anwendung präfrontal rechtsseitig konnten diese Effekte nicht nachgewiesen werden (Cho 2009). Auch in zwei IBZM-SPECT Untersuchungen wurde eine gesteigerte Dopaminausschüttung im Striatum unter rTMS nachgewiesen (Pogarell 2006, 2007).

rTMS aktiviert mesofrontale Bahnen und dies könnte die hypodopaminerge Dysregulation im Präfrontalkortex bei Negativsymptomatik günstig beeinflussen (Mobascher 2009). Allerdings kann auch eine rTMS Behandlung zu einer Exazerbation psychotischer Symptome führen. Dies wurde unter hochfrequenter präfrontaler rTMS bei Depressiven beobachtet (Zwanzger 2002). Schließlich könnte eine gesteigerte Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens über eine Stimulation des Belohnungssystems eine affektive Aufhellung induzieren (Mobascher 2009).

Die meisten klinischen Studien über hochfrequente, links-dorsolaterale präfrontale Stimulationen zeigen in der Indikation der Depression antidepressive Effekte (Cordes 2005). Eine aktuelle Metaanalyse doppelblinder Plazebo-kontrollierter Studien zeigt eine robuste Effektstärke bezüglich der Überlegenheit der aktiven Bedingung (Schutter 2009, Dlabac-de Lange 2010). In einer Metaanalyse von 34 kontrollierten Studien zur Wirksamkeit der hochfrequenten rTMS bei Depression zeigt sich eine große Effektstärke ($d=0.55$). Die Elektrokrampftherapie ist jedoch in ihrer klinischen Wirksamkeit der rTMS überlegen ($d=-0.47$) (Slotema 2010).

Da klinische und pathophysiologische Gemeinsamkeiten von Depression und schizophrener Negativsymptomatik bestehen, war die Untersuchung der Wirksamkeit ähnlicher rTMS-Stimulationsprotokolle in beiden Indikationen naheliegend (Mobascher 2009). Die bei Depression nachgewiesene verminderte frontale Aktivität wurde auch bei der Schizophrenie beschrieben (Wolkin 1992, Andreasen 1997). Es zeigen sich positive Zusammenhänge zwischen der frontalen Hypoaktivität und auch einem frontalen Volumenverlust und der Ausprägung von Negativsymptomatik und kognitiver Defizite (Johnstone 1976, d'Amato 1992, Wolkin 1992). Es wurden auch eine regionale Hyperfrontalität nachgewiesen als Hinweis, dass bei einem schizophrenen Patienten nicht alle frontalen Hirnregionen betroffen sind und relativ intakte Regionen „kompensatorisch“ überaktiviert werden (Callicot 2003, Mobascher 2009).

Aufgrund der oben beschriebenen frontalen Dysfunktion werden ähnliche rTMS-Protokolle wie in der Depressionsbehandlung (hochfrequente Stimulation des linken DLPFC) auch in der Therapie der schizophrenen Negativsymptomatik evaluiert (Cordes 2006a, Cordes 2009, Freitas 2009, Cordes 2010, Pub.3, Cordes 2010, Pub.4, Blumberger 2010, Dlabac-de Lange 2010).

Aufgrund der häufigen Assoziation zwischen schizophrener Negativsymptomatik und kognitiven Beeinträchtigungen, insbesondere der exekutiven Handlungskontrolle, wurden in rTMS-Studien häufig kognitive Parameter erhoben. Studien zur ebenfalls bei Schizophrenie durchgeführten, hochfrequenten und präfrontal applizierten rTMS mit niedriger Fallzahl zeigten übereinstimmend keine signifikanten Änderungen neuropsychologischer Parameter (Rollnik 2000, Holi 2004, Sachdev 2005, Novak 2006, Schneider 2008). Demgegenüber zeigte Mogg einen signifikanten Effekt einer 10-Hz-rTMS auf die exekutiven Funktionen bei schizophrenen Patienten (N = 17) (Mogg 2007). In hochfrequenten rTMS-Studien mit depressiven Patienten zeigte sich überwiegend eine Stabilität kognitiver Funktionen (Padberg 2007).

In der Behandlung von schizophrener Negativsymptomatik mit ebenfalls hochfrequenter links-dorsolateraler präfrontaler Stimulation gibt es bisher unterschiedliche Befunde (Cordes 2006, Freitas 2009, Blumberger 2010, Dlabac-de Lange 2010).

Freitas hat die Daten von acht kontrollierten Studien gepoolt und im Prä-post-Vergleich eine signifikante Reduktion von Negativsymptomatik gefunden. Während eine Reihe offener (Feinsod 1998, Jandl 2005, Sachdev 2005) und kontrollierter Studien (Hajak 2004, Jin 2006, Pikryl 2007, Goyal 2007, Rollnik 2000) über einen günstigen klinischen

Effekt berichten, zeigen andere Studien negative Behandlungsergebnisse (Holi 2004, Novak 2006, Mogg 2007).

Sechs Studien verwendeten eine 10Hz- oder alpha-(8-13Hz)EEG-angepasste rTMS-Stimulation über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex. Vier dieser Studien berichten über eine Besserung der Negativsymptomatik (Hajak 2004, Jin 2006, Prikryl 2007, Goyal 2007), zwei Gruppen allerdings konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen (Holi 2004, Mogg 2007). Andere Studien, in denen höhere oder niedrigere Stimulationsfrequenzen appliziert wurden (entweder 1 Hz über dem rechten präfrontalen Kortex (Klein 1999) oder 20 Hz über dem linken präfrontalen Kortex (Nahas 2000, Novak 2006) konnten keine klinische Besserung erreichen. In zwei dieser Studien wurde nur eine sehr niedrige Anzahl von Gesamtstimuli (< 1600) appliziert (Klein 1999, Nahas 2000). Andererseits berichtet Rollnik über eine signifikante Besserung bei akut psychotischen Patienten nach 8.000 Stimuli mit 20-Hz-rTMS über dem linken präfrontalen Kortex (Rollnik 2000). In einer aktuellen Metaanalyse von 9 randomisierten Studien (N=213) zeigte sich eine geringe bis mittlere Effektstärke ($d=0.43$) von hochfrequenter links präfrontaler rTMS auf die Negativsymptomatik (Dlabac-de Lange 2010). Bei Studien mit 10-Hz-rTMS Behandlung wurde eine höhere Effektstärke ($d=0.63$) erreicht. Auch wurden größere Effektstärken bei einer Stabilität der Begleitmedikation während der Behandlung erreicht ($d=0.58$) (Dlabac-de Lange 2010). Die Erhebung der Negativsymptomatik mittels der „Scale for the Assessment of Negative Symptoms“ (SANS) führte in diesen Studien ebenfalls zu höheren Effektstärken ($d=0.73$) (Dlabac-de Lange 2010).

2.1.2 Fragestellung

Die Grundannahme war, dass rTMS ein wirksames Verfahren schizophrener Residualsymptomatik ist. Wir haben folgende Fragestellungen geprüft:

- Führt hochfrequente 10Hz-rTMS zu einer klinisch relevanten globalen Verbesserung gemessen im CGI-S (Clinical Global Impression Scale) bei Patienten mit chronischer Schizophrenie unter stabiler Antipsychotika-Behandlung?
- Führt hochfrequente 10Hz-rTMS zu einer klinisch relevanten globalen Verbesserung des Funktionsniveaus gemessen mit der GAF Skala (Global Assessment of Functioning Scale) und in der Psychopathologie mit der PANSS Skala (Positive and Negative Symptom Scale) bei Patienten mit chronischer Schizophrenie unter stabiler Antipsychotika-Behandlung?

Eine weitere Grundannahme war, dass hochfrequente präfrontale rTMS bei Schizophrenie keine kognitiven Defizite induziert. Darüberhinaus nahmen wir an, dass das kognitive Ausgangsniveau einen Einfluss auf die therapeutische Wirksamkeit der rTMS hat. Hieraus abgeleitet haben wir folgende Fragestellung geprüft:

- Induziert hochfrequente präfrontale rTMS keine Defizite bei schizophrenen Patienten gemessen mit einer neurokognitiven Testbatterie?
- Ist eine psychopathologische und globale Besserung bei Behandlung mit rTMS von dem kognitiven Ausgangsniveau vor Behandlung abhängig?
- Ist die kognitive Änderung unter rTMS Behandlung von dem globalen Ausgangsniveau und dem der Psychopathologie abhängig?

2.1.3 Methode

Die hochfrequente, präfrontale rTMS wurde in einer randomisierten, Rater- und Patienten-verblindeten und mit einer Scheinbehandlung kontrollierten klinischen Studie untersucht (Cordes 2010, Mittrach 2010 (Pub. 1 + 2)). Wir haben bei hospitalisierten Patienten (n = 35) mit chronisch verlaufender Schizophrenie den therapeutischen Effekt einer 10-Hz-Stimulation untersucht. Es wurden nur hospitalisierte Patienten mit mindestens drei vorausgegangenen Krankheitsepisoden eingeschlossen. Die akute Behandlungsphase der Positivsymptomatik im Rahmen der aktuellen Hospitalisierung und Einstellung auf Antipsychotika mußte abgeschlossen sein und die Patienten mußten daher bei Einschluss seit mindestens zwei Wochen auf eine stabile antipsychotische Medikation eingestellt sein. Es wurde daher davon ausgegangen, dass es sich bei der noch bestehenden psychopathologischen Symptomatik überwiegend um eine chronifizierte und eine nicht auf die akute Antipsychotika-Therapie ansprechende bzw. therapieresistente Residual- und Negativsymptomatik handelte. Unter den gegebenen Voraussetzungen wurden die Patienten randomisiert der aktiven Gruppe und der Plazebo-Gruppe zugeordnet (Cordes 2010 (Pub. 1)). Die aktive Gruppe erhielt 10 rTMS-Behandlungen (10 Hz, 110% der Motorschwelle, 10.000 Stimuli gesamt) über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex. Bei der Plazebo-Gruppe wurde die Behandlung mit einer Plazebo-spule durchgeführt. Als primärer Zielparameter der klinischen Besserung wurde die Prä-Post-Differenz in der „Clinical Global Impression Scale“ (CGI-S) untersucht. Als sekundäre Zielparameter wurden die therapeutischen Effekte auf das allgemeine Funktionsniveau mittels der „Global Assessment of Functioning Scale“ (GAF) und auf die Psychopathologie mittels

der "Positive and Negative Symptome Scale" (PANSS) gemessen. Die Skalen CGI und GAF wurden verwendet, um sicherzustellen, dass klinisch relevante Effekte gemessen werden (Cordes 2010 (Pub. 1)).

Basierend auf den berichteten Effekten der rTMS auf die schizophrene Negativsymptomatik haben wir explorativ die Effekte bei einer Untergruppe von 26 Probanden, die in der PANSS-Negativ-Unterskala einen Gesamtpunktwert von mindestens 18 Punkten aufwiesen, untersucht. Die Probanden waren mit je 13 gleichverteilt auf die Kontroll- und Behandlungsbedingung (Cordes 2010 (Pub. 1)).

Es wurden die intra-individuellen Prä-post-Behandlungsunterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den Gruppen verglichen (Mittrach 2010 (Pub. 2)). Bei 32 von 35 eingeschlossenen Patienten wurde eine kognitive Testbatterie vor und nach Behandlungsserie durchgeführt. Diese neuropsychologische Testung bestand aus drei Skalen des Wisconsin-Card-Sorting-Testes (WCST) zur Erhebung exekutiver Funktionen einschließlich Perseveration und Arbeitsgedächtnis, dem Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung (KAI) zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus, dem D2-Test zur Überprüfung der Aufmerksamkeitsleistung und dem Trail-Making-Test (TMT A and B) zur Messung der visiomotorischen Integration. Sämtliche Ratings wurden prä und post jeweils durch einen dritten, neutralen Untersucher durchgeführt, der blind bezüglich des gewählten rTMS Paradigmas war (Mittrach 2010 (Pub. 2)). Es wurden zusätzlich die Korrelationen zwischen den Änderungen der Psychopathologie und den klinischen Funktionsniveaus und der kognitiven Ausgangslage sowie zwischen der Ausgangslage der Psychopathologie und des klinischen Funktionsniveaus und den Änderungen der Kognition berechnet.

2.1.4 Ergebnisse der Untersuchungen

2.1.4.1 Klinische Effekte der rTMS bei Schizophrenie (Pub. 1)

Als primärer Zielparame-ter der klinischen Besserung wurde die Prä-post-Differenz in der CGI-S untersucht. Als sekundäre Zielparame-ter wurden die therapeutischen Effekte auf das allgemeine Funktionsniveau mittels der GAF und auf die Psychopathologie mittels der PANSS gemessen. Ein Vergleich der Prä-post-Differenzen (CGI-S, GAF, PANSS) zwischen den Gruppen ergab keine signifikanten Gruppeneffekte und auch keine Interaktion zwischen Zeit und Gruppe.

Basierend auf den berichteten Effekten der rTMS auf die schizophrene Negativsymptomatik haben wir explorativ die Effekte bei einer Untergruppe von 26 Probanden, die in der PANSS-Negativunterskala einen Gesamtpunktwert von

mindestens 18 Punkten aufwiesen, untersucht. In dieser Subgruppe konnte ein signifikanter Zeit- und Gruppeneffekt auf die globale Funktionsfähigkeit (GAF) mit einer mittleren Effektstärke nachgewiesen werden ($p=.048$). Weiterhin zeigten sich in dieser Subgruppe signifikant höhere Prä-post-Differenzen in der aktiven Behandlungsgruppe gegenüber der Scheinbehandlung in der CGI-S Skala ($p=.049$) und dem PANSS-Negativ-Score ($p=.022$).

2.1.4.2 Kognitive Effekte der rTMS bei Schizophrenie (Pub. 2)

Bei 32 von 35 eingeschlossenen Patienten wurde eine kognitive Testbatterie vor und nach Behandlungsserie durchgeführt. Diese neuropsychologische Testung bestand aus drei Skalen des WCST zur Erhebung exekutiver Funktionen einschließlich Perseveration und Arbeitsgedächtnis, dem KAI zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus, dem D2-Test zur Überprüfung der Aufmerksamkeitsleistung und dem TMT A und B zur Messung der visiomotorischen Integration. Es wurden die intra-individuellen Prä-Post-Behandlungsunterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den Gruppen verglichen. Es wurden keine signifikanten Prä-Post-Gruppenunterschiede der erhobenen kognitiven Parameter unter der Behandlung mit rTMS beobachtet.

Wir haben zusätzlich explorativ untersucht, ob die psychopathologische und klinische Besserung durch das kognitive Niveau vor Behandlung prädiziert werden kann und ob die kognitive Besserung durch das psychopathologische und klinische Ausgangsniveau prädiziert wird. Entsprechend wurden Rangkorrelationen zwischen den Prä-Post-Änderungen der Psychopathologie, des allgemeinen Funktionsniveaus (PANSS, GAF, CGI) und dem exekutiven Ausgangsfunktionsniveau (WCST) sowie Rangkorrelationen zwischen den Prä-Post-Änderungen der exekutiven Funktionen (WCST) und dem klinisch psychopathologischen Ausgangsniveau getrennt für beide Gruppen vorgenommen und mittels multiplen Testens korrigiert.

Es zeigte sich, dass Patienten mit ausgeprägteren Defiziten exekutiver Funktionen im WCST (Subskala Perseverative Antworten) vor Behandlung bessere Behandlungsergebnisse hinsichtlich der Psychopathologie und der globalen Funktionsfähigkeit (PANSS, GAF, CGI) unter der aktiven Bedingung aufwiesen, während unter der Plazebobedingung günstigere Effekte bei Patienten mit einem höheren kognitiven Ausgangsniveau im WCST (Subskala Perseverative Antworten) beobachtet wurden.

2.1.5 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu den klinischen Effekten zeigen, dass in einer Gruppe mit hospitalisierten, chronisch kranken schizophrenen und medizierten Patienten keine wirksamen Effektunterschiede auf die Psychopathologie und die allgemeine Funktionsfähigkeit nachweisbar waren (Cordes 2010 (Pub. 1)). Möglicherweise wurde durch einen unspezifischen Plazeboeffekt die therapeutische Wirksamkeit bei kleiner Gruppengröße maskiert (Holi 2004, Mogg 2007). Bei Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik hingegen zeigte die Subgruppenanalyse einen therapeutischen Effekt dieser Behandlungsoption. Möglicherweise spielt der Plazeboeffekt bei ansteigender Schwere der Zielsymptomatik eine geringere Rolle, und die spezifischen Effekte werden deutlicher. Während bisher therapeutische Effekte auf der PANSS-Skala nachgewiesen wurden (Feinsod 1998, Jandl 2005), konnten wir erstmalig eine Wirksamkeit mit mittlerer Effektstärke auf das soziale Funktionsniveau in einer Subgruppe mit chronisch verlaufender Schizophrenie und schwergradiger Negativsymptomatik zeigen (Cordes 2010 (Pub. 1)). Insofern konnte zumindest für eine Subgruppe mit ausgeprägter Negativsymptomatik das Ziel einer klinisch relevanten Verbesserung der Negativsymptomatik sowie des globalen und sozialen Funktionsniveaus erreicht werden (Cordes 2010 (Pub. 1)).

Die generelle Besserung der Psychopathologie in den PANSS-Positiv- und -Gesamtskalen in beiden Gruppen ist vermutlich ein multifaktorieller Effekt der Krankenhausumgebung einschließlich antipsychotischer Medikation (Cordes 2010 (Pub. 1)). Methodische Einschränkungen lagen in der fehlenden Induktion eines magnetischen Feldes durch die Plazebospule und der dadurch fehlenden, für den Patienten spürbaren oberflächlichen Effekte (Cordes 2010 (Pub. 1)). Andererseits garantiert eine Plazebospule eine ausbleibende kortikale Stimulation gegenüber der in anderen Studien verwendeten Kontrollbedingung mit einer um 45° abgewinkelten Spule (Lisanby 2001). Es werden weitere Studien zur Beurteilung des Langzeiteffektes benötigt.

Zum Zeitpunkt der Planung der Studie zeigten drei von vier 10-Hz-Studien einen signifikanten Effekt auf die Negativsymptomatik. Andere Studien mit 1Hz, 3 Hz oder 20Hz zeigten nicht diesen Effekt (Cordes 2006a). Auch neurobiologische Effekte auf das dopaminerge System bei links-präfrontal, dorsolateral applizierten 10-Hz-rTMS-Behandlungen stützen die Dosiswahl (Straffella 2001).

Allerdings wäre eine mehrarmige Dosisfindungsstudie wichtig, da noch nicht hinreichend belegt ist, dass die hier favorisierten Stimulationsbedingungen tatsächlich

die besten Effekte erzielen. Dies würde jedoch eine sehr aufwendige Studie mit hohen Fallzahlen bedeuten. Ursache für die bisher unterschiedlichen Ergebnisse mit nur moderater Effektstärke ist möglicherweise die unterschiedliche Ausprägung des Schweregrades der Psychopathologie, die die Behandlungsresponse beeinflusst (Cordes 2006a). In den Studien zeigt sich bisher überwiegend ein Dosiseffekt; eine niedrige Anzahl von Gesamtstimuli führt meist zu einer fehlenden Response (Holi 2004, Jandl 2005), während höhere Stimuli mit einem besseren Ansprechen verbunden sind (Sachdev 2005, Prykyl 2007).

In den meisten Studien fehlen kognitive und funktionelle Zielparameter (Mittrach 2010 (Pub. 2)). Die vorgestellte Studie und die in der Literatur beschriebenen Studien sind nur an kleinen Fallzahlen und meist monozentrisch durchgeführt worden. Die Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der Negativsymptomatik sind unterschiedlich. Aktuelle Metaanalysen kontrollierter Studien legen bei einer dorsolateral-präfrontalen 10-Hz-rTMS-Applikation einen therapeutischen Effekt nahe (Dlabac-de Lange 2010). Es fehlt in fast allen bisher veröffentlichten Studien eine Untersuchung der Langzeiteffekte. Die zur Depression durchgeführten Behandlungsstudien belegen, dass die Dauer der Behandlung einen wesentlichen Faktor für die therapeutische Wirksamkeit darstellt. Daher führen wir derzeit ein multizentrisches, DFG-gefördertes Projekt mit dem Ziel durch, die Wirksamkeit der dorsolateral-präfrontalen 10-Hz-rTMS in einer größeren Patientengruppe mit ausgeprägter Negativsymptomatik über 15 Behandlungen (30.000 Gesamtstimuli) bei 110% der Motorschwelle zu evaluieren (Cordes 2009). Es soll in dieser geplanten Studie die Langzeitwirkung in einer Nachuntersuchung nach 12 Wochen überprüft werden (Cordes 2009).

Bei der Auswertung kognitiver Begleiteffekte der vorliegenden rTMS-Studie zeigte sich eine Stabilität der kognitiven Parameter als Hinweis auf eine gute Verträglichkeit der rTMS in der Behandlung der Schizophrenie (Mittrach 2010 (Pub. 2)).

Das Ergebnis einer fehlenden kognitiven Verschlechterung stimmt mit dem Ergebnis anderer Studien überein, in denen ebenfalls niedrigdosierte Stimulationen in 10 bis 20 Sitzungen angewendet wurden – dabei handelte es sich um 10- bis 20-Hz-rTMS über dem dorso-lateralen präfrontalen Kortex mit einer Motorschwelle von 80-110% (Rollnik 2000, Holi 2004, Sachdev 2005, Novak 2006, Schneider 2008).

In zwei weiteren Studien besserten sich hingegen neuropsychologische Parameter (Cohen 1999, Mogg 2007). Zukünftige Studien sollten validierte Skalen mit spezifischen kognitiven Messparametern berücksichtigen, um zu klären, ob ein

therapeutischer Effekt auf kognitive Funktionen und insbesondere auf die exekutive Leistungsfähigkeit erreichbar ist.

In der vorliegenden Untersuchung weisen die explorativen Korrelationsanalysen darauf hin, dass Beeinträchtigungen der kognitiven exekutiven Leistungsfähigkeit eine höhere therapeutische Wirkung der rTMS auf die Psychopathologie und globale Funktionsfähigkeit prädictieren (Mittrach 2010 (Pub. 2)). Hingegen wurden in einer Übersicht von 17 Studien (n = 300) im Unterschied zu unseren Ergebnissen kognitive Störungen frontaler Leistungen als ein negativer Prädiktor therapeutischer Effekte auf die Negativsymptomatik identifiziert (Eschweiler 2001).

In der Literatur werden weitere Prädiktoren diskutiert. So werden von Eschweiler et al. in der genannten Übersicht als positive Prädiktoren jüngeres Alter und somatische Zeichen der Angst sowie zusätzlich als negative Prädiktoren Therapieresistenz auf Elektrokrampftherapie und frontale Hirnatrophie genannt (Eschweiler 2001). In den gepoolten Daten von sechs rTMS-Studien (n = 195) zur Behandlung der Depression konnte nachgewiesen werden, dass höheres Alter und eine vorbekannte, allerdings unterschiedlich definierte Therapieresistenz ungünstige Prädiktoren für ein therapeutisches Ansprechen auf eine rTMS-Behandlung darstellen (Fregni 2005). Weitere Untersuchungen sollten diesen Aspekt klären.

In einer kontrollierten rTMS-Studie mit dem Ergebnis einer fehlenden Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik zeigte sich, dass die aktiv behandelte Gruppe signifikant älter war und längere Krankheitsepisoden aufwies als die Placebo-Gruppe (Mogg 2007, Mittrach 2010 (Pub. 2)). Dieses Ergebnis stützt die Annahme eines negativen Einflusses eines höheren Alters auf die therapeutische Wirksamkeit. In den meisten Studien blieb die Variable "Therapieresistenz" auf eine antipsychotische Behandlung als möglicher negativer Prädiktor eines Behandlungserfolgs mit rTMS unberücksichtigt (Stanford 2008). In zukünftigen Studien sollte der Einfluss von demographischen, klinischen und neuropsychologischen Variablen auf den Behandlungserfolg einer rTMS-Behandlung der schizophrenen Negativsymptomatik berücksichtigt werden (Mittrach 2010 (Pub. 2)).

Die nach wie vor unklare Datenlage macht weitere Untersuchungen der Effektivität von rTMS bei schizophrenen Patienten erforderlich. Eine systematische Variation und Untersuchung von Frequenz, Lokalisation, Dauer und Intensität ist notwendig, um validere Aussagen über die Wirkfaktoren der rTMS machen zu können. Die Untersuchung weist daraufhin, dass rTMS bei Patienten mit chronisch verlaufender Schizophrenie und ausgeprägter Negativsymptomatik unter stabiler Antipsychotika-

Einstellung therapeutisch wirksam sein kann und daher diese Therapiemöglichkeit für das Management von Therapieresistenz eine Option darstellen könnte.

2.2 Allergisches Arzneimittelexanthem: Vigilanzsystem (Pub. 3)

2.2.1 Einleitung

Die Weltgesundheitsbehörde (WHO) definiert unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als die unbeabsichtigte und schädliche Reaktion auf ein Arzneimittel, das in therapeutischer Dosierung zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie einer Erkrankung oder zur Modifikation von physiologischen Funktionen eingesetzt wird. Diese Definition ist unabhängig von den Mechanismen der unerwünschten Arzneimittelwirkung und umfasst sowohl allergische Reaktionen und Idiosynkrasien als auch die Fülle der pharmakologischen und toxikologischen Reaktionen sowie Interaktionen (Krebs 2000). Die Inzidenz von Nebenwirkungen hängt von dem verwendeten Erfassungssystem ab. In der Regel liegen die Befunde von nur 1.000-3.000 Patienten dem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels zu Grunde. So können seltene Nebenwirkungen der Beobachtung entgehen (Fritze 1993). Die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen wird in der Literatur mit 1,5-35% aller Patienten angegeben (Classen 1991, Bates 1995, Levy 1999, Brennan 2004). Etwa 2 bis 8,4% aller Krankenhausaufnahmen erfolgen auf Grund einer UAW (Dartnell 1996, Levy 1980, Azaz-Livshits 1998). Wegen der Heterogenität der Gruppen, Dosierungen, Plasmaspiegel und Erfassungsmethoden lassen sich die Inzidenzen nicht verallgemeinern. Spontanerfassungssysteme sind für die Registrierung seltener unerwünschter Nebenwirkungen in der Nachzulassungsperiode eingeführt worden (Fritze 1993). Nicht selten werden verzögert Nebenwirkungen erkannt. Die hypertensive Krise bei irreversiblen MAO-Hemmern wurde erst 51 Jahre nach der Einführung erkannt (Fritze 1993). Missbildungen unter dem Schlafmittel Thalidomid wurden 1961 erkannt. In Finnland und in der Schweiz wurden gehäuft Agranulozytosen bei Clozapin-Therapie beobachtet und daraufhin das atypische Antipsychotikum Clozapin in den 70er Jahre zunächst vom Markt genommen (Schmidt 2002). Die Spontanerfassungen sind nicht geeignet ursächliche Zusammenhänge und Inzidenzen aufzuklären - diese obliegt der systematischen Erfassung (Fritze 1993). Für eine fundiert rationale, nebenwirkungsarme und effektive Pharmakotherapie ist die detaillierte Kenntnis über die Risiken der Behandlung erforderlich. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und -interaktionen werden häufig aufgrund seltener oder verzögert auftretender Nebenwirkungen und der Designs von Zulassungsstudien, die die Besonderheiten einer in der Psychiatrie praktizierten Polypharmazie nicht abbilden, nicht erfasst (Fritze

1993). Systematische Erfassungen von Nebenwirkungen und die Analyse von möglichen Vulnerabilitätsfaktoren sind rar.

Daher wurden Vigilanzsysteme in psychiatrischen Kliniken aufgebaut, um Nebenwirkungen auch in Bezug zur Anwendungshäufigkeit systematisch untersuchen zu können (Engel 2004, Schmidt 2002).

Psychische Kranke unterliegen einem hohen Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen. Hierzu tragen folgende Faktoren bei: die internistische Unterversorgung bei geringer Compliance, eine erhöhte somatische Komorbidität verbunden mit einer erhöhten Mortalität, die Notwendigkeit von Langzeitbehandlungen und die ansteigende Häufigkeit einer Behandlung mit Medikamentenkombinationen.

Regionale Arbeitsgruppen wurden mit dem Ziel, unerwünschte klinisch bedeutsame und neuartige Arzneimittelwirkungen zu erfassen, unter der Leitung der Psychiatrischen Klinik der LMU München aufgebaut und seit 2011 durch die Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover geleitet. Das internationale, gemeinnützige Projekt "Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP e.V.)" umfasst etwa 70 Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz (Grohmann 2004, Schmidt 2002). Es werden darin mehr als 20.000 stationäre Patienten pro Jahr überwacht. Anhand der in dieser Arbeit beschriebenen eigenen systematischen Analyse schwerwiegender kutaner Arzneimittelnebenwirkungen wird das eigentliche Ziel des AMSP-Systems deutlich (Lange-Aschenfeldt 2009 (Pub.3)). Auswertungen systematischer UAW-Erhebungen im AMSP-Projekt lassen vor dem Hintergrund der ebenfalls erhobenen Verordnungsgewohnheiten Schlüsse über Häufigkeiten schwerwiegender Nebenwirkungen zu (Lange-Aschenfeldt 2009 (Pub.3), Stübner 2010). Das Ziel der kasuistischen Erfassung von UAW dient auch der Generierung von Signalen zu bislang unbekanntem, schwerwiegenden UAW (Grohmann 2004).

Die Früherkennung von Nebenwirkungen und die rationale Basis für Therapieentscheidungen soll durch die Kenntnis von UAW-Profilen und –raten sowie durch Rückmeldung von Arzneimittelverordnungen optimiert werden (Schmidt 2002, Grohmann 2004).

Zum Verständnis der Komplexität der Arzneimitteltherapie kann die Erhebung von Prävalenz- und Inzidenzraten und eine Analyse der Zusammenhänge einschließlich

der Erfassung patientenbezogener Faktoren zur Einführung präventiver Maßnahmen (Ferner 2005, Burkhardt 2007) und der Verhütung ungünstiger Arzneimittel-bedingter Krankheitsverläufe beitragen.

Der für die Praxis relevante Nutzen des Projektes AMSP soll nun am Beispiel der Ergebnisse kutaner Arzneimittelnebenwirkungen verdeutlicht werden (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Kutane unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (KUAW) sind in der psychiatrischen Pharmakotherapie mit einer Inzidenz von 2-5% sehr häufig und führen oft zum Absetzen der Arzneimittel (Kimyai-Asadi 1999, Svensson 2001). In seltenen Fällen kann es zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, zu einer toxischen epidermalen Nekrolyse oder einem Stevens-Johnson-Syndrom kommen. Es gibt bisher hierzu keine aktuellen systematischen Studien trotz der Einführung zahlreicher neuer Arzneimittel (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Als besondere Risikofaktoren gelten neben Polypharmazie, Multimorbidität und höherem Lebensalter das weibliche Geschlecht, eine psychiatrische Vorerkrankung sowie eine bereits in der Vorgeschichte bekannte kutane Reaktion auf ein Medikament (Arif 2007). Ein wesentlicher Anteil der UAW ist potentiell vermeidbar. Unerkannte oder zu spät erkannte UAW belasten den Patienten, erhöhen stationäre Einweisungen, verlängern den Krankenhausaufenthalt und erhöhen die Morbidität und Mortalität (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)).

2.2.2 Fragestellung

Eine weitere Herausforderung war das Management von Arzneimittelnebenwirkungen. Die Aufklärung über Nebenwirkungen und die sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit einer Psychopharmakotherapie ist eine wesentliche Compliance-fördernde Maßnahme. Wir gingen von der Annahme aus, dass schwerwiegende allergische Exantheme im Rahmen des etablierten nationalen Systems der Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie häufig und zuverlässig erhoben wurden. Hieraus leiteten wir folgende Fragestellung ab:

- Treten schwerwiegende allergische Exantheme unter Psychopharmaka in einem klinisch relevanten Umfang auf?
- Sind schwerwiegende allergische Exantheme potentiell lebensbedrohlich?
- Sind die Stimmungsstabilisatoren die Medikamentengruppe mit dem höchsten Risiko für ein allergisches Exanthem?

2.2.3 Methode

In diesem Projekt bei ausschließlich stationär behandelten Patienten werden nur schwerwiegende UAW erfasst, die in Ergänzung bzw Abgrenzung zum gleichlautenden begriff in der „Good Clinical Practice“ wie folgt definiert ist: Die unerwünschten Ereignisse müssen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Behandlung durch eine erhebliche gesundheitliche Gefährdung führen und Gegenmaßnahmen erfordern oder zu einer Beeinträchtigung der Alltagsfunktion führen. Oder solche, die zur Notwendigkeit einer stationären Verlegung führen oder zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes oder den gesamter Körper oder mehr als einen Körperteil betreffen oder zu einem reduzierten körperlicher Allgemeinzustand führen (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Projektintern wurde eine nach Organsystemen geordnete Systematik von UAW erstellt (Grohmann 1999, Schmidt 2002).

Im Rahmen des AMSP-Projektes wird die Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs zwischen unerwünschtem Ereignis und Medikation nach folgenden festgelegten Kriterien von Seidl et al. (1965), Hurwitz und Wade (1969) beurteilt:

W = 1 „möglich“: Art und/oder Zeitverlauf der UAW ungewöhnlich *oder* andere Ursache für unerwünschtes Ereignis wahrscheinlicher

W = 2 „wahrscheinlich“: Art und Zeitverlauf der UAW typisch und andere Ursache für unerwünschtes Ereignis weniger wahrscheinlich

W = 3 „sicher“: Art und Zeitverlauf typisch und Zusammenhang mit angeschuldigter Medikation durch Reexposition gesichert

W = 4a „unwahrscheinlich“: ungewöhnliche UAW und alternative Ursache eher wahrscheinlich

W = 4b „nicht beurteilbar“: unzureichende Information

W = 5 Interaktion möglich: pharmakokinetische Interaktion bekannt, aber nicht durch Blutspiegel belegt

W = 6 Interaktion möglich: pharmakokinetische Interaktion durch Blutspiegeldaten dokumentiert.

Projektintern geschulte Ärzte dokumentieren die UAW`s auf einem strukturierten Fragebogen, bearbeiten diese in regionalen Fallkonferenzen und senden diese in die Projektzentrale zur Prüfung der Plausibilität (Schmidt 2002, Grohmann 2004).

Schwerpunktbewertungen unklarer Fälle erfolgen in zentralen Fallkonferenzen. Dort sind die Projekt-Ärzte, Vertreter der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und des Bundesinstituts für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) ebenso

wie die Arzneimittelsicherheitsbeauftragten von pharmazeutischen Firmen vertreten (Schmidt 2002). Durch zwei Stichtagserhebungen pro Klinik und Jahr wird die verordnete Medikation der überwachten Patienten erhoben. Zur Einschätzung der Verordnung pro Patient wird pro Jahr die Gesamtzahl der in den einzelnen Kliniken überwachten Patienten erfasst, aufgeschlüsselt nach Diagnosegruppen und mittlerer Verweildauer (Schmidt 2002, Grohmann 2004). Die durch Stichtageserhebungen dokumentierte Medikation ermöglicht wissenschaftliche Auswertungen des Verordnungsverhaltens über die Zeit und im Länder- und Klinikvergleich (Zullino 2005, Wolfspurger 2007).

Aufgrund der Zielsetzung des AMSP-Projektes sollten nur schwere, klinisch bedeutsame UAW erfasst werden. Daher wurden nur schwere kutane Nebenwirkungen nach der Definition des Projektes berücksichtigt. Als „schwer“ gelten im Sinne der Kriterien von „Good Clinical Practice“ solche UAW, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, die zu bleibenden Schäden führen, die die stationäre Behandlung verlängern oder zu angeborenen Missbildungen oder Tumoren führen (CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products 1990). Zusätzlich wurden in der vorliegenden Untersuchung die kutanen UAW als schwergradig kategorisiert, wenn der gesamte Körper oder mehr als ein Körperteil betroffen war oder wenn Fieber oder Krankheitsgefühl auftrat oder eine systemische Behandlung erfolgen musste (Grohmann 2004). Die hier berichteten Daten zu kutanen Arzneimittelnebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf Zusammenhänge, die mit den W-Graden 2 (wahrscheinlich) und 3 (sicher) klassifiziert wurden (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)).

Es sollen die psychotropen Medikamente mit hohem Risiko für kutane Nebenwirkungen identifiziert werden. Weiterhin sollen mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und psychiatrische Diagnose auf die Häufigkeit kutaner Nebenwirkungen überprüft werden.

Es wurden daher Daten von 208.401 psychiatrischen hospitalisierten Patienten ausgewertet, die im Rahmen des multizentrischen internationalen Projektes AMSP während der Jahre 1993-2005 überwacht wurden (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Das Projekt erfasst unerwünschte Nebenwirkungen mit klinischer Relevanz aller auf dem Markt befindlichen psychotropen Medikamente.

2.2.4 Ergebnisse: Allergische Exantheme (Pub. 3)

Die erfolgten Auswertungen beziehen sich auf erhobene Daten von 208.401 psychiatrischen hospitalisierten Patienten, die im Rahmen des multizentrischen internationalen Projektes AMSP während der Jahre 1993-2005 überwacht wurden. Dieses Projekt erfasst unerwünschte Nebenwirkungen mit klinischer Relevanz aller auf dem Markt befindlichen psychotropen Medikamente. Es wurden 214 Fälle mit klinisch relevanten KUAW mit einem möglichen oder sicheren Zusammenhang mit einem psychotropen Medikament identifiziert (0.1%) - von diesen waren 3.3% potentiell lebensbedrohlich.

Es wurden überwiegend Exantheme mit Beteiligung des Körperstammes beobachtet. Von 114 Fällen, die dermatologisch untersucht wurden, waren 81.5% makulopapuläre, 10.5% urtikarielle und 7.9% vesikuläre Exantheme. Die mittlere Latenzzeit für diese Subtypen betrug acht, sechs und vier Tage. Die häufigsten Symptome waren Juckreiz (46.8%), Ödeme (14.1%), Hämorrhagie (3.8%), und exsudative Läsionen (1.3%). In 93.7% wurde die Medikation abgesetzt. In 5% der Fälle war eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Es wurde kein Todesfall berichtet.

Eine signifikant höhere Inzidenz von kutanen unerwünschten Nebenwirkungen wurde bei Frauen gegenüber Männern bei Stimmung-stabilisierenden Medikamenten beobachtet. Es wurde kein Einfluss eines höheren Alters (≥ 65 Jahre) auf die Inzidenz beobachtet. Die höchsten Inzidenzraten wurden bei Patienten mit Substanzmissbrauch, Manie und Depression beobachtet. Gleichzeitig hatten die bei affektiven Erkrankungen häufig verordneten Stimmung-stabilisierenden Medikamente, insbesondere Lamotrigen und Carbamazepin, die höchste und statistisch signifikant erhöhte gepoolte Inzidenzrate für KUAW (0.23%). Lithium hatte hingegen kein erhöhtes Risiko. Die Inzidenz bei der Gruppe der Antidepressiva unterschied sich nicht von der mittleren KUAW-Rate der überwachten Medikamente.

KUAW werden bei modernen Antidepressiva (selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer, dual wirkende neuere Antidepressiva) signifikant weniger häufig beobachtet (0.045 %) als bei den klassischen tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (0.073 %) (OR = 1.6). Konventionelle und atypische Neuroleptika weisen die niedrigste Rate von dermatologischen Nebenwirkungen auf. Unter Benzodiazepinen wurden keine kutanen Ereignisse (KUAW) berichtet. Die höchste Inzidenz trat im Winter auf (35.9 %), die niedrigste im Sommer (17.7 %), was gegen einen wesentlichen Einfluss photosensitiver Reaktionen spricht.

2.2.5 Diskussion

Die vorliegende Datenauswertung von gemeldeten Nebenwirkungen im Rahmen eines Vigilanzsystems hat den methodischen Vorteil einer systematischen Untersuchung einer großen Population (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Dermatologische Nebenwirkungen von Psychopharmaka wurden bisher nur in Fallberichten veröffentlicht (Swanbeck 1992, Bigby 2001). Systematische Untersuchungen zu kutanen Nebenwirkungen von allgemeinen, nicht für die Psychopharmaka spezifischen Arzneimittelsicherheitssystemen liegen schon länger als 30 Jahre zurück (Arndt 1976, Bigby 1986, Hunziker 1997, Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)).

Epidemiologische Daten allgemeiner Pharmakotherapie legen nahe, dass klinisch relevante kutane Nebenwirkungen nur durch eine beschränkte Anzahl von Medikamenten ausgelöst werden (Stern 1995). Auch in unserer Studie zeigt sich, dass von 172 Medikamenten nur 49 als mögliche Induktoren identifiziert wurden, von denen nur sieben eine erhöhte Inzidenz gegenüber dem Durchschnitt aufwiesen (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Auch steht unser Resultat, dass Frauen signifikant häufiger kutane Nebenwirkungen entwickeln, in Übereinstimmung mit Erfahrungen aus der allgemeinen Pharmakologie (Arndt 1976, Bigby 1986).

Die Häufung von Exanthenen bei Frauen und die beobachtete, erhöhte Prävalenz von Depressionen bei Frauen, mag mit einer erhöhten Vulnerabilität oder aber mit hormonellen, geschlechtsspezifischen Wirkungen in Verbindung stehen, die durch Psychopharmaka induziert werden (Herzog 2005, Bell 2006, Alvestad 2007, Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Die Möglichkeit einer geschlechtsspezifischen hormonellen Reaktivität auf Psychopharmaka hatten wir im Rahmen der Untersuchungen zur Prolaktinsekretion auf Clomipramin gezeigt (Cordes 2009 (Pub. 6)).

Das gehäufte Auftreten bei Suchterkrankungen und Manie mag sich mit der gehäuften Applikation von Stimmungs-stabilisierenden Medikamenten bei diesen Indikationen erklären (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)).

Studien der allgemeinen Pharmakologie identifizieren neben dem weiblichen Geschlecht eine psychiatrische Erkrankung in der Vorgeschichte als Risikofaktoren für kutane Nebenwirkungen (Arif 2007). Der hohe Anteil der makulopapulösen Exantheme und die Latenzzeiten entsprechen den Beschreibungen in der Literatur (Kimyai-Asadi 1999, Svensson 2001, Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Die gefundene allgemeine Inzidenzrate von 0.1% ist wahrscheinlich tatsächlich höher, da nur klinisch relevante,

schwerwiegende kutane Nebenwirkungen mit wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang erfasst wurden (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung weisen auf praxisrelevante Unterschiede der Häufigkeit kutaner Nebenwirkungen bei den Medikamentengruppen hin. Die Stimmungs-stabilisierenden Medikamente hatten die höchsten Raten (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Hierbei waren mit einer signifikant erhöhten Inzidenz Lamotrigin und Carbamazepin die beiden kritischen Präparate hinsichtlich des Risikos kutaner Nebenwirkungen (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). In einem randomisierten multizentrischen Projekt zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lamotrigin und Carbamazepin bei der Behandlung von Epilepsie zeigte sich, dass Hautausschläge die häufigsten Gründe für Studienabbrüche waren. Beide Substanzen weisen polyaromatische Verbindungen mit Ammoniumresten auf. Demgegenüber haben Sulfonamide und Penizilline keinerlei chemischen Gemeinsamkeiten, induzieren aber ebenfalls häufiger kutane Nebenwirkungen (van der Linden 1998, Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)).

Aufgrund möglicher, schwerwiegender Komplikationen sollten Ärzte kutane Arzneimittelwirkungen beachten und Patienten über diese potentielle Nebenwirkung - insbesondere bei der Anwendung von Lamotrigin und Carbamazepin – aufklären (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Medikamente der zweiten Generation haben ein vergleichsweise geringes Risiko. Moderne Antidepressiva haben ein signifikant niedrigeres Risiko als trizyklische Antidepressiva, wobei dieser festgestellte Unterschied im Praxisalltag wahrscheinlich noch ausgeprägter ist, weil häufig mehr Meldungen zu den neueren Substanzen erfolgen (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Ebenfalls kann erstmals belegt werden, dass das Risiko einer kutanen UAW bei der Anwendung von Antipsychotika noch niedriger ist als bei der Therapie mit modernen Antidepressiva (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hypersensitivitätsreaktionen besteht eine klare Indikation zum Absetzen der angeschuldigten Medikation (Warnock 2003). Bei starker Intensität und Ausbreitung sowie systemischen Symptomen wie Fieber sollte eine systemische Behandlung nach Absetzen der Vormedikation erfolgen (Lange-Asschenfeldt 2009 (Pub. 3)). Die gewonnenen Informationen unterstreichen die Praxisrelevanz von allergischen Arzneimittellexanthen und die Notwendigkeit eines funktionierenden Vigilanzsystems für das Management von Arzneimittelnebenwirkungen.

2.3 Antipsychotika induzierte Gewichtszunahme: Psychoedukation (Pub. 4)

2.3.1 Einleitung

Bis zu 80% der mit Antipsychotika behandelten Patienten leiden unter einer medikamenteninduzierten Gewichtszunahme (Brønner 2010). Adipositas wird definiert als Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 und ist ein Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität. Adipositas führt zu einer erhöhten somatischen Komorbidität, vor allem von Diabetes, Hypertonie, Herzinfarkt, Kolonkarzinom und Cholezystolithiasis sowie von Folgeerkrankungen wie Arthrose, Schwangerschaftskomplikationen und Fertilitätsproblemen (Cordes 2006b, Kotrotsios 2009). In prospektiven Untersuchungen entwickeln etwa 90% der Patienten mit einem BMI von ≥ 35 innerhalb von 14 Jahren einen Diabetes mellitus Typ 2 (Nasrallah 2004, Kotrotsios 2009). Das metabolische Syndrom wird nach den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) als Vorliegen von drei der folgenden fünf Faktoren definiert: abdominale Adipositas, Glukosestoffwechselstörung, Dyslipidämie von HDL und Triglyzeriden sowie Hypertonus. Mit zunehmendem BMI steigt das Risiko für metabolische Erkrankungen (Kahl 2005a).

Im Folgenden wird die klinische Relevanz von Gewichtszunahme und metabolischen Veränderungen in der Behandlung der Schizophrenie, die einen weiteren Fokus der Arbeit darstellt, erläutert.

Patienten mit Schizophrenie haben eine um etwa 10 Jahre verminderte Lebenserwartung (Mackin 2005, Ascher-Svanum 2005). Diese Erhöhung der Mortalität erklärt sich durch eine vermehrte Suizidrate und steht im Zusammenhang mit einer erhöhten somatischen Komorbidität mit kardiovaskulären, endokrinen und weiteren körperlichen Erkrankungen (Cordes 2006b, Kotrotsios 2009).

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Schizophrenie um den Faktor zwei bis vier erhöht ist (Kinon 2001, Cordes 2006b, Kotrotsios 2009).

Eine Vergrößerung des intraabdominalen viszeralen Fettgewebes ist auch bei Normalgewicht mit einem höheren Risiko für das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus assoziiert (Björntorp 1991, Kotrotsios 2009). Die hohe Lipolyseaktivität dieses Gewebes führt zu einer Erhöhung freier Fettsäuren. Es besitzt eine ausgeprägte Kortisolsensitivität und ist eine Quelle für Stoffwechsel-aktive Zytokine (Kotrotsios 2009). Durch Interaktion der Zytokine TNF- α und IL-6 mit dem Insulinrezeptor kommt

es zu einer Abnahme der Insulinwirkung und einer erhöhten Freisetzung von diabetogenen Hormonen. Darüber hinaus wird eine pathophysiologische Rolle beim Untergang Insulin-produzierender pankreatischer Beta-Zellen angenommen (Björntorp 1987, 1991, Akira 1993, Borst 2004, Dandona 2004, Kotrotsios 2009).

Es gibt Hinweise für eine Vergrößerung des viszeralen Fettanteils bei unmedizierten Patienten mit Schizophrenie (Thakore 2002, Ryan 2004b). Bei jungen normalgewichtigen depressiven Patientinnen wurde ein vergrößerter Anteil des viszeralen Fettes festgestellt. Bei Komorbidität einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung war dieser Unterschied stärker ausgeprägt (Kahl 2005b).

Die möglichen Ursachen für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Depression und Schizophrenie sind zahlreich. Bei psychisch kranken Patienten trägt unzureichendes Gesundheitsverhalten häufiger zu körperlichen Komplikationen bei (Ziegelstein 2000, McCready 2003, Katon 2004, Kotrotsios 2009). Als Faktoren der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms bei Schizophrenie werden Hyperkortisolismus und inflammatorische Zytokine beschrieben (Maes 1999, Chrousos 2000, Kahl 2002, Ryan 2004a, 2005b, Kotrotsios 2009). Auch eine gemeinsame Vulnerabilität von Schizophrenie und metabolischen Veränderungen ist denkbar. Studien belegen die Beteiligung von genetischen Veranlagungen für die Manifestation von Schizophrenie, Metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus (Kendler 1983, Mukherjee 1989, Van Tilburg 2001, Kotrotsios 2009). Eine Assoziation von niedrigem Geburtsgewicht mit einem erhöhten Risiko im späteren Lebensalter für einen veränderten Glukosemetabolismus und auch für eine Erkrankung an Schizophrenie legen Studienergebnisse nahe (Newsome 2003, Jablensky 2005, Kotrotsios 2009, Abel 2010).

Die Unterschiede der Antipsychotika sind hinsichtlich der Verträglichkeit größer als bei der Wirksamkeit auf Positivsymptomatik (Rummel-Kluge 2010). Bei Clozapin und Olanzapin besteht ein hohes Risiko für eine Gewichtszunahme und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes und Dyslipidämie (Kinon 2001, Nasrallah 2004, Ascher-Svanum 2005, Haddad 2005, Drieling 2007, Newcomer 2007, McElroy 2009, Rummel-Kluge 2010). Risperidon und Quetiapin haben ein mittleres Risiko einer induzierten Gewichtszunahme. Amisulprid führt zu noch geringerer und Aripiprazol und Ziprasidon zu nahezu keiner Gewichtszunahme (Allison 1999, Nasrallah 2004, Cordes 2006b, Drieling 2007, Tschoner 2009, Kotrotsios 2009, De Hert 2011, Rummel-Kluge 2010). Eine erhebliche Variabilität der Gewichtszunahme besteht unter gleichen Dosen und entwickelt sich nicht linear zur Dosis (Tandon 2003, Simon 2009, Kotrotsios 2009).

Bei der Erhöhung von Cholesterin ergab sich in einer Metaanalyse kein Unterschied zwischen Olanzapin, Clozapin, Quetiapin und Amisulprid (Rummel-Kluge 2010)

Eine randomisierte, 24-wöchige Studie hat den Glukosemetabolismus bei schizophrenen Patienten, die mit Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon behandelt wurden, untersucht und eine signifikante Reduktion der Glukosetoleranz über sechs Monate bei Risperidon und Olanzapin festgestellt, aber nicht für Quetiapin (Newcomer 2009). Offenbar besteht bei Olanzapin und Clozapin unabhängig von der Gewichtszunahme ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Störungen des Glukosemetabolismus (Newcomer 2002, Henderson 2005, Kinon 2005, Correll 2009).

In einer aktuellen Metaanalyse zu metabolischen Nebenwirkungen unter atypischen Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter werden folgende Risikofaktoren beschrieben: keine Vorbehandlung mit Antipsychotika, junges Alter, Unter- und Übergewicht, familiäres Auftreten von Übergewicht, nicht-weiße Ethnie, Stress-assoziiertes Essverhalten, Cannabiskonsum (De Hert 2011). In Langzeitstudien wurden auch als Risikofaktoren ein schnell ansteigendes Gewicht, ein gesteigerter Appetit und weibliches Geschlecht beschrieben (Gebhardt 2009).

In einer Zusammenfassung wissenschaftlicher Untersuchungen zu potentiellen Mechanismen wird die Hypothese einer durch atypische Antipsychotika induzierten Störung der Kommunikation zentraler und peripherer Signalsysteme als Ursache für die metabolischen Nebenwirkungen vertreten (Cocurrello 2010). Es ist von einem komplexen pathologischen Vorgang mit vielen Mechanismen auszugehen, der nicht auf einen Faktor zurückzuführen ist. Olanzapin und Clozapin haben eine hohe 5-HT_{2C}- und H₁-Rezeptoraffinität (Kroeze 2003, Reynolds 2005, Gunes 2009, Reynolds 2010). Appetit, Übelkeit und Erbrechen werden über den 5-HT_{2c}-Rezeptor vermittelt (Ebenbichler 2005, Kotrotsios 2009). Zunächst werde peripher eine Hyperinsulinämie im hepatischen und Fettgewebe induziert. Zentral wird 5-HT_{2A/2C}-Rezeptor vermittelt eine Hyperphagie und Appetitstimulation ausgelöst, die unterstützt werde durch die gestörte Glukosehomöostase. Der D₂-Antagonismus kann die 5-HT_{2A} vermittelte Nahrungsaufnahme ebenfalls steigern (Reynolds 2010). Darüberhinaus werde über eine selektive Blockade des zentralen H₁-Histaminrezeptors die durch Leptin vermittelte Regulation von Körpergewicht und Temperatur gestört. Es entwickle sich eine zentrale Insulin- und Leptinresistenz, die durch eine chronische Dopamin-D₂-Rezeptorblockade unterstützt werde (Cocurrello 2010). Die periphere muskarinerge Wirkung des M₃-Rezeptor-Antagonismus und die zentralen 5-HT_{2A}-Wirkungen

unterstützen die Entwicklung eines vom Gewicht unabhängigen Diabetes (Reynolds 2010). Zentrale und periphere Insulinresistenz entwickelt sich parallel einschließlich einer hepatischen Insulinresistenz (Cocurrello 2010).

Überwiegend wurden Gewichtsmanagement-Studien durchgeführt, um bestehende metabolische Risiken bei Schizophrenie zu verringern (Freeney 2003, Vreeland 2003, Menza 2004, Pendlebury 2005, Kwon 2006, Wu 2007, Cordes 2008, Chen 2009, Simon 2009). Häufig handelt es sich um Kurzzeitstudien mit kleiner Gruppengröße ohne Kontrollgruppe an ambulanten oder stationären Kollektiven mit unterschiedlicher antipsychotischer Vorbehandlung und variablem Ausgangsgewicht (Cordes 2008). Die angewandten Interventionen beinhalten Ernährungsberatung, Aktivitätssteigerung oder umfassende Programme zur Änderung des Lebensstils (Brönner 2010).

Einzelberatung steht neben Gruppentherapie; zum Teil gibt es nur vage Verhaltensleitlinien, zum Teil aber auch intensive kontrollierte Betreuung mit regelmäßigem Monitoring (Faukner 2003, Hester 2005, Hoffmann 2005, Dickerson 2006, Poulin 2007, Melamed 2008, Cordes 2008). Zwischen acht und 90% schwanken die Abbruchraten und liegen im Mittel bei 30–40% (Cordes 2008). Die meisten Studien belegen eine moderate Reduktion des Körpergewichtes bei bereits eingetretener Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme (Faukner 2007, Cordes 2008). Interventionen mit präventivem Ansatz zeigen überwiegend signifikante Effekte im Vergleich zu Kontrollgruppen (Evans 2005, Cordes 2008, Brönner 2010). Eine effektive Prävention der Gewichtszunahme unter Olanzapin konnte mit je sechs Einzelberatungen über drei Monate und während der Follow-up-Phase von weiteren drei Monaten gegenüber einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Evans 2005). In der Interventionsgruppe blieb das Gewicht stabil, während in der Kontrollgruppe nach sechs Monaten eine Gewichtszunahme von 9.9 kg im Mittel nachweisbar war. Die Abbruchquote lag bei 70% (Evans 2005, Cordes 2008).

Eine Compliance von 92% und ein signifikanter Gruppenunterschied wurden in einer weiteren ambulanten präventiven kontrollierten auf Wissensvermittlung ausgerichteten Intervention über 16 Wochen mit wöchentlichen Gruppensitzungen erreicht (Littrell 2003, Cordes 2008). In eine Cochrane-Metaanalyse wurden 23 pharmakologische und fünf verhaltenstherapeutische Interventionsstudien eingeschlossen (Littrell 2003, Brar 2005, Evans 2005, Weber 2006, Soo Kwon 2006). Mit pharmakologischen und psychoedukativen Maßnahmen wird eine moderate Gewichtsreduktion erreicht; die Psychoedukation wird in der Prävention als wirksamer beschrieben als die Gabe von gewichtsreduzierenden Medikamenten (Faukner 2007, Cordes 2008).

Kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze, Einzel- oder Gruppentherapien und Ernährungsberatung sind wirksamer als eine alleinige reguläre Behandlung in der Reduzierung von Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme (Cordes 2008). Programme zur Veränderung des Lebensstils sind wirksamer als Steigerungen der körperlichen Aktivität oder gewichtsreduzierende Maßnahmen (Brønner 2010). Wahrscheinlich sind präventive Maßnahmen am effektivsten - und auch kostengünstiger (Alvarez-Jiménez 2006, Alvarez-Jiménez 2008, Cordes 2008, Chen 2009, Cordes 2011 (Pub.4)). Es fehlt für das Management der durch Antipsychotika induzierten Gewichtszunahme an hinsichtlich der Langzeitwirkung evaluierten und standardisierten Präventionsprogrammen, die auf die Zielgruppe adaptiert sind und die Compliance fördern.

2.3.2 Fragestellung

Ein weiterer Fokus der vorliegenden Arbeit lag auf der Optimierung der Sicherheit der Arzneimitteltherapie durch Prävention ungünstiger Therapieeffekte. Als klinisch relevantes Verbesserungspotential zur Erhöhung der Sicherheit der Arzneimitteltherapie wurde die Anleitung des psychiatrischen Patienten zur aktiven Unterstützung der Verträglichkeit durch Verhaltensänderungen identifiziert. Es sollte eine neue psychoedukative Intervention untersucht werden, die Patienten ermutigt, ihre Sicherheit durch eigene Beiträge aktiv zu fördern. In der vorliegenden Arbeit wird auf die Prävention einer durch das atypische Olanzapin induzierten Gewichtszunahme und metabolischer Effekte fokussiert (Cordes 2011 (Pub. 4)). Die Prävention metabolischer Nebenwirkungen unter Antipsychotika ist auch wegen der erhöhten Komorbidität von kardiovaskulären Erkrankungen von klinischer Relevanz. Die Datenlage zur präventiven Wirkung einer psychoedukativen Gruppentherapie auf die Entwicklung metabolischer Veränderungen unter Neueinstellung auf das atypische Neuroleptikum Olanzapin ist unzureichend (Cordes 2008).

Die Wirksamkeit und der Langzeiteffekt eines mittelfrequenten Gewichtsmanagement-Programms auf das Gewicht und die metabolischen Parameter waren in einem randomisierten Gruppenvergleich die Zielpunkte der Studie (Cordes 2011 (Pub. 4)).

- Unsere Hauptfragestellung war, ob nach sechs Monaten Intervention und auch nach weiteren sechs Monaten Follow-up die Gewichtszunahme in der Präventionsgruppe signifikant geringer als in der regulären Gruppe sein würde.

- Gleichzeitig bestand die Frage, ob sich signifikante Unterschiede bezüglich des Bauchumfangs, der Blutfette (Triglyzeride, Cholesterin Gesamt) und des Glukosemetabolismus, gemessen mittels Nüchtern-Glukose und Glukose-Toleranz-Test zwischen den untersuchten Gruppen nachweisen lassen (Cordes 2011 (Pub. 4)).

2.3.3 Methode

Während einer vierwöchigen klinischen Beobachtungszeit wurden 100 auf Olanzapin eingestellte hospitalisierte Patienten hinsichtlich der Stabilität der medikamentösen Einstellung und der Ausprägung der Gewichtszunahme untersucht.

74 Patienten mit stabiler Medikation und einer Gewichtszunahme von ≥ 1.5 kg innerhalb von vier Wochen wurden auf zwei Gruppen randomisiert: Sie erhielten entweder alle zwei Wochen eine Schulung durch eine Diätassistentin (psychoedukatives, präventives Gewichtsmanagement (PG), n = 36), die sich über 12 Sitzungen (24 Wochen) von jeweils 90 Minuten Dauer erstreckte, oder sie wurden unter dem üblichen klinischen Management beobachtet (Kontrollgruppe (KG), n = 38). Eine Nachuntersuchung erfolgte nach 48 Wochen, um die Nachhaltigkeit des therapeutischen Effektes zu überprüfen (Cordes 2011 (Pub. 4)). Neben dem Körpergewicht wurden der Bauchumfang, die Blutfette und der Glukosemetabolismus mittels Glukosetoleranztest gemessen (Cordes 2011 (Pub. 4)). Explorativ wurde der Effekt der Intervention auf die Psychopathologie mittels PANSS erhoben.

2.3.4 Ergebnisse: Prävention von Gewichtszunahme (Pub. 4)

Die Wirksamkeit und der Langzeiteffekt eines mittelfrequenten Gewichtsmanagement-Programmes auf das Gewicht und auf metabolische Parameter wurden untersucht.

74 Patienten mit Neueinstellung auf Olanzapin und einer Gewichtszunahme von ≥ 1.5 kg innerhalb von vier Wochen wurden auf zwei Gruppen randomisiert: Sie erhielten entweder alle zwei Wochen eine Schulung durch eine Diätassistentin (psychoedukatives, präventives Gewichtsmanagement (PG), n = 36), die sich über 12 Sitzungen (24 Wochen) von jeweils 90 Minuten Dauer erstreckte, oder sie wurden unter dem üblichen klinischen Management beobachtet (Kontrollgruppe (KG), n = 38). Eine Nachuntersuchung erfolgte nach 48 Wochen, um die Nachhaltigkeit des therapeutischen Effektes zu überprüfen. 42% der Teilnehmer (PG: n = 13, KG: n = 18) beendeten die Interventionsphase und 34% die Nachuntersuchungsperiode nach einem Jahr. Für den primären Zielparameter "Körpergewicht" fanden wir keinen signifikanten Behandlungseffekt. Am Ende der Studie nach 48 Wochen lag das Körpergewicht in der Interventionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (PG: 5.2 ± 7.9 kg, KG: 10.4 ± 7.4 kg), aber die Differenz erreichte keine statistische Signifikanz.

Allerdings zeigte sich in der Interventionsphase und auch nach Abschluss der Studie ein signifikanter Zeit- und Gruppen-Interaktionseffekt auf den Bauchumfang (PG: 4.6 ± 8.3 cm, CG: 10.1 ± 7.3 cm). Kein präventiver Effekt konnte auf das Gesamtcholesterin und die Triglyzeride erreicht werden. Während in der Interventionsphase noch kein präventiver Effekt auf die Nüchtern glukose und den Zwei-Stunden-Wert im Glukosetoleranztest erreicht wurde, zeigte sich in der Nachbeobachtungsphase und über die gesamte Studiendauer ein signifikanter Zeit- und Gruppeninteraktionseffekt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass durch eine frühe Intervention metabolische Veränderungen unter Olanzapin verhindert werden können.

2.3.5 Diskussion

Ein weiterer Fokus der vorliegenden Arbeit war die Optimierung der Sicherheit der Arzneimitteltherapie durch Prävention ungünstiger Therapieeffekte (Cordes 2011 (Pub. 4)). Als klinisch relevantes Verbesserungspotential zur Erhöhung der Sicherheit der Arzneimitteltherapie wurde die Möglichkeit der Anleitung des psychiatrischen Patienten zur aktiven Unterstützung der Verträglichkeit durch Verhaltensänderungen identifiziert. Aktives Management von Nebenwirkungen könnte die Patienten-Compliance verbessern (Frank 1997). Vergleichbare Maßnahmen verbessern auch die therapeutische Allianz, deren Qualität prädiktiv das Behandlungsergebnis positiv und signifikant beeinflusst (Krupnick 1996).

In unserer Studie sollte eine neue psychoedukative Intervention untersucht werden, die Patienten ermutigt, ihre Sicherheit durch eigene Beiträge aktiv und präventiv zu fördern (Cordes 2011 (Pub. 4)). Unter dem Aspekt der selektiven Prävention von Olanzapin-induzierter Gewichtszunahme und metabolischen Veränderungen wurde die Wirkung einer Psychoedukation in einem randomisierten und kontrollierten Design untersucht (Cordes 2011 (Pub. 4)). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass durch ein Gewichtsmanagement die Gewichtszunahme auf 5 kg begrenzt werden kann. Leider war dieser Effekt wahrscheinlich aufgrund der hohen Abbruchrate nicht signifikant (Cordes 2011 (Pub. 4)). Hingegen wurde ein signifikanter Effekt auf das viszerale Fett bereits in der Interventionsphase gefunden, was auf die klinische Relevanz der Ergebnisse hinweist (Cordes 2011 (Pub. 4)). Das viszerale Fett ist endokrin aktiv und ein Marker für ein erhöhtes metabolisches Risiko. Verzögert wird in der Nachuntersuchung sechs Monate nach Abschluss der Intervention ein präventiver Effekt auf den Glukosemetabolismus deutlich, der die Ergebnisse bezüglich des viszeralen Fettes bestätigt (Cordes 2011 (Pub. 4)). In Vorläuferstudien fehlen entsprechende Langzeituntersuchungen und die Untersuchung von metabolischen Effekten, obwohl bekannt ist, dass Olanzapin sowohl mit einer klinisch relevanten

Gewichtszunahme verbunden ist als auch mit einer Entwicklung von Dyslipidämie und Diabetes (Drieling 2007).

Unsere Ergebnisse zeigen die Nachhaltigkeit des therapeutischen Effektes einer psychoedukativen Maßnahme (Cordes 2011 (Pub. 4)). Möglicherweise hat die Intervention nicht nur indirekt über eine Reduktion der Gewichtszunahme einen präventiven Effekt auf den Glukosemetabolismus, sondern auch einen direkten präventiven Effekt durch die Umstellung von Ernährungs- und Lebensgewohnheiten (Cordes 2011 (Pub. 4)). Studien zeigen, dass eine Gewichtszunahme zwar die Manifestation eines Typ-2-Diabetes unterstützt (Smith 2009), dass aber Antipsychotika der zweiten Generation einen neuen Diabetes auch direkt auslösen können, ohne dass eine Veränderung des Körpergewichtes induziert wird (Fenton 2006, Houseknecht 2007). Darüber hinaus ist bekannt, dass Patienten mit Ersterkrankung einer Schizophrenie bereits unmediziert ein erhöhtes Diabetesrisiko haben (Spelman 2007). Das Ergebnis einer präventiven Wirkung des Programms mit einer geringeren Zunahme des Blutdruckes bei den Frauen gegenüber der Kontrollgruppe, während bei Männern in beiden Gruppen keine relevante Zunahme auftrat, ist überraschend. Dies mag auch an der geringen Fallzahl der männlichen Teilnehmer liegen (Cordes 2011 (Pub. 4)). Bekannt ist, dass das dem Olanzapin hinsichtlich der Rezeptoraffinität ähnliche Clozapin über einen Verlauf von fünf Jahren zur deutlichen Zunahme des Blutdrucks parallel zur Gewichtszunahme führen kann (Henderson 2004).

Außerdem zeigen die Patienten in der psychoedukativen Gruppe eine signifikante psychopathologische Besserung, was auf einen zusätzlichen Effekt der Psychoedukation oder den möglichen Einfluss von körperlichem Wohlbefinden auf die psychische Gesundheit hinweist (Cordes 2011 (Pub. 4)). Die Ergebnisse des primären Zielparameters wurden wahrscheinlich aufgrund der hohen Rate von Studienabbruchern und der hohen Variabilität der Gewichtszunahme nicht signifikant. Eine Erklärung für die hohe Abbruchquote könnte es sein, dass nur hospitalisierte schizophrene Patienten einbezogen wurden, die dann häufig nach der stationären Entlassung nicht mehr ambulant teilgenommen haben (Cordes 2011 (Pub. 4)). Es handelte sich um eine hospitalisierte und daher schwerer kranke Klientel mit einer insgesamt eher ungünstigen Compliance. Die metabolischen Parameter des Glukosestoffwechsels, die bezüglich der Langzeitkomplikationen entscheidend sind, zeigen, dass auch schwerer kranke Patienten profitieren können (Cordes 2011 (Pub. 4)). Hohe Abbruchraten sind bei Studien zur Schizophrenie nicht ungewöhnlich. Liebermann zeigte Abbruchraten von 74% innerhalb einer 18 Monate dauernden randomisierten Studie, die bei 1.493 schizophrenen Patienten durchgeführt wurde

(Lieberman 2005). Auch in der Allgemeinbevölkerung zeigen Gewichtsmanagement-Studien hohe Abbrecherquoten von 30-50% über ein Jahr (Wu 2007, Cordes 2008). Zukünftige Studien zum Management der durch Antipsychotika induzierten Gewichtszunahme sollten klarer untersuchen, welche Art der Intervention am wirksamsten ist und welche Patienten am besten profitieren. Bei zukünftigen Studien sollte versucht werden, die Compliance der Patienten zu erhöhen.

3 Management von Rezidivrisiken

3.1 Rezidivrisiko affektiver Störungen: Clomipramin-Challenge (Pub. 5-6)

3.1.1 Einleitung

Da viele Forschungsergebnisse den Zusammenhang zwischen affektiver Erkrankung und Funktionsstörungen des serotonergen, noradrenergen und dopaminergen Systems belegen (Nutt 2008, Trivedi 2008), liegt es nahe, potentielle neurobiologische Merkmale der Funktion dieser Transmittersysteme und ihre Eignung zur Charakterisierung der Schwere der Erkrankung, ihres Verlaufs oder des therapeutischen Ansprechens zu prüfen (Cordes 2011 (Pub. 5)). Allerdings hat bisher die Einbeziehung von Merkmalen neurobiologischer Reaktionen auf eine serotonerge Stimulation für das Management von Rezidivrisiken die Vorhersagemöglichkeiten nicht in einer für den klinischen Alltag verwertbaren Weise verbessert (Kemp 2008).

Durch Messung der Plasmaspiegel von peripheren Transmittermetaboliten und Hormonen nach Verabreichung von Clomipramin wird die zentral-nervöse Reaktion untersucht. Unter Anwendung der parenteralen Applikation von Clomipramin bei Patienten mit uni- und bipolarer Depression, der Manie sowie gesunden Kontrollpersonen wurde das serotonerge System untersucht (Golden 1990, 1992, Anderson 1992, Werner 2006, Cordes 2009 (Pub.6), Lykouras 2011). Als indirekte hormonelle Marker für die Funktion des serotonergen Systems werden häufig Änderungen der Plasmaspiegel von Prolaktin und Cortisol nach Stimulation mit Clomipramin verwendet (Golden 1989, 1990, 1992, 2002, Anderson 1992, Werner 2006, Cordes 2009 (Pub.6), Lykouras 2011). Diese Wirkung wird wahrscheinlich über den Serotonin enthaltenden Raphe-Kern vermittelt, der hypothalamische Regionen innerviert und die Sekretion von Cortisol und Prolaktin stimuliert. Die 5-HT vermittelte Prolaktin-Response wird über die 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} und 5-HT₃ Rezeptoren vermittelt, die ACTH-Response über die 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C} Rezeptoren (Jorgensen 2007). Die Prolaktinfreisetzung wird über den dopaminergen D₂-Rezeptor im Hypothalamus inhibiert (Sobzak 2002, Fitzgerald 2008).

Durch die intravenöse Verabreichung von Clomipramin besteht kein First-pass-Effekt. Clomipramin hat eine hohe in-vitro-Affinität zum Serotonin-Transporter ($K_i = 0.14 \text{ nM}$), eine moderate zum Norepinephrin-Transporter ($K_i = 54 \text{ nM}$) und eine niedrige Affinität zum Dopamin-Transporter ($K_i = 3,020 \text{ nM}$) (Millan 2001). In vivo führt Clomipramin zu einer verminderten Serotonin-5HT(2)-Rezeptor-Bindung eines kompetitiven Radioliganden (Larisch 2003). In vivo zeigte der aktive Metabolit Desmethylclomipramin eine hohe und Clomipramin eine niedrige dosisabhängige Affinität zur Bindung an den Norepinephrin-Transporter (Takano 2011). Die Umwandlung in den aktiven Metaboliten und die Dosis sind für die noradrenerge Wirkung entscheidend. So tritt diese nur verzögert auf. Es wird bei niedriger Dosierung akut eine Serotonin-Wiederaufnahmehemmung bei nur geringen noradrenergen Begleiteffekten erreicht (Hyttel 1982, Werner 2006)). Es ist daher nicht zu erwarten, dass Clomipramin kurzfristig relevante Änderungen des noradrenergen Monoaminmetaboliten 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG) im Serum induziert. Wirkungen von trizyklischen Antidepressiva auf alpha-1-adrenerge und muskarinische Rezeptoren sind bekannt (Richelson 1994). Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde bei Gesunden eine durch Clomipramin induzierte Steigerung der Durchblutung im dorsomedialen Thalamus gezeigt (Smith 2001).

Darüber hinaus kann die Messung von Veränderungen von Monoamin-Metaboliten im Serum in Relation zur Prolaktin-Response nach serotonerger Stimulation Hinweise auf den Umsatz der beteiligten Neurotransmitter geben (Cordes 2011 (Pub.5)). Die Monoaminmetabolite HVA und 5-HIAA sind Marker des peripheren und zentralen Dopamin- und Serotoninumsatzes (Sweeney 1978, Ågren 1985, Mitani 2006), während MHPG hauptsächlich periphere noradrenerge Funktionen charakterisiert (Sharma 1989).

Es ist davon auszugehen, dass die serotonerge Stimulation über einen Feedback-Mechanismus zu einer Steigerung von Dopamin führt, was wiederum zu einer Hemmung der induzierten Prolaktinausschüttung führt. Weiterhin ist eine extrazelluläre indirekte Dopaminmetabolit-Erhöhung über eine Erhöhung des Serotoninspiegels und Serotonin-Rezeptoraktivierung anzunehmen (Santiago 1998, Suhara 2003, Ravna 2009). So wurde über signifikante Anstiege von Prolaktin, Cortisol und dem Dopaminmetaboliten HVA, sowie signifikante Korrelationen zwischen HVA und Prolaktin und auch zu Cortisol bei 14 gesunden Probanden unter Fenfluramin-Challenge berichtet (Mitchell und Symthe 1990). Hingegen konnten Hollander und

Kollegen keine signifikanten Veränderungen von HVA unter einmaliger Fenfluramin-Gabe bei Zwangsstörung feststellen (Hollander 1992).

Ein Vorteil des Clomipramin-Challenge ist, dass durch die induzierte hormonelle Prolaktinsekretion bisher zuverlässig in unabhängigen Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen bei Erwachsenen und Jugendlichen zwischen Erkrankten einer depressiven oder manischen Episode und gesunden Kontrollen unterschieden werden konnte (Salle 1998, Golden 1990, 1992, Anderson 1992, Lykouras 2011). Es gibt Hinweise einer erhöhten Prolaktinresponsivität bei Frauen auf serotonerge Stimulation (Sallee 1998).

Es gibt Hinweise, dass sich der Cortisolanstieg nach Clomipramin-Gabe zum Therapie-Monitoring eignet. So zeigte eine neuere Untersuchung zum Effekt von Schlafentzug in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie bei 20 hospitalisierten depressiven Patienten im Prä-Post-Vergleich keinen Effekt auf die Prolaktinsekretion nach serotonerger Stimulation, jedoch eine Normalisierung der Cortisol-Sekretion als einen Hinweis auf ein variables Merkmal (Kundermann 2009). Es gibt auch Hinweise, dass der Cortisolanstieg nach Clomipramin eine psychopathologische Besserung unter Elektrokrampftherapie anzeigt, während die Prolaktin-Response auf Clomipramin unter Elektrokrampftherapie stabil blieb (Markianos 2002).

Zur Frage, ob auch der Prolaktinanstieg nach Clomipramin eine psychopathologische Besserung unter Therapie anzeigt, sind die Studienergebnisse nicht eindeutig. Ergebnisse einiger Untersuchungen belegen, dass eine antidepressive Behandlung die initial reduzierte Sekretion von Prolaktin nach serotonerger Stimulation wiederherstellt (O'Keane 1992, Cleare 1998, Flory 1998, Sobczak 2002). Die Prolaktinsekretion nach d-Fenfluramin verbesserte sich nach Fluoxetin- oder Amitryptilin-Behandlung, jedoch unabhängig vom therapeutischen Ansprechen (Shapira 1993) sowie nach Behandlungen mit trizyklischen Antidepressiva und spezifischen Noradrenalin-Reuptake-Hemmern (Cleare 1998, Moeller 2006). So zeigte sich bei Depression nach wirksamer Behandlung eine Zunahme der Prolaktinsekretion nach Gabe von Clomipramin (Leatherman 1993). Hingegen bestand bei unzureichendem therapeutischen Ansprechen eine verminderte Prolaktinspiegel-Erhöhung fort (Leatherman 1993). Eine andere Studie wiederum konnte den Effekt einer achtwöchigen antidepressiven Behandlung mit Fluoxetin nicht nachweisen (Kavoussi 1999).

Untersuchungen zur Cortisol-Regulation geben Hinweise, dass mit einem hormonellen Challenge auch Informationen über den Langzeitverlauf gewonnen werden können. Bei einer Follow-up Untersuchung von 51 Patienten mit remittierter depressiver Episode über zwei Jahre zeigte sich, dass der Anstieg des Cortisol nach Corticotropin-Releasing-Faktor Gabe prädiktiv für die 2-Jahres-Rezidivrate war (Pintor 2009). Es gibt jedoch für den Clomipramin-Challenge nur wenige Untersuchungen, die eine Prädiktion des Krankheitsverlaufes untersuchen. Einen ersten Hinweis auf eine Prädiktion des therapeutischen Ansprechens zeigten Malone und Mitarbeiter. Die Gruppe mit einem höheren initialen Prolaktinspiegel nach Fenfluramin-Gabe zeigte ein besseres therapeutisches Ansprechen auf medikamentöse und psychotherapeutische Therapien als die Gruppe mit niedriger Prolaktinsekretion (Malone 1993). Es ist nicht bisher nicht eindeutig geklärt, ob es sich bei der Prolaktin- und Cortisol- Response auf Clomipram um ein stabiles oder ein in Abhängigkeit der Schwere der Krankheit variables Merkmal handelt.

In einer Pilotstudie untersuchten wir, ob die Schwere der depressiven Symptomausprägung ein Jahr nach Durchführung des Provokationstestes und eine durch Suizidversuche komplizierte Vorgeschichte mit der Ausprägung der neuroendokrinen Response auf Clomipramin bei Remission im Zusammenhang stehen (Cordes 2005). Wir erhoben die Prolaktinantwort auf 12.5mg Clomipramin bei 13 medizierten teilremittierten Patienten am Ende einer stationären Behandlung und haben eine 1-Jahres Katamnese durchgeführt. Der maximale Unterschied zwischen der Baseline und dem maximalen Spiegel von Prolaktin wurde bestimmt (Cordes 2005). Die Patienten mit einer deutlichen Verschlechterung im HAMD-Score zwischen dem Zeitpunkt der stationären Entlassung und dem Zeitpunkt der 1-Jahreskatamnese (n=2) zeigen einen geringeren, jedoch nicht signifikanten Unterschied des mittleren maximalen Prolaktinanstieges ($-0,10 \pm 84,71$) gegenüber den Patienten (n=11), die in diesem Beobachtungszeitraum psychopathologisch stabil blieben ($40,57 \pm 70,15$) ($p=0,693$) (Cordes 2005). Patienten (n=3) mit mindestens einem Suizidversuch in der Vorgeschichte zeigen einen ebenfalls geringeren, nicht signifikanten Unterschied des mittleren maximalen Prolaktinspiegelanstieges ($1,57 \pm 59,97$) gegenüber den Patienten, bei denen kein Suizidversuch in der Vorgeschichte beschrieben wurde (n=10) ($44,14 \pm 72,89$) ($p=0,398$) (Cordes 2005). Die Pilotstudie hat die methodische Einschränkung der geringen Fallzahlen. Weitere Untersuchungen an größeren Fallzahlen sind erforderlich, um zu klären, ob der Clomipramin-Test eine prädiktive Aussage über ein Rezidivrisiko trifft und ob sich anamnestische Risikofaktoren wie ein Suizidversuch in der Vorgeschichte auf die Symptomausprägung auswirkt.

Es wurden bisher nur wenige Reihenuntersuchungen des Clomipramin-Challenge im Therapieverlauf durchgeführt. In einer Längsschnittuntersuchung zeigte sich eine verminderte Prolaktinsekretion auf Clomipramin bei schwerer depressiver Störung sowohl während der Krankheitsphase als auch im Stadium der Remission (Golden 2002). Auch bei seit einem Jahr remittierten, unmedizierten depressiven Patienten wurde eine reduzierte Prolaktinantwort auf Fenfluramin-Challenge nachgewiesen (Flory 1998). Es konnte über einen klinischen Verlauf von 9 Monaten unter einem Fenfluramin-Challenge bei Einstellung auf Mood-Stabilizer kein Zusammenhang zwischen therapeutischem und hormonellem Ansprechen nachgewiesen werden (Mannel 1997).

Für ein stabiles Merkmal sprechen auch Hinweise auf eine Beeinflussung der neuroendokrinen Response durch genetische Determinanten. So zeigte sich bei einer Untersuchung von Opioid-Abhängigen, dass die Prolaktinresponse abhängig war von der familiären Belastung einer Depression (Gerra 1997). Auch klinische Daten belegen, dass bei Depression eine familiäre Belastung einen Risikofaktor für geringeres therapeutisches Ansprechen darstellt. Und in einem Plazebo-kontrollierten Design induzierte Clomipramin eine ausgeprägtere Prolaktinsekretion bei Patienten mit einem Polymorphismus in der Promotorregion des menschlichen Serotonin-Transporter-Gens (Whale 2000).

Es ist bisher nicht eindeutig geklärt, ob sich eine reduzierte Prolaktinantwort auf eine serotonerge Stimulation als Ausdruck eines Krankheitszustandes während einer depressiven Episode verstehen lässt (Upadhyaya 1991, Shapira 1993, Flory 1998, Sobczak 2002), oder ob sie eine anhaltende Disposition nach Remission der Depression anzeigt (Coccaro 1989, O'Keane 1992). Ohne die Kenntnis der dispositionellen Grundlage sind Risikofaktoren einzeln und auch in ihrer Gesamtheit nicht für die Prädiktion nutzbar (Klosterkötter 2008a).

Ein Zusammenhang zwischen dem Prolaktinanstieg und einer Änderung neuronaler monoaminergener Aktivität ist aufgrund des Wirkmechanismus von Clomipramin und der physiologischen dopaminergen Prolaktin-Regulation zu vermuten. Eine genauere Untersuchung dieser Zusammenhänge könnte auch zu einem verbesserten Verständnis der Zusammenhänge zwischen klinischer Symptomatik und hormoneller Reaktion beitragen, zumal es Hinweise in der Literatur hierzu gibt.

Monoaminmetabolite im Plasma eignen sich möglicherweise dazu, Änderungen neuronaler Aktivitäten darzustellen und Hinweise auf klinische Verläufe zu geben. So zeigte sich ein Zusammenhang klinischer Besserung bei 17 Patienten nach Pharmakotherapie sowohl mit der HVA-Konzentration im Liquor als auch im Serum (Sharma 1989). Viele Untersuchungen legen nahe, dass der Spiegel von Monoaminmetaboliten im Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung steht oder auch prädiktiv für den klinischen Verlauf ist (Jokinen 2007, Umene-Nakano 2009, Lee 2010).

Prädiktiv korrelierte beispielsweise der initiale Anstieg von Serotonin im Plasma nach Clomipramingabe mit der Besserung in der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) nach 14 Tagen antidepressiver Behandlung (Spreux-Varoquaux 1996).

Unter einer vierwöchigen pharmakologischer Behandlung bei 17 Patienten trat eine signifikante klinische Besserung auf, die mit dem HVA-Spiegel in Plasma und Liquor korrelierte (Jokinen 2007). Das Verhältnis von HVA und 5-HIAA korrelierte signifikant mit der Schwere der depressiven Symptomatik bei 15 unmedizierten Patienten nach Suizidversuch (Jokinen 2007). In einer neuen Studie wurde eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg des Plasma-HVA-Spiegels und der Rate des Ansprechens auf eine achtwöchige Sertralin-Behandlung bei 59 depressiven Patienten berichtet. Zusätzlich waren bei dieser Studie die Plasma-HVA-Spiegel der Responder vor Behandlung signifikant niedriger als die der Non-Responder (Umene-Nakano 2009). Auch einen Hinweis auf die Schwere der Krankenvorgeschichte ergab eine neuere Untersuchung, in der ein inverser Zusammenhang zwischen Höhe der HVA-Konzentration im Plasma und der Schwere von Traumatisierungen im Kindesalter gezeigt wurde (Lee 2010).

Nach den vorliegenden Befunden bleibt unklar, ob die Cortisol- und Prolaktin-Response nach Clomipramin-Gabe in Abhängigkeit von der Medikation, dem Geschlecht, der aktuellen Symptomatik und einer genetischen Vorbelastung variieren oder stabile krankheitsimmanente Merkmale sind.

3.1.2 Fragestellung

Eine Grundannahme war, dass der Clomipramin-Test sich eignet für die Prädiktion der Rezidivneigung bei affektiven Störungen. Die Prüfung dieser Grundannahme war nicht Gegenstand der vorliegenden veröffentlichten Untersuchungen. Eine Voraussetzung für prospektive Langzeituntersuchungen über die Eignung eines biologischen Merkmales für die Prädiktion einer Rezidivneigung ist zunächst eine differenzierte

Charakterisierung der Eigenschaften bei Gesunden und remittierten Patienten mit affektiven Störungen, zu der die beiden durchgeführten Untersuchungen beitragen sollen. Wir sahen dies als Voraussetzung für die Prüfung des Nutzens dieses Merkmals als steuernder Risikoindikator in der Erhaltungstherapie. Eine erste Pilotstudie wurde zur Frage der Rezidivprädiktion mittels Clomipramin-Test durchgeführt (Cordes 2005).

Darüberhinaus bestand die Annahme, dass absolute Spiegeländerungen der Monoaminmetabolite und eine Korrelation zwischen der Clomipramin-induzierten zentral-nervös vermittelten Prolaktinsekretion und den Konzentrationsänderungen der peripheren Monoaminmetabolite als ein Hinweis auf die primär zentral-nervöse Wirkung des Clomipramins auf den Umsatz der Neurotransmitter zu werten ist (Cordes 2011 (Pub. 5)).

Wir leiteten hieraus für die Untersuchung der Monoamine bei Gesunden nach Clomipramin-Gabe folgende Fragestellungen ab:

- Kann bei einer Gruppe von Gesunden ein Effekt von Clomipramin auf Monoaminmetabolite, und zwar auf das Abbauprodukt von Serotonin, die 5-HIAA, sowie auf das Abbauprodukt von Dopamin, die HVA nachgewiesen werden?
- Kann bei einer Gruppe von Gesunden kein Effekt von Clomipramin auf den Monoaminmetaboliten von Noradrenalin, 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG) nachgewiesen werden?
- Korrelieren die intraindividuellen Serumkonzentrationsänderungen von 5-HIAA und HVA mit dem Prolaktinspiegeländerungen?

Für die Untersuchung von gesunden Angehörigen und verwandten remittierten Patienten mit affektiven Störungen bestand die Annahme, dass trotz der Remission der Symptomatik und der genetischen Verwandtschaft bei hereditärer Belastung eine unterschiedliche langfristige Dysregulation des serotonergen Systems bei den Erkrankten vorliegt.

Wir leiteten hieraus für die Untersuchung von Prolaktin und Cortisol im Vergleich der remittierten Patienten und verwandten Gesunden nach Clomipramin-Gabe folgende Fragestellung ab:

- Sind die maximalen Prolaktin- und Cortisol-Anstiege im Serum nach Clomipramin-Gabe geeignet, eine Unterscheidung von verwandten Gesunden und remittierten hereditär belasteten Kranken festzustellen?
- Ist der Prolaktin-Spiegel im Serum in der Gruppe der Patienten signifikant niedriger als in der Gruppe der Gesunden?

Wir nahmen an, dass ein durch die Begleitmedikation unbeeinflusster, stabiler Marker eher ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Spontanverlauf anzeigt, während ein durch die Medikation beeinflussbarer variabler Marker sich möglicherweise für die Vorhersage der Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie eignet. Weiterhin gehen wir davon aus, dass ein von der Medikation unbeeinflusster Marker sowohl eine stabile als auch eine variable Komponente haben kann und dass die variable Komponente möglicherweise für die Vorhersage eines Rezidivrisikos entscheidend ist.

- Wir gingen von der Annahme aus, dass Prolaktin ein stabiler Marker und Cortisol ein variabler Marker ist und somit für Prolaktin kein Unterschied zwischen der Gruppe der Erkrankten mit Erhaltungstherapie und der Gruppe der Erkrankten ohne Medikation besteht, während dies für Cortisol nachweisbar ist.

3.1.3 Methode

Zunächst wurde bei Gesunden der Zusammenhang zwischen der zentralen Prolaktinsekretion und den Veränderungen der peripheren Abbauprodukte von Serotonin und Dopamin nach serotonerger Stimulation untersucht (Cordes 2011 (Pub. 5)).

Bei sieben gesunde Männer und fünf gesunde Frauen im mittleren Alter von 37 Jahren wurde eine depressive Episode nach den Kriterien der DSM-IV in der Vorgeschichte und aktuell ausgeschlossen und jegliche pharmakologische Behandlung innerhalb der letzten 2 Wochen.

Nach einer Nüchternperiode seit des Abends am Tag vor der Durchführung wurde der Clomipramin-Test zwischen neun und zehn Uhr morgens am Folgetag durchgeführt. Es wurde ein intravenöser Venekatheter gelegt. 12.5 mg Clomipramin wurde in einer Infusion in 100 ml NaCl 0.9% über eine Periode von 15 Minuten verabreicht. Die erste Blutprobe wurden direkt vor der Verabreichung von 12.5 mg Clomipramin

abgenommen, die zweite 50 Minuten nach Verabreichung der Infusion. Während der Untersuchung verblieb der Proband in sitzender Haltung.

Es wurden die Differenzen der Serumspiegel von Prolaktin, HVA, 5-HIAA und MHPG zwischen der ersten und der zweiten Blutabnahme und Korrelationen zwischen den Änderungen des Prolaktins und den Änderungen der Monoaminmetabolite errechnet.

In der zweiten Untersuchung wurden die Unterschiede peripherer neuroendokriner Veränderungen nach Clomipraminapplikation zwischen einer hereditär belasteten, remittierten Risikogruppe mit affektiven Störungen und einer Kontrollgruppe von gesunden Angehörigen untersucht (Cordes 2009 (Pub. 6)). Aufgrund der Heterogenität der Ätiologien affektiver Erkrankungen ist es methodisch vorteilhaft, selektive Gruppen hinsichtlich der Ausprägung neurobiologischer Merkmale zu untersuchen. Durch die häufig fehlende selektive Auswahl der Studienprobanden sind die Ergebnisse der Studien überwiegend nicht vergleichbar. Daher haben wir die Studie bei einer möglichst genetisch homogenen Population in einer eingegrenzten geographischen Region umgesetzt (Cordes 2009 (Pub. 6)). Die Probanden der Studie stammen aus elf großen andalusischen Familien einer etwa 50 km² großen, abgelegenen Bergregion nördlich von Malaga, bei denen in mehreren Generationen viele affektive Erkrankungen aufgetreten sind (Werner 2006, Cordes 2011 (Pub. 6)).

Es wurden 20 remittierte Patienten (bipolar n=15, unipolar n=5 gemäß DSM-IV) untersucht. Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen. Kein Patient erfüllte die Kriterien einer aktuellen depressiven Episode nach DSM-VI. Eine Komorbidität mit anderen Achse I- oder II-Diagnosen einschließlich Alkohol- oder Drogenabhängigkeit wurden in beiden Gruppen ausgeschlossen. Alle gesunden Vergleichspersonen waren seit mindestens zwei Wochen medikamentenfrei. Sechs Patienten nahmen ebenfalls keine Medikamente ein, während 14 remittierte Patienten unter einer Erhaltungstherapie standen. Diese Teilnehmer haben ihre Medikation einen Tag vor der Untersuchung unterbrochen. Das mittlere Alter

Die Untersuchung wurde jeweils zwischen 9 und 10 Uhr durchgeführt. Die Baseline-Blutabnahmen erfolgten jeweils 30 und 15 Minuten sowie unmittelbar vor Beginn der Infusion von Clomipramin. Weitere Blutabnahmen erfolgten 10, 30, 50, 70, 90 und 120 Minuten nach der Infusion von 12.5 mg Clomipramin in 100 ml isotonischer NaCl-Lösung, die innerhalb von 15 Minuten verabreicht wurde. Die Serumspiegel von Prolaktin und Cortisol wurden bestimmt.

Es wurde der maximale Anstieg von Cortisol und Prolaktin im Serum zwischen der Untersuchung kurz vor Verabreichung der Clomipramin-Infusion und den Serumspiegeln der darauffolgend abgenommenen Blutproben berechnet.

3.1.4 Ergebnisse der Untersuchungen

3.1.4.1 Effekte auf Monoaminmetabolite bei Gesunden (Pub. 5)

Clomipramin induzierte einen signifikanten Anstieg des Prolaktinspiegels im Serum bei Frauen ($p=.041$), nicht jedoch bei Männern ($p=.059$). Es zeigten sich keine signifikanten Anstiege von HVA, 5-HIAA und MHPG bei Männern und Frauen. Bei den Männern wurde ein signifikanter Abfall von HIAA ($p=.028$) beobachtet. Die gepoolten intraindividuellen Veränderungen von HVA ($p=.02$) und 5-HIAA ($p=.001$) korrelierten positiv signifikant mit dem Prolaktinanstieg. Zwischen den intraindividuellen Veränderungen der 5-HIAA- und HVA-Serumspiegel ($p<.001$) zeigten sich ebenfalls signifikante positive Korrelationen. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Änderungen von Prolaktin und MHPG.

3.1.4.2 Neuroendokrine Effekte bei affektiven Störungen (Pub. 6)

Die Patienten und die Kontrollgruppe unterschieden sich weder hinsichtlich Alter und Geschlecht noch hinsichtlich Prolaktin- und Cortisolkonzentrationen vor der Clomipramin-Infusion. Es wurde ein Geschlechtseffekt für den Prolaktin-Anstieg festgestellt. Nach der Clomipramin-Infusion war der maximale Anstieg von Prolaktin im Serum sowohl bei den männlichen Patienten ($p=.012$) als auch bei den weiblichen Patientinnen ($p=.007$) signifikant niedriger als bei den gleichgeschlechtlichen Kontrollprobanden. Der Cortisol-Spiegel-Anstieg war signifikant niedriger in der Patientengruppe ($p=.046$) gegenüber der Kontrollgruppe.

Bezüglich des maximalen Prolaktinanstieges unterschieden sich sowohl die medizierten als auch die unmedizierten Patienten von den gesunden Probanden; der maximale Cortisolanstieg hingegen unterschied sich nur bei den im Rahmen der Erhaltungstherapie medizierten Patienten und nicht bei den unmedizierten Patienten von den gesunden Probanden.

3.1.5 Diskussion

Experimentelle Studien zur Charakterisierung dieses Merkmals stellen die Voraussetzung für zukünftige prospektive klinische Untersuchungen dar, die die Eignung für die Erkennung von Rezidivrisiken unter einer Erhaltungstherapie prüfen.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg von Prolaktin bei den gesunden Frauen, nicht aber bei den Männern. Dieser Geschlechtseffekt steht wahrscheinlich mit einer physiologisch erhöhten Sensitivität der Prolaktinsekretion auf Clomipramin bei Frauen im Zusammenhang (Cordes 2009 (Pub. 6)).

Zur Modulation von Monoaminmetaboliten bei Gesunden unter Clomipramin wurden Korrelationen zwischen den intraindividuellen peripheren Spiegelveränderungen von HVA, 5-HIAA und der zentralen Prolaktinsekretion nachgewiesen (Cordes 2011 (Pub. 5)). Diese Ergebnisse belegen, dass die gewählten Parameter offenbar zentral nervöse Effekte des Clomipramins abbilden. Die positive Korrelation der intraindividuellen 5-HIAA Veränderungen und der Prolaktinsekretion nach Infusion des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Clomipramin unterstreichen, dass die Prolaktinsekretion Ausdruck zentral serotonerger Wirksamkeit des Clomipramins ist (Cordes 2011 (Pub. 5)). Die positiv signifikante Korrelation zwischen den intraindividuellen Veränderungen der peripheren HVA- Konzentration und der Prolaktinsekretion entsprechen wahrscheinlich einem raschen Feedback-Mechanismus mit Anstieg der Dopaminsekretion in Relation zum Prolaktin zur Hemmung eines weiteren Prolaktinanstieges (Cordes 2011 (Pub. 5)).

Auch im Tierversuch war ein HVA-Anstieg unter Clomipraminapplikation nachgewiesen worden (Santiago 1998, Palencia 2001). Intraindividuelle Veränderungen im noradrenergen System in Relation zur Prolaktin-Sekretion, gemessen als MHPG-Spiegeländerung im Serum, wurden in unserer Studie nicht beobachtet (Cordes 2011 (Pub. 5)). Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der Literatur, die keinen Effekt von Clomipramin und seinem Metaboliten auf den MHPG-Spiegel fanden (Golden 1989). Dies ist auch deshalb nicht überraschend, weil das Studiendesign mögliche noradrenerge Effekte durch die Vermeidung des First-Pass-Effektes und durch die Kürze des Beobachtungsintervalls reduzierte (Cordes 2009 (Pub. 6)).

Ein Effekt des demethylierten Clomipramins, eines wirksamen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers, war in diesem Zeitintervall noch nicht zu erwarten (Cordes 2009 (Pub. 6)). Schließlich wurde eine positive Korrelation zwischen intraindividuellen Änderungen von HIAA und HVA gefunden (Cordes 2011 (Pub. 5)). Die beobachteten Korrelationen können als ein Summeneffekt unterschiedlicher zentraler Interaktionen zwischen serotonergen und dopaminergen neuronalen Effekten interpretiert werden. Diese Relation basiert wahrscheinlich am ehesten auf einem sekundären Dopaminanstieg nach serotonerger Stimulation (Cordes 2011 (Pub. 5)).

Die methodischen Einschränkungen der Studie liegen einerseits in dem offenen Design, andererseits in der kleinen Fallzahl. Eine Bestimmung von Monoaminen im

Liquor würde zusätzlich periphere Einflüsse ausschließen (Cordes 2011 (Pub. 5)).

Vergleichsuntersuchungen bei Depressiven und Follow-up-Untersuchungen sollten die Relevanz für die klinische Verlaufseinschätzung prüfen.

Offenbar stehen intraindividuelle Konzentrationsänderungen im Serum von 5-HIAA und HVA mit den akuten zentralen serotonergen Effekten von Clomipramin im Zusammenhang und können wahrscheinlich als Hinweis für die primär zentralnervöse Wirkung des Clomipramins auf den Umsatz der Neurotransmitter interpretiert werden (Cordes 2011 (Pub. 5)).

Da die zentralnervöse Verminderung serotonerger und katecholaminerger Neurotransmission als biologische Ursache für affektive Störungen angenommen wird, eignen sich diese peripheren Marker möglicherweise für eine Charakterisierung der Schwere der Erkrankung, ihres Verlaufs oder des therapeutischen Ansprechens (Cordes 2011 (Pub. 5)).

Diese Annahme wird durch Ergebnisse bisheriger Studien zu Monoaminmetaboliten gestützt, bei denen Korrelationen zu der Schwere der Symptomatik und der Rate des Ansprechens auf eine antidepressive Behandlung nachgewiesen wurden (Sharma 1989, Jokinen 2007, Umene-Nakano 2009).

Die Ergebnisse der Folgeuntersuchung legen nahe, dass sich die reduzierte Prolaktinsekretion nach serotonerger Stimulation durch Clomipramin bei affektiven Störungen mit familiärer Belastung auch unabhängig von der Medikation als stabiler Marker im Stadium der Remission gegenüber Gesunden nachweisen lässt (Cordes 2009 (Pub. 6)).

Bei der Cortisolsekretion zeigt sich ein Unterschied zwischen medizierter und unmedizierter Gruppe (Cordes 2009 (Pub. 6)). Dies kann ein Hinweis auf die therapeutische Beeinflussbarkeit und Variabilität des Merkmals sein. Daher ist das Cortisol Ansprechen möglicherweise für ein Therapiemonitoring oder auch für eine Vorhersage therapeutischen Ansprechens geeignet. Dieses Ergebnis wird auch durch Untersuchungen gestützt, die die Variabilität des Merkmals in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen belegen (Markianos 2002, Kundermann 2009).

Aufgrund der heterogenen Ätiologie affektiver Erkrankungen hinsichtlich biologischer, demographischer und gesellschaftlicher Einflussfaktoren hat diese Studie den Vorteil einer möglichst großen Homogenität von möglichen Einflussfaktoren (Cordes 2009 (Pub. 6)). So wurden große Familien aus einer geographisch eingegrenzten ländlichen Umgebung mit einer erhöhten genetischen Prädisposition untersucht. In den

untersuchten Familien wurde ein gehäuftes Auftreten von affektiven Erkrankungen beobachtet (Cordes 2009 (Pub. 6)). Patienten und Kontrollpersonen hatten einen vergleichbaren sozioökonomischen Status, und die Untersuchungen wurden bei allen Probanden innerhalb einer Woche durchgeführt. Ein methodischer Nachteil ist die Mischung von uni- und bipolar Erkrankten bei den eingeschlossenen Probanden (Cordes 2009 (Pub. 6)). Allerdings sind bei wissenschaftlichen Untersuchungen ohnehin unipolare Stichproben auch daher heterogen, da sie sich meist aus verborgenen bipolaren Erkrankungen und echten unipolaren Depressionen zusammensetzen (Hatzinger 2002).

Ein methodisches Problem ist die Abhängigkeit der beiden Gruppen von verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Kranken und Gesunden. Diesem Problem wurde durch die Anwendung des statistischen Verfahrens eines gemischten Modells Rechnung getragen (Cordes 2009 (Pub. 6)). Dennoch konnten wir einen Unterschied zwischen überwiegend genetisch verwandten Gesunden und remittierten Erkrankten unabhängig von der Medikation feststellen.

Der nachgewiesene Unterschied der Prolaktinsekretion nach Clomipramingabe zwischen verwandten remittierten Kranken und Gesunden mit hereditärer Belastung spricht nicht für ein vererbtes, sondern eher für ein erworbenes biologisches Merkmal, das die Erkrankung trotz Remission der Symptomatik anzeigt (Cordes 2009 (Pub. 6)). Denn wir gingen von der Annahme aus, dass ein familiäres Auftreten des untersuchten Merkmals in der Experimental- und Kontrollgruppe auf eine genetische Beeinflussung hinweist, während bei einem Nachweis nur in der erkrankten Gruppe von einer nicht-familiären Anlagen im Sinne einer erworbenen Verletzlichkeit ausgegangen werden kann (Stamm 2007). Durch die Kombination des Risikofaktors „hereditäre Belastung“ und einer möglicherweise biologisch festgestellten erworbenen Verletzlichkeit ausschließlich bei den Erkrankten könnte die prädiktive Aussagekraft bezüglich eines Rezidivrisikos erhöht werden.

Eine mögliche Erklärung für unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur ist, dass die Prolaktinsekretion durch zwei unterschiedliche Komponenten gesteuert wird: eine variable und eine stabile (Cordes 2009 (Pub. 6)). Es könnte hierbei eine variable neurobiologische Komponente sein, die ein erhöhtes Rezidivrisiko und schließlich eine akute Krankheitsmanifestation anzeigt und eine stabile sein, die auch in der Remission fortbesteht. Die Ausprägung dieses Merkmals in der einen oder mehr in der anderen Form mag von der untersuchten, selektierten Population abhängen.

Die Prolaktin-Response gibt möglicherweise Hinweise auf eine längerfristig anhaltende Vulnerabilität, die Hinweise für einen Spontanverlauf der Erkrankung geben könnte und somit für die Indikationsstellung einer Erhaltungstherapie hilfreich sein könnte. Er ist wahrscheinlich nicht geeignet als ein Marker für das Monitoring einer medikamentösen Behandlung. Die Ergebnisse der eigenen Pilotstudie zur 1-Jahres Katamnese nach Clomipramin-Test bei remittierten Patienten mit einer kleinen Fallzahl konnte nicht belegen, dass die individuelle Ausprägung des Prolaktin-Anstiegs bei remittierten Patienten einen Hinweis auf das Rezidivrisiko gibt (Cordes 2005). Zur Differenzierung der klinischen Interpretation eines Clomipramin-Testes fehlen bisher entsprechende prospektive kontrollierte Studien mit größeren Patientenzahlen.

Das Ergebnis der akutellen Studie zeigt, dass innerhalb einer hereditär belasteten Gruppe Patienten mit einer manifesten Erkrankung im Stadium der Remission sich in diesem biologischen Merkmal, der Prolaktinsekretion, von gesunden ebenfalls hereditär belasteten Angehörigen unabhängig von einer Erhaltungstherapie unterscheiden. Daher handelt sich vermutlich um ein Krankheits-assoziiertes Merkmal. Es stellt sich daher die Frage, ob mit diesem Merkmal über die individuelle variable Ausprägung Risikopatienten identifiziert werden können, die einer intensiveren Behandlung in Form einer früh einsetzenden Erhaltungstherapie bedürfen. Da sich der maximale Cortisolanstieg nur bei den im Rahmen der Erhaltungstherapie medizierten Patienten von den gesunden Probanden unterschied, und nicht bei den unmedizierten, könnte dieses Merkmal insgesamt variabel sein und sich für ein Therapiemonitoring eignen. Es werden kontrollierte Reihenuntersuchungen im Therapieverlauf an größeren Fallzahlen zur Klärung der klinischen Relevanz der genannten Merkmale für das Management eines Rezidivrisikos benötigt.

4 Diskussion (Publikation 1-6)

Nosologie-übergreifend bestehen gemeinsame klinisch relevante Problembereiche in der Therapie schwerer psychischer Erkrankungen, wie der affektiver Störungen und der Schizophrenie. Die vorliegenden Untersuchungen fokussierten beispielhaft auf die identifizierten Problembereiche des Managements von Behandlungskomplikationen und Rezidivrisiken:

- Therapieresistente Residualsymptomatik bei Schizophrenie
- Allergische Exantheme unter der Psychopharmakotherapie
- Gewichtszunahme unter Antipsychotika-Behandlung bei Schizophrenie

- Rezidivneigung affektiver Störungen

Die Auswahl der Methoden und der Studiendesigns wurden auf die identifizierten klinischen Probleme lösungsorientiert abgestimmt. Die erzielten Ergebnisse der durchgeführten Projekte unter Einsatz der gewählten Methoden Provokationstest mit Clomipramin, rTMS, psychoedukative Gruppenintervention und Vigilanzsystem, belegen beispielhaft den Nutzen Problem-orientierter klinischer und patientennaher Forschungsansätze zur Optimierung eines Behandlungsprozesses.

Die Behandlungskomplikation Therapieresistenz wurde konkret in einer klinischen Studie untersucht. Die rTMS erwies sich einer Placebobehandlung gegenüber als überlegen bezüglich der allgemeinen Funktionsfähigkeit im Alltag bei ausgeprägter vorbestehender Negativsymptomatik. Kognitive Beeinträchtigungen infolge der rTMS konnten nicht beobachtet werden (Pub. 1, Pub. 2). Diese Studie legt eine klinisch relevante Wirksamkeit bei ausgeprägter Negativsymptomatik nahe.

Beide untersuchten Nebenwirkungen als mögliche Behandlungskomplikationen sind von hoher klinischer Relevanz, metabolische Nebenwirkungen wegen der kardiovaskulären Langzeitriskien und allergische Exantheme aufgrund des akuten und potentiell schwerwiegenden Verlaufs.

Einerseits wurde der für das Management relevante Nutzen eines Projektes „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“, zur Risikoeinschätzung und Überwachung von Nebenwirkungen am Beispiel allergischer Exantheme verdeutlicht (Pub. 3) und die klinische Relevanz allergischer Exantheme herausgestellt. Die höchsten Inzidenzraten schwerer kutaner Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit Substanzmissbrauch, Manie und Depression beobachtet. Gleichzeitig führten die in dieser Indikation häufig verordneten affekt-stabilisierenden Medikamente Lamotrigin und Carbamazepin zu den statistisch signifikant ausgeprägtesten gepoolten Inzidenzraten (Pub. 3).

Andererseits wurde ein Verbesserungspotential zum Management der Sicherheit der Arzneimitteltherapie durch Anleitung des psychiatrischen Patienten zur aktiven Unterstützung der Verträglichkeit durch Verhaltensänderungen belegt, indem in einer randomisierten, offenen Studie ein psychoedukatives Gewichtsmanagementprogramm nach einem Jahr eine reduzierte Zunahme des Bauchumfangs und des Blutzuckers bewirkte (Pub. 4).

Aufgrund der Rezidivneigung affektiver Störungen wurde zur Verbesserung der individuellen Indikationsstellung einer Erhaltungstherapie ein möglicher Prädiktor untersucht. Mit Hilfe des Clomipramin-Challenge bei Gesunden konnte durch die Bestimmung von HVA und HIAA der Zusammenhang von serotonerger und dopaminerger Aktivierung sowie Prolaktinsekretion dargestellt werden, um so das Verständnis der neurophysiologischen Abläufe und die Interpretierbarkeit der Befunde zu verbessern (Cordes 2011 (Pub. 5)). Durch den Nachweis einer positiven Korrelation der intraindividuellen 5-HIAA Veränderungen und der Prolaktinsekretion nach Infusion des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Clomipramin wurde unterstrichen, dass die Prolaktinsekretion Ausdruck zentral serotonerger Wirksamkeit des Clomipramins ist (Cordes 2011 (Pub. 5)). Die Befunde weisen darauf hin, dass die Reagibilität des tubero-infundibulären Systems auf Clomipramin einen Hinweis auf die Funktion des monoaminergen Systems gibt und insofern auch klinisch relevant sein könnte.

Im einem weiteren Schritt wurde gezeigt, dass der Prolaktinanstieg nach serotonerger Stimulation bei remittierten Patienten mit hereditärer affektiver Störung im Vergleich zu gesunden Angehörigen unabhängig von der verabreichten Erhaltungstherapie signifikant niedriger war und daher unabhängig von Medikation und Symptomatik nachweisbar ist (Pub. 6). Eine durchgeführte Pilotstudie konnte die Annahme einer Eignung des Clomipramin-Challenge als variabler Risikoindikator für eine erhöhte Rezidivneigung bisher nicht belegen (Cordes 2005). Wir gehen davon aus, dass die Prolaktin-Sekretion nach Clomipramin sowohl eine stabile Komponente beinhaltet, die eine Unterscheidung zu Gesunden ermöglicht, als auch eine variable Komponente, die ein Rezidivrisiko anzeigen kann. Für den Nachweis einer Eignung des Clomipramin-Testes für eine risiko-adaptierte Indikationsstellung einer Erhaltungstherapie bedarf es weiterer Verlaufstudien an größeren Fallzahlen.

In der Verknüpfung der methodischen Ansätze wird auf die langfristige somatische und psychische Gesundheit fokussiert, indem prognostisch relevante Aspekte wie akute und chronische Nebenwirkungen, Residualsymptomatik und Indikation einer Erhaltungstherapie thematisch bearbeitet werden. Anhand der konkreten Lösungsansätze der identifizierten Behandlungsprobleme werden Perspektiven für ein verbessertes Management von Behandlungskomplikationen und Rezidivrisiken deutlich.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen Ansätze fachübergreifender Strategien unter Berücksichtigung somatischer und psychischer Aspekte zur Verbesserung des Managements der Therapie von Schizophrenie und affektiver Störungen auf. Die Ergebnisse der durchgeführten Studien weisen eine Reihe von neuen Ansatzmöglichkeiten für die Verbesserung der Versorgung von Schizophrenie und affektiven Störungen auf. Die Akzeptanz und Behandlungstreue bei klinischen Studien in der Indikation Schizophrenie sind allgemein problematisch. Während bei der zweiwöchigen Kurzzeitstudie mit rTMS Studie die Abbruchquote auf einem niedrigen Niveau bei 9% lag, brachen 58% die Gewichtsmanagement-Studie über den Zeitraum von 24 Wochen ab. Offenbar gelang es, die meisten Patienten von einem möglichen vorteilhaften therapeutischen Effekt einer technischen Applikation über einen begrenzten Zeitraum zu überzeugen, während in der Langzeitanwendung einer Psychoedukation, die eine aktive Mitarbeit verlangt, erhebliche Schwierigkeiten bestehen, die Behandlungstreue aufrechtzuerhalten.

Diese bearbeiteten Themen bedürfen der weiteren wissenschaftlichen Untersuchung.

- Der Clomipramin-Test sollte im Langzeitverlauf und in Kombination mit weiteren Prädiktoren hinsichtlich seiner Vorhersagekraft von Krankheitsverläufen affektiver Erkrankungen und die Eignung zur Steuerung einer individualisierten Erhaltungstherapie untersucht werden.
- Der Effekt einer rTMS-Behandlung bei therapieresistenter Negativsymptomatik sollte in Langzeitstudien überprüft werden. Aufgrund des monozentrischen Designs mit kleiner Fallzahl bedarf es einer weiteren Evaluation der Wirksamkeit. Aktuell wird das Ergebnis der kürzlich abgeschlossenen und auf den Ergebnissen der beschriebenen Studie entwickelten und DFG-geförderten multizentrischen Studie erwartet (Cordes 2009).
- Neue strukturierte präventive psychoedukative Gruppenprogramme zur Vermeidung metabolischer Effekte der Antipsychotika sollten entwickelt werden, die die kognitiven Beeinträchtigungen bei Schizophrenie berücksichtigen und das Problem der mangelnden Compliance aktiv angehen. Aufgrund der hohen Drop-out-Rate und fehlenden Wirkung auf das Körpergewicht ist das untersuchte Konzept nicht in die Praxis direkt umzusetzen. Es bedarf der Entwicklung von Krankheitsstadium und Syndrom

adaptierten individualisierten Interventionen zur Lebensstiländerung mit dem Ziel der Erhöhung der Wirksamkeit und der Compliance.

- Eine systematische Erhebung von allergischen Arzneimittelnebenwirkungen führt zu relevanten Erkenntnissen und sollte Anlass geben zur Implementierung von systematischen Vigilanzsystemen in der Akut- und Langzeitbehandlung, verbunden mit Auswertungs- und Fortbildungsstrategien.

Die Arbeit beruht auf der theoretischen Überlegung und auf der Basis praktischer Erfahrung, dass durch die Optimierung des Managements verschiedener klinischer Probleme im Therapieprozess positive Synergien erreicht werden können. Eine wechselseitige Verstärkung der therapeutischen Effekte durch verbesserte Verträglichkeit und Wirksamkeit verbunden mit einer verbesserten Akzeptanz der Behandlung wäre zu erwarten. In zukünftigen Studien sollten die vermuteten komplexen Synergie-Effekte von optimierten Einzelkomponenten untersucht werden.

Es fehlen Diagnosekategorie- und Monotherapie-übergreifende Konzepte. Wünschenswert wären systematische Untersuchungen von komplexen Therapieschemata bei syndromalen Problemkonstellationen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Einflussgrößen. Hierzu bedarf es neuer Studienmodelle, die den Anteil von Einzelfaktoren am Gesamtergebnis einer Behandlung integrieren. Es werden jedoch beispielhaft Effekte kombinierter Behandlungskonzepte im Rahmen von Interventionsstudien dargestellt, einer therapeutisch günstigen Beeinflussung von Residualsymptomatik unter Antipsychotikabehandlung mittels rTMS Behandlung und einer Prävention von metabolischen Nebenwirkungen antipsychotischer Behandlung durch frühzeitige Psychoedukation.

Die Wirkmechanismen unterschiedlicher therapeutischer Ansätze können in der Kombination additiven, augmentierenden oder auch antagonistierenden Charakter haben. Klinisch konnten wir additive und antagonistierende Effekte einer Kombinationstherapie darstellen. Psychoedukation in Kombination mit Olanzapin führte zu einer Reduktion metabolischer Veränderungen und gleichzeitig zu einer Verbesserung der Psychopathologie in der PANSS-Gesamtskala gegenüber der Olanzapin-Monotherapie (Cordes 2011 (Pub. 4)). Es sind phasenabhängig unterschiedliche Wirkverstärkungen im Therapieverlauf der Kombinationsstudie Olanzapin und Psychoedukation anzunehmen. Während zu Therapiebeginn die psychoedukative Antagonisierung der Olanzapin-induzierten Appetitsteigerung im

Vordergrund stand, ermöglichte im Langzeittherapieverlauf die antipsychotische Wirkweise des Olanzapins den Patienten zunehmend von einem krankheitsbedingten ungesteuerten Essverhalten unter Anleitung Abstand zu nehmen.

Mögliche günstige Interaktionen verschiedener Therapieoptionen sind denkbar, die systematisch zu prüfen sind. Beispielsweise ist vorstellbar, dass die kombinierte rTMS-Behandlung in Verbindung mit Antipsychotika die Häufigkeit des Auftretens von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen oder metabolischen Nebenwirkungen senkt, indem es modulierend den von Antipsychotika induzierten blockierenden Mechanismus des Dopamin beeinflusst könnte. Untersuchungen der rTMS-Behandlung auf das Appetitverhalten liegen nicht vor. Es konnte aber über eine links-präfrontale 1Hz-Stimulation eine Beeinflussung der Selbstkontrolle gezeigt werden (Figner 2010). Eine Appetitsteigerung unter einer rTMS-Behandlung als Nebenwirkung ist nicht bekannt und auch aufgrund des Wirkmechanismus nicht plausibel. Denkbar wären jedoch eine appetithemmende Wirkung und ein möglicher präventiver Effekt in Zusammenarbeit mit einer Antipsychotika-Behandlung. Bisher gibt es kaum Untersuchungen zur Interaktion zwischen einer transkraniellen Magnetstimulation bei Depression oder Schizophrenie und der bestehenden basalen antidepressiven oder antipsychotischen Begleitmedikation.

Die praktische Realität der Behandlung besteht in einer mehrdimensionalen Therapie und im Falle der medikamentösen Behandlung in einer zunehmenden Polypharmazie ohne ausreichende Rationalität und der Gefahr von Interaktionen und Unverträglichkeiten. Daher führen wir derzeit eine BMBF-geförderte multizentrische Studie zur Wirksamkeit einer antipsychotischen Kombinationstherapie aus Olanzapin und Amisulprid gegenüber der jeweiligen Monotherapie bei akuter Exazerbation der Schizophrenie durch. Dies soll ein weiterer Schritt in die Richtung einer praxis-relevanten Evaluation von Kombinationstherapie sein.

Die Tendenz zur Spezialisierung der Medizin erschwert die Umsetzung einer aufgrund der somatischen Komorbidität und der Notwendigkeit langjähriger pharmakologischer Behandlung notwendigen integrativen Behandlung.

Grundsatz einer psychiatrischen Behandlung sollte ein ganzheitlicher Ansatz sein, der nicht nur auf eine spezifische aktuelle Symptomkonstellation fokussiert, sondern die unterschiedlichen Dimensionen von Risikofaktoren, somatischer und psychischer Komorbidität, Krankheitsverlauf, pathophysiologischen Aspekten und Verträglichkeit der Behandlung in ein Management der Akut- und Langzeittherapie miteinbezieht.

Komplikationen sind meist nicht nosologie- und symptom-spezifisch, sondern haben meist syndromalen oder auch psychosomatischen Charakter.

Versorgungsforschung sollte die Wirksamkeit mehrdimensionaler, interdisziplinärer und kombinierter Ansätze des Managements diagnostisch-therapeutischer Maßnahmen in Früh- und Spätstadien der Erkrankung auf den Langzeitverlauf schwerer psychischer Erkrankungen untersuchen, um zukünftig zu einer fachübergreifenden Patientenversorgung beizutragen, die zu einer Verbesserung der Qualität der Behandlung und der Wirtschaftlichkeit führen kann.

5 Zusammenfassung

Die Behandlungskomplikationen Therapieresistenz und Arzneimittelnebenwirkungen sowie die Rezidivneigung tragen häufig zu einem ungünstigen, chronischen Krankheitsverlauf mit der Folge von Erwerbs- und Berufsunfähigkeit bei.

Während in der Akutbehandlung besonders die Wirksamkeit und die unmittelbar auftretenden Nebenwirkungen der Therapieformen im Vordergrund stehen, so sind für die Rezidivprophylaxe vermehrt auch die somatischen Langzeitfolgen der Therapie und die Risikofaktoren für Rückfälle und Chronifizierung relevant.

Trotz Anwendung wirksamer pharmakologischer Therapien bei Manifestation des Krankheitsbildes wird meist keine vollständige Remission erzielt und ein Rückfall nicht verhindert. Für eine individuell angepasste Langzeitbehandlung fehlen Prädiktoren des Krankheitsverlaufes und der Wirksamkeit einer Rezidivprophylaxe. Zudem beeinträchtigen die Nebenwirkungen in der Akut- und Langzeittherapie die somatische Gesundheit, die Compliance und den Behandlungserfolg.

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen ist ein optimiertes Management des Behandlungsprozesses mit dem Ziel einer Verbesserung des langfristigen psychischen und somatischen Gesundheitszustandes im Rahmen dieser schweren psychischen Erkrankungen durch Erreichung einer verminderten Rezidivrate, einer Remission von therapieresistenter Residualsymptomatik und der Vermeidung von Arzneimittelnebenwirkungen.

Die Themenbereiche verbindet eine klinisch ausgerichtete Arztperspektive, die Patienten-Risikofaktoren aus der Vorgeschichte und der aktuellen Behandlung ebenso wie mögliche zukünftige psychische und somatische Folgewirkungen für eine Planung und Fortentwicklung der Therapie einbezieht und Einzelaspekte in der Zusammenschau verknüpft. So sind hereditäre Belastung, therapieresistente Negativsymptomatik und

metabolische Nebenwirkungen nachhaltige Faktoren, die auf die Prognose der seelischen und körperlichen Gesundheit Einfluss haben können.

Die Grundannahmen waren, dass ein neurohormoneller Challenge als Indikator des Krankheitsverlaufs die Indikationsstellung der Erhaltungstherapie unterstützt, rTMS bei Therapieresistenz wirksam ist sowie schwere allergische Exantheme durch ein Vigilanzsystem erfasst werden und Psychoedukation die Gewichtszunahme unter Olanzapin mildert.

Die angewendete Verknüpfung von Optimierungsmaßnahmen in diesen Bereichen lässt in der Praxis eine wechselseitig positive Verstärkung der gewünschten therapeutischen Effekte erwarten.

Die dem individuellen Rezidivrisiko angepasste Indikationsstellung einer Erhaltungstherapie ist von klinischer Relevanz. Eine Charakterisierung des Clomipramin-Challenge bei gesunden Verwandten von depressiven Patienten zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen den intraindividuellen Veränderungen von peripheren Monoaminmetaboliten nach serotonerger Stimulation und dem Anstieg des zentralen Hormons Prolaktin im Blut (Cordes 2011, Pub.5). Dies kann als Hinweis auf die Bedeutung peripherer Monoaminmetabolite für zentral-nervöse Prozesse gedeutet werden. Bei Patienten mit positiver Familienanamnese ist ein erhöhtes Risiko für einen rezidivierenden und chronischen Verlauf bekannt. Der Prolaktinanstieg nach serotonerger Clomipramin-Stimulation bei remittierten Patienten mit hereditärer Depression war im Vergleich zu gesunden Angehörigen unabhängig von der Medikation signifikant niedriger (Cordes 2009, Pub.6). Die unterschiedlichen Reaktionsmuster zwischen Krankheitsträgern und verwandten Gesunden sprechen für ein erworbenes und möglicherweise für die frühe Erkennung eines Rezidivrisikos relevantes Merkmal. Zum Nachweis der Eignung des Clomipramin-Testes für die Vorhersage eines Rezidivrisikos bedarfs es weiterer Verlaufsuntersuchungen.

Auf der Handlungsebene der Therapiedurchführung wurde die Wirksamkeit von zehn Behandlungen mit rTMS bei therapieresistenter Residualsymptomatik mittels einer randomisierten Studie mit Verblindung von Untersuchern und Patienten und kontrolliert durch Plazebo-Behandlung geprüft. In der Gruppe chronisch residualer schizophrener Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik wurde ein signifikanter Zeit- und Gruppeneffekt der rTMS auf die Funktionsfähigkeit im Alltag nachgewiesen (Cordes 2010, Pub.1), während keine signifikanten Gruppenunterschiede der erhobenen kognitiven Parameter zu beobachten waren (Mittrach 2010, Pub.2).

In der Anleitung des Patienten zur aktiven Unterstützung der Verträglichkeit durch Verhaltensänderungen liegt ein weiteres Verbesserungspotential zur Erhöhung der Sicherheit und Akzeptanz der Psychopharmakotherapie. Wir zeigten in einer kontrollierten randomisierten und offenen Studie, dass eine psychoedukative Gruppenintervention über 24 Wochen zu einer signifikant geringeren Zunahme des Bauchumfanges und des Blutzuckers nüchtern und im Blutzucker-Belastungstest nach 48 Wochen führte (Cordes 2011, Pub.4).

Am Beispiel der Auswertung im Rahmen des Projektes „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ gemeldeter allergischer Exantheme unter Psychopharmaka werden konkrete Ergebnisse zur Risikenabschätzung gewonnen. Die höchsten Inzidenzraten schwerer kutaner Nebenwirkungen lagen bei Patienten mit Substanzmissbrauch, uni- und bipolarer Depression vor. Gleichzeitig führten die in dieser Indikation häufig verordneten affektiv stabilisierenden Medikamente Lamotrigin und Carbamazepin zu den statistisch signifikant ausgeprägtesten gepoolten Inzidenzraten (Lange-Asschenfeldt 2009, Pub.3).

Das Thema Therapieresistenz wird in zwei von unabhängigen Gutachtern positiv bewerteten DFG- bzw. BMBF-geförderten Folgeprojekten zu Kombinationsbehandlungen weiterverfolgt, indem sowohl die Kombination rTMS mit Antipsychotika als auch die Kombination von zwei verschiedenen Antipsychotika bei Schizophrenie untersucht werden (Cordes 2009).

Zukünftige Versorgungsforschung sollte die Wirksamkeit fachübergreifender, kombinierter und Prognose-geleiteter Ansätze des Managements diagnostisch-therapeutischer Maßnahmen in Früh- und Spätstadien der Erkrankung auf den Langzeitverlauf schwerer psychischer Erkrankungen untersuchen. Eine engere Verknüpfung unterschiedlicher Therapieprozess-Schritte in neue Studienkonzepte wäre anzustreben.

6 Literaturangaben

Abel KM, Wicks S, Susser ES, Dalman C, Pedersen MG, Mortensen PB, Webb RT (2010) Birth weight, schizophrenia, and adult mental disorder: is risk confined to the smallest babies? *Arch Gen Psychiatry* 67(9):923-30

Agelink MW, Kornischka J, Cordes J, Klimke A, Hauner H, Ziegler D (2006) Allgemeinmedizinische Aspekte der Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation. *Dtsch Arztebl* 103(42): A-2802 / B-2437 / C-2345

Agid O, Kapur S, Warrington L, Loebel A, Siu C (2008) Early onset of antipsychotic response in the treatment of acutely agitated patients with psychotic disorders. *Schizophr Res* 102(1-3):241-8

Ågren H, Terenius L (1985) Hallucinations in patients with major depression: interaction between CSF monoaminergic and endorphinergic indices. *J Affective Disorders* 9:25-34

Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B, Schou M, Wolf T, Alda M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, et al. (1995) Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 21; 33(2):67-75

Akira S, Taga T, Kishimoto T (1993) Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 54:1-785

Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. (1999) Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156(11):1686–1696

Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Vázquez-Barquero JL, Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pérez-Pardal T, Ramírez-Bonilla ML, Crespo-Facorro B. (2006) Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naive first-episode psychosis patients: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 67(8):1253-60

Alvarez-Jiménez M, Hetrick SE, González-Blanch C, Gleeson JF, McGorry PD (2008) Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 193(2):101-107

Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E (2007) Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia* 48:1360-1365

American Psychiatric Association (APA) (2000) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. In: American Psychiatric Association (APA), editor. Practice guidelines for the treatment of people with psychiatric disorders. Washington: APA; p.413-96

Anderson IM, Ware CJ, da Roza Davis JM, Cowen PJ. (1992) Decreased 5-HT-mediated prolactin release in major depression. *Br J Psychiatry* 160:372-8

Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M et al. (1997) Hypofrontality in schizophrenia: disturbed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 349:1730-1734

Angst J (1986) The course of affective disorders. *Psychopathology* 19 Suppl.2:47-52

Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. (2007) Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 68:1701-1709

Arndt KA, Jick H (1976) Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 235:918-923

Ascher-Svanum H, Stensland M, Zhao Z, Kinon BJ (2005) Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 13; 5(1):3

Ascher-Svanum H, Stensland MD, Kinon BJ, Tollefson GD (2005) Weight gain as a prognostic indicator of therapeutic improvement during acute treatment of schizophrenia with placebo or active antipsychotic. *J Psychopharmacol* 19(6 Suppl):110-7.

Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, Eysel UT, Benali A (2008) High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Exp Brain Res* 188(2):249-61

Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K (1998) Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 45(3):309-14

Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthøj BY, Nordentoft M, Lublin H, Fink-Jensen A, Lindhardt A, Mortensen PB. (2009) Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 71(2):103-8

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1:1106-1107

Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al. (1995) Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 5;274(1):29-34

Berger K, Heuschmann UP, Hense HW, Keil U (2006) Universitätskliniken brauchen neue Strukturen. *Deutsches Ärzteblatt* 103 (38) 2449-2454

Bell S, Shipman M, Bystritsky A, et al. (2006) Fluoxetine treatment and testosterone levels. *Ann Clin Psychiatry* 18:19-22

Bigby M (2001) Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 137:765-770

Bigby M, Jick S, Jick H, et al. (1986) Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 256:3358-3363

Björntorp P (1987) The association between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand* 723:121-134

Björntorp P (1991) Metabolic implications of fat distribution. *Diabetes Care* 14:1132-1143

Blumberger DM, Fitzgerald PB, Mulsant BH, Daskalakis ZJ (2010) Repetitive transcranial magnetic stimulation for refractory symptoms in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 23(2):85-90

Borst SE (2004) The role of TNF- α in insulin resistance. *Endocrine* 23:177-182

Brar JS, Ganguli R, Pandina G, Turkoz I, Berry S, Mahmoud R (2005) Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 66(2):205-12

Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt HH. (2004) Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I (1991) Harvard Medical Practice Study I. *Qual Saf Health Care* 13(2):145-51

Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. (1997) *Br J Psychiatry* 71:502-8

Brönnner M, Betz C, Christ S, Froböse T, Pitschel-Walz G, Bäuml J (2010) Wellness-activities to prevent metabolic syndrome among patients with schizophrenia. *Psychiatr Prax*. 37(1):7-19

Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himmelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W (2010) The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 36(1):71-93

Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R (2007) Prevention of adverse drug reactions in older patients. *Z Gerontol Geriatr*. 40(4):241-54

Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA et al. (2003) Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160:2209-2215

Canadian Psychiatric Association (CPA) (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. *Can J Psychiatry* 46 Suppl 1:5S-90S

Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St Sauver J (2008) Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res* 98(1-3):287-94

Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer JP, Manoukian SV, Banerji MA, Lebovitz HE, Hennekens CH (2004) Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 7:4-18

Chen CK, Chen YC, Huang YS (2009) Effects of a 10-week weight control program on obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 12-month follow up. *Psychiatry Clin Neurosci* 63(1):17-22

Cho SS, Strafella AP (2009) rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One* 21; 4(8):e6725

Chrousos GP. (2000) The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl.2:50–55

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP (1991) Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 27; 266(20):2847-51

Clark LK, Warman D, Lysaker PH (2010) The relationships between schizophrenia symptom dimensions and executive functioning components. *Schizophr Res* 124(1-3):169-75

Cleare AJ, Murray RM, O'Keane V (1998) Assessment of serotonergic function in major depression using d-fenfluramine: relation to clinical variables and antidepressant response. *Biol Psychiatry* 44:555-561

Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL (1989) Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders.

Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. Arch Gen Psychiatry 46(7):587-99

Coccurello R, Moles A (2010) Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. Pharmacol Ther 127(3):210-51

Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls-Sole, Boget T, Barrantes N, Catarineu S, Font M, Lomena FJ (1999) Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67(1):129-30

Cordes J, Mobascher A, Arends M, Agelink MW, Klimke A (2005) A new method for the treatment of depression: repetitive transcranial magnetic stimulation. Dtsch Med Wochenschr 8; 130(14):889-92

Cordes J, Klimke A, Supprian T, Malevani J, Krieger K, Jänner M, Henning U (2005) Die neurokroner Reaktion auf den Clomipramin-Challenge als Prognosemerkmal der Depression. Der Nervenarzt, Band 76, Supplement 1, S 80

Cordes J, Arends M, Mobascher A, Brinkmeyer J, Kornischka J, Zielasek J, Eichhammer P, Klimke A, Winterer G, Agelink MW (2006a) Potential Clinical Targets of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Schizophrenia. Neuropsychobiology 13; 54(2):87-99

Cordes J, Klimke A, Kornischka J, Agelink MW, Hauner H (2006b) Therapie der Schizophrenie mit Antipsychotika: Gewichtszunahme ist ein relevanter Faktor. Der Neurologe & Psychiater (1-2):45–51

Cordes J, Sinha-Röder A, Kahl KG, Malevani J, Thuenker J, Lange-Asschenfeldt C, Hauner H, Agelink MW, Klimke A (2008) Therapeutic Options for Weight Management in Schizophrenic Patients Treated with Atypical Antipsychotics. Fortschr Neurol Psychiatr 76 (12):703-14

Cordes J, Falkai P, Arends M, Winterer G, Woelwer W, Ohmann C, Langguth B, Landgrebe M, Wobrock T (2009) Design of a sham-controlled, randomised multicenter study of the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of

negative symptoms in residual schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 259 Suppl 2:189-97

Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK (2009) Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 28; 302(16):1765-73

Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM (2003) Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160(11):2063-5

CPMP Working Party of Medical Products (1990) Note for Guidance Good Clinical Practics for Trials on Medicinal Products in European Community. *Pharm Ind* 52; 1476-1504

Crow TJ (1980) Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 137:383-6

Crow TJ (1985) The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 11(3):471-86

Cutting J (1986) Outcome in schizophrenia: Overview. In: Maneros A, Andreasen NC, Tsuang MT (eds.): *Positive versus negative schizophrenia*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1991

d'Amato T, Rochet T, Dalery J, Laurent A, Chauchat JH, Terra JL, Marie-Cardine M (1992) Relationship between symptoms rated with the Positive and Negative Syndrome Scale and brain measures in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 44(1):55-62

Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A (2004) Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunol* 25:4-7

Dartnell JG, Anderson RP, Chohan V, Galbraith KJ, Lyon ME, Nestor PJ, Moulds RF. (1996) Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust.* 164(11):659-62

De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ (2009) Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the

European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 24(6):412-24

De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU (2011) Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 26(3):144-58

Derning WE *Out of crisis*. 2. Auflage. Cambridge/Mass: Massachusetts Institute of Technology Press; 1986

Deuser J. *Disease Management. Perspectives on Managed Care*. Vol. 2, 1999:44-5

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. (2009) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung, 1. Auflage DGPPN, ÄZQ, AWMF - Berlin, Düsseldorf

Dickerson FB, Brown CH, Kreyenbuhl JA, Fang L, Goldberg RW, Wohlheiter K, Dixon LB (2006) Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 113(4): 306-13

Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A (2010) Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 71(4):411-8

Drabik A, Büscher G, Thomas K, Graf C, Müller D, Stock S. (2012) Patients with Type 2 Diabetes Benefit from Primary Care-Based Disease Management: A Propensity Score Matched Survival Time Analysis. *Popul Health Manag*

Drieling T, Biedermann NC, Scharer LO et al. (2007) Psychotropic Drug-Induced Change of Weight: A Review. *Fortschr Neurol Psychiatr* 75 (2): 65–80

Ebenbichler C, Laimer M, Kranebitter M et al. (2005) The soluble leptin receptor in olanzapine-induced weight gain: results from a prospective study. *Schizophr Res* 75(1):143–146

Engel RR, Grohmann R, R  ther E, Hippus H (2004) Research methods in drug surveillance. *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 1:S12-5

Eschweiler GW, Plewnia C, Bartels M (2001) Which patients with major depression benefit from prefrontal repetitive magnetic stimulation. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 69(9):402-9

Evans S, Newton R, Higgins S (2005) Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39: 479-486

Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K (2003) Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatr Scand* 108(5): 324-32

Faulkner G, Cohn T, Remington G (2007) Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 24(1):33(3):654-6

Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E (1998) Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 7 (2): 65-8

Fenton WS, Chavez MR (2006) Medication-Induced Weight Gain and Dyslipidemia in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163(10):1697-704

Figner B, Knoch D, Johnson EJ, Krosch AR, Lisanby SH, Fehr E, Weber EU (2010) Lateral prefrontal cortex and self-control in intertemporal choice. *Nat Neurosci* 13(5):538-9

Fitzgerald P, Dinan TG (2008) Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol* 22(2 Suppl):12-9

Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, Maj M, McIntyre RS, Naber D, Newcomer JW, Olfson M, Osby U, Sartorius N, Lieberman JA (2008) Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 69(4):514-9

Ferner RE, Coleman J (2005) Anticipating, preventing and investigating medication errors. *Clin Med.* 5(1):12-5

Flory JD, Mann JJ, Manuck SB, Muldoon MF (1998) Recovery from major depression is not associated with normalization of serotonergic function. *Biol Psychiatry* 43:320-326

Feeney L, Dempsey J, Moynihan F, Barry S (2003) Changes in body mass indices of patients with schizophrenia 3 years following the introduction of a weight management programme. *Ir Med J* 96 (9):276-277

Frank E (1997) Enhancing patient outcomes: treatment adherence. *J Clin Psychiatry* 58 Suppl 1:11-4

Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A (2009) Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 108(1-3):11-24

Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO, Rosa M, Rigonatti SP, Camprodon J, Walpoth M, Heaslip J, Grunhaus L, Hausmann A, Pascual-Leone A. (2006) Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 9(6):641-54

Fritze J (1993) Unerwünschte Begleitwirkungen der Antidepressiva und ihre Behandlung. In: Möller HJ. *Therapie psychiatrischer Erkrankungen.* Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. 287-301

Gabbard GO, Kay J. (2001) The fate of integrated treatment: whatever happened to the biopsychosocial psychiatrist? *Am J Psychiatry* 158(12):1956-63.

Gaebel W (1985) Influence of treatment course on the success of psychopharmacotherapy. *Psychiatr Prax* 12(1):13-8

Gaebel W (Hrsg.) (1995) *Qualitätssicherung im psychiatrischen Krankenhaus,* Springer-Verlag Wien, New York

Gaebel W (1993) The importance of non-biological factors in influencing the outcome of clinical trials. *British journal of psychiatry Suppl.* 163:45-50

Gaebel W (1996) Prediction of response to acute neuroleptic treatment in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 11 Suppl 2:47-54

Gaebel W (1997) Towards the improvement of compliance: the significance of psychoeducation and new antipsychotic drugs. *International clinical psychopharmacology* 12:37-42

Gaebel W, Falkai P (2000) *Praxisleitlinien in der Psychiatrie: Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen*. Darmstadt: Steinkopff

Gaebel W (Hrsg.) (2001) *Zukunftsperspektiven in der Psychiatrie und Psychotherapie*, Steinkopff Verlag, Darmstadt

Gaebel W (2002) Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen In: Gaebel W, Müller-Spahn F (2002) *Diagnostik und Therapie psychischer Störungen* Kohlhammer Verlag, Stuttgart 245-366

Gaebel W, Müller-Spahn F (2002) Diagnostisch-therapeutischer Prozess in der Psychiatrie – Grundprinzipien. In: Gaebel W, Müller-Spahn F (2002) *Diagnostik und Therapie psychischer Störungen*, Verlag W Kohlhammer, 1. Auflage, Stuttgart

Gaebel W, Falkai P (2006) *S3 – Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg.) Springer-Verlag, ISBN: 978-3-7985-1493-5.

Gaebel W, Janssen B, Sommerlad K, Falkai P, Zielasek J (2011) Psychiatrie und Psychotherapie 395-399 In: H. Pfaff, E.A.M. Neugebauer, G. Glaeske, M. Schrappe *Lehrbuch Versorgungsforschung Systematik – Methodik – Anwendung*, Schattauer Verlag, Stuttgart

Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzel- gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J, Theisen FM (2009) Antipsychotic- induced body weight gain:

Predictors and a systematic categorization of the long- term weight course. *J Psychiatr Res* 43(6):620-6

Gerra G, Caccavari R, Zaimovic A, Palladino M, Chittolini B, Giucastro G, Maestri D, Monica C, Fertoni-Affini G, Delsignore R, Brambilla F (1997) Serotonergic function in mothers of opioid addicts: correlation with comorbid depression. *Acta Psychiatr Scand* 96:36-42

Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, Targum SD, Nurnberger JI Jr, Goldin LR, Bunney WE Jr (1982) A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 39(10):1157-67

Giles DE, Jarrett RB, Biggs MM, Guzik DS, Rush AJ (1989) Clinical predictors of recurrence in depression. *Am J Psychiatry* 146(6):764-7

Golden RN, Hsiao J, Lane E, Hicks R, Rogers S, Potter WZ. (1989) The effects of intravenous clomipramine on neurohormones in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 68(3):632-7

Golden RN, Hsiao JK, Lane E, Ekstrom D, Rogers S, Hicks R, Potter WZ. (1990) Abnormal neuroendocrine responsivity to acute i.v. clomipramine challenge in depressed patients. *Psychiatry Res* 31(1):39-47

Golden RN, Ekstrom D, Brown TM, Ruegg R, Evans DL, Haggerty JJ Jr., Garbutt JC, Pedersen CA, Mason GA, Browne J, Carson SW (1992) Neuroendocrine effects of intravenous clomipramine in depressed patients and healthy subjects. *Am J Psychiatry* 149:1168-1175

Golden RN, Heine AD, Ekstrom RD, Bechuk JM, Leatherman ME, Garbutt JC (2002) A longitudinal study of serotonergic function in depression. *Neuropsychopharmacology* 26:653-659

Goyal N, Nizamie SH, Desarkar P (2007) Efficacy of adjuvant high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double-blind sham-controlled study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19(4):464-7

Grohmann R, Engel R, Hippus H, Rütger E (1999) Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie – das AMSP System. *Arzneimitteltherapie* 17: 87-92

Grohmann R, Engel RR, Rütger E, Hippus H (2004) The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 1:4-11

Gunes A, Melkersson KI, Scordo MG, Dahl ML (2009) Association between HTR2C and HTR2A Polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 29(1):65-8

Haddad P (2005) Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J. Psychopharmacol* 19(6 Suppl):16-27

Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P (2004) High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 34 (7): 1157-63

Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman AT (2010) Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand* 122(3):184-91

Hatzinger M, Holsboer-Trachsler E, Müller-Spahn F (2002) Affektive Störungen (F3) In: Gaebel W, Müller-Spahn F (2002) Diagnostik und Therapie psychischer Störungen Kohlhammer Verlag, Stuttgart 373 – 422

Henderson DC, Daley TB, Kunkel L, Rodrigues-Scott M, Koul P, Hayden D (2004) Clozapin and Hypertension: A chart review of 82 Patients. *J Clin Psychiatry* 65(5):686-9

Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC (2005) Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 62(1):19-28

Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, et al. (2005) Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 65: 1016-1020

Hester EK, Thrower MR. (2005) *Ann Pharmacotherapy* 39:302-310

Hewer W, Füessl HS (2009) Medical disorders in psychiatric patients. *Fortschr Neurol Psychiatr* 77(12):720-33

Hoffmann VP, Ahl J, Meyers A, Schuh L, Shults KS, Collins DM, Jensen L (2005) Wellness intervention for patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 66 (12): 1576-9

Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukkarinen H (2004) Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 30(2): 429-34

Hollander E, Stein DJ, Saoud JB, DeCaria CM, Cooper TB, Trungold S, Stanley M, Liebowitz MR. (1992) Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry Res* 42(2):185-8

Holsboer F (1994) Bestandsaufnahme der Forschung in der Neurologie, Psychiatrie und klinischen Psychologie. Bd 26. Projektträger des BMFT Forschung im Dienste der Gesundheit in der Deutschen Forschungsanstalt für Luft- und Raumfahrt e.V. (DLR), Bonn

Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V (2010) Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* 3(2):95-118

Hölzel L, Härter M, Reese C, Kriston L (2011) Risk factors for chronic depression--a systematic review. *J Affect Disord.* 129(1-3):1-13

Houseknecht KL, Robertson AS, Zavadoski W, Gibbs EM, Johnson DE, Rollema H (2007) Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology* 32(2):289-97

Hubschmid T, Ciompi L (1990) Predictors of the course of schizophrenia--a review of the literature. *Fortschr Neurol Psychiatr* 58(10):359-66

Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, et al. (1997) Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 52: 388-393

Hurwitz N, Wade OL (1969) Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1(5643):531-6

Hyttel J Citalopram--pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity (1982) *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 6(3):277-95

Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G et al. (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health organization ten-country study. *Psychological Medicine, Monograph Suppl* 20, Cambridge University Press, Cambridge

Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich L-A (2005) Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 162:79-91

Jandi M, Bittner R, Sack A, Weber B, Günther T, Pieschl D, Kaschka WP, Maurer K (2005) Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *J Neural Transm* 112(7):955-67

Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, Huerta ST, Alva G, Thai TM, Carreon D, Bunney WE Jr (2006) Therapeutic Effects of Individualized Alpha Frequency Transcranial Magnetic Stimulation (α TMS) on the Negative Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 32(3):556-61

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L (1976) Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet.* 30; 2(7992):924-6

Jokinen J, Nordström AL, Nordström P (2007) The relationship between CSF HVA/5-HIAA ratio and suicide intent in suicide attempters. *Arch Suicide Res.* 11(2):187-192

Jørgensen HS. (2007) Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull* 54(4):266-88

Kahl KG, Kruse N, Faller H, Weiß H, Rieckmann P (2002) Expression of tumor necrosis factor- α and interferon- γ mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 27:671-681

Kahl KG (2005a) Metabolisches Syndrom und psychische Erkrankungen: Relevanz, Risikofaktoren, und praktische Konsequenzen. *MMW – Fortschr Med* 147:32-34

Kahl KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Sipos, V, Schweiger U (2005b) Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med* 67:407-412

Kane JM, Evans DL, Fiester SJ, Mirin SM, Pincus HA, Schatzberg AF, Cole JO, Popper CW (1992) Psychopharmacological screening criteria. In: Mattson MR (eds) *Manual of Psychiatric Quality Assurance. A report of the American Psychiatric Association Committee on quality assurance.* APA, Washington DG, pp 189-205

Kanno M, Matsumoto M, Togashi H, Yoshioka M, Mano Y (2003) Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on extracellular serotonin concentration in the rat prefrontal cortex. *J Pharmacol Sci* 93(4):451-7

Kanno M, Matsumoto M, Togashi H, Yoshioka M, Mano Y (2004) Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum. *J Neurol Sci* 15; 217(1):73-81

Kammer T, Scharnowski F, Herzog MH (2003) Combining backward masking and transcranial magnetic stimulation in human observers. *Neurosci Lett.* 12; 343(3):171-4

Kapur S, Arenovich T, Agid O, Zipursky R, Lindborg S, Jones B (2005) Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry* 162(5):939-46

Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E, Simon GE, Bush T, Robinson P, Russo J (1995) Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 5; 273(13):1026-31

Katon WJ, Lin EHB, Russo J, Korff MV, Ciechanowski P et al. (2004) Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. *J Gen Intern Med* 19:1192-1199

Kavoussi RJ, Hauger RL, Coccaro EF (1999) Prolactin response to d-fenfluramine in major depression before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 45:295-299

Keck ME, Sillaber I, Ebner K et al. (2000) Acute repetitive transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 12:3713-3720

Keck ME, Welt T, Muller MB et al. (2002) Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropsychopharmacology* 43: 101-9

Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Norman WH (1992) Recovery and major depression: factors associated with twelve-month outcome. *Am J Psychiatry* 149(1):93-9

Keller MB (1994) Dysthymia in clinical practice: course, outcome and impact on the community. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 383:24-34

Kemp AH, E Gordon, AJ Rush, LM Williams (2008) Improving the Prediction of Treatment Response in Depression: Integration of Clinical, Cognitive, Psychophysiological, Neuroimaging, and Genetic Measures *CNS Spectr* 13 (12):1066-1086

Kemp V (2011) Use of 'chronic disease self-management strategies' in mental healthcare. *Curr Opin Psychiatry* 24(2):144-8

Kendler KS, Robinette CD (1983) Schizophrenia in the National Academy of Sciences-National Research Council Twin Registry: a 16-year update. *Am J Psychiatry* 140:1551-1563

Kilbourne AM, Morden NE, Austin K, Ilgen M, McCarthy JF, Dalack G, Blow FC (2009) Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 31(6):555-63

Kim SJ (2010) Kognitive Effekte einer hochfrequenten rTMS-Behandlung. Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie. Dissertation, in Vorbereitung

Kimyai-Asadi A, Harris JC, Nousari HC (1999) Critical overview: adverse cutaneous reactions to psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 60:714-725

Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD (2001) Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 62(2):92-100

Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Rotelli MD, Kollack-Walker S (2005) Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol* 25(3):255-8

Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Sniadecki JL, Kane JM (2008) Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 102(1-3):230-40

Kirkcaldie MT, Pridmore SA, Pascual-Leone A. (1997) Transcranial magnetic stimulation as therapy for depression and other disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 31(2):264-72

Kissling W (1997) Compliance, quality management and standards in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 35(2):70-2

Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M (1999) Right prefrontal slow repetitive magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 46:1451 – 1454

Klosterkötter J (2008a) Indizierte Prävention schizophrener Erkrankungen. *Dtsch Ärzteblatt* 105(30):532-9

Klosterkötter J (2008b) Prävention psychischer Erkrankungen. In: *Prävention und Versorgungsforschung*. Springer Verlag, 755-771, DOI: 10.1007/978-3-540-73042-2_38

Kotrotsios G, Cordes J, Canales EM, Kahl KG (2009) Metabolische Risiken in der Behandlung der Schizophrenie. *Adipositas* 3: 71-76

Krupnick JL, Sotsky SM, Simmens S, Moyer J, Elkin I, Watkins J, Pilkonis PA (1996) The role of the therapeutic alliance in psychotherapy and pharmacotherapy outcome: findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Journal of consulting and clinical psychology* 64, 532-539

Krebs S, Dormann H, Hahn EG, Schneider HT, Brune K. (2000) Adverse drug effects. Prevention, detection and early intervention by a computer-assisted early warning system. *Dtsch Med Wochenschr* 18; 125(33):984-7

Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA et al. (2003) H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 28(3):519–526

Kundermann B, Strate P, Hemmeter-Spernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S (2009) Mid-term effects of serial sleep deprivation therapy implemented in cognitive-behavioral treatment on the neuroendocrine response to clomipramine in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 43(7):711-20

Kupfer DJ (1991) Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 52 Suppl: 28 - 34.

Kwon JS, Choi JS, Bahk WM, Yoon Kim C, Hyung Kim C, Chul Shin Y, Park BJ, Geun Oh C (2006) Weight Management Program for Treatment-Emergent Weight Gain in Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A 12-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *J. Clin. Psychiatry* 67(4):547-553

Larisch R, Klimke A, Hamacher K, Henning U, Estalji S, Hohlfeld T, Vosberg H, Tosch M, Gaebel W, Coenen HH, Müller-Gärtner HW (2003) Influence of synaptic serotonin level on [¹⁸F]altanserin binding to 5HT₂ receptors in man. *Behav Brain Res* 17; 139(1-2):21-9

Leatherman ME, Ekstrom RD, Corrigan M, Carson SW, Mason G, Golden RN (1993) Central serotonergic changes following antidepressant treatment: a neuroendocrine assessment. *Psychopharmacol Bull* 29(2):149-54

Lee R, Coccaro EF (2010) Plasma homovanillic acid correlates inversely with history of childhood trauma in personality disordered and healthy control adults. *J Neural Transm* 117(11):1327-34

Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. (2007) Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Act Psychiatr Scand* 116(5):317-33

Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM (2009a) A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166(2):152-63

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009b) Second- generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 3; 373(9657):4-5

Levy M, Kewitz H, Altwein W, Hillebrand J, Eliakim M. (1980) Hospital admissions due to adverse drug reactions: a comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur J Clin Pharmacol* 17(1):25-31

Levy M, Azaz-Livshits T, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K (1999) Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. *Eur J Clin Pharmacol* 54(11):887-92

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M; HGDH Study Group (2005) Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62(4):361-70

Liperoti R, Onder G, Landi F, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G (2009) All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 70(10):1340-7

Lisanby SH, Gutman D, Lubner B, Schroeder C, Sackeim HA (2001) Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biological Psychiatry* 49 (5), 460-463

Littrell KH, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Johnson CG (2003) The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J Nurs Scholarsh* 35(3): 237-41

Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis Y (2011) Prolactin and cortisol responses to acute intravenous clomipramine challenge in patients with mania, depression and healthy controls: evidence for reduced serotonergic responsivity. *Neuropsychobiology* 63(2):77-81

Mackin P, Young AH (2005) QTc interval measurement and metabolic parameters in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 66(11):1386-91

Maes M (1999) Major depression and activation of the inflammatory response syndrome. *Adv Exp Med Biol* 461:25-46

Malone KM, Thase ME, Mieczkowski T, Myers JE, Stull SD, Cooper TB, Mann JJ (1993) Fenfluramine challenge test as a predictor of outcome in major depression. *Psychopharmacol Bull.* 29(2):155-61

Mäkinen J, Miettunen J, Isohanni M, Koponen H. (2008) Negative symptoms in schizophrenia: a review. *Nord J Psychiatry* 62(5):334-41

Mannel M, Müller-Oerlinghausen B, Czernik A, Sauer H (1997) 5-HT brain function in affective disorder: d,l-fenfluramine-induced hormone release and clinical outcome in long-term lithium/carbamazepine prophylaxis. *J Affect Disord* 46(2):101-13.

Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L (2002) Serotonergic and dopaminergic neuroendocrine responses of male depressive patients before and after a therapeutic ECT course. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 252(4):172-6

Marneros A (1993) Behandlung schizophrener Erkrankungen. Wesentliches zur Erkrankung und Diagnostik. In: Möller HJ (1993) Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 117-121

Marshall M, Gray A, Lockwood A, Green R. WITHDRAWN: Case management for people with severe mental disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Apr 13;(4):CD000050

McCready RG; Schottish Schizophrenia Lifestyle Group (2003) Diet, smoking, and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. Br J Psychiatry 183:534-539

McElroy SL (2009) Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. J Clin Psychiatry 70 Suppl 3:12-21

McNamara RK, Nandagopal JJ, Strakowski SM, DelBello MP (2010) Preventative strategies for early-onset bipolar disorder: towards a clinical staging model. CNS Drugs 1; 24(12):983-96

Melamed Y, Stein-Reisner O, Gelkopf M, Levi G, Sivan T, Ilievici G, Rosenberg R, Weizman A, Bleich A (2008) Multi-modal weight control intervention for people with persistent mental disorders. Psychiatr Rehabil J 31 (3):194-200

Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K (1998) The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. Arch Gen Psychiatry 55(12):1128-32

Menza M, Vreeland B, Minsky S, Gara M, Radler DR, Sakowitz M (2004) Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. J Clin Psychiatry 65(4):471-7

Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Newman-Tancredi A, Rivet JM, Auclair A, Peglion JL (2001) "S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: I. Receptor binding, electrophysiological, and neurochemical profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram, and clomipramine". The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 298(2):565-80

Milne BJ, Caspi A, Harrington H, Poulton R, Rutter M, Moffitt TE (2009) Predictive value of family history on severity of illness: the case for depression, anxiety, alcohol dependence, and drug dependence. *Arch Gen Psychiatry* 66(7):738-47

Mitchell P, Smythe G (1990) Hormonal responses to fenfluramine in depressed and control subjects. *J Affect Disord* 19(1):43-51

Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Kawahara R (2006) Plasma levels of homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol, and serotonin turnover in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30(3):531-534

Mobascher A, Arends M, Eschweiler GW, Brinkmeyer J, Agelink MW, Kornischka J, Winterer G, Cordes J (2009) Biologische Korrelate präfrontal aktivierender und temporoparietal inhibierender Behandlung mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS). *Fortschritte Neurologie & Psychiatrie* 77 (8):432-43

Moeller O, Norra C, Gründer G (2006) Monoaminergic function in major depression A possibly helpful tool for choosing treatment strategy. *Nervenarzt* 77(7):800-8

Mogg A, Purvis R, Eranti S, Contell F, Taylor JP, Nicholson T, Brown RG, McLoughlin DM (2007) Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: a randomized controlled pilot study. *Schizophr Res* 93(1-3):221-8

Möller HJ, Laux G, Deister A (2005) *Psychiatrie und Psychotherapie. Duale Reihe.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 156(7):1000-6

Mukherjee S, Schur DB, Reddy R. (1989) Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1:495

Nahas Z, Molloy M, Risch SC, George MS (2000) TMS in schizophrenia. In: George MS, Belmaker RH (eds.): *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry.* Washington, DC: American Psychiatric Press 237– 52

Nasrallah HA, Newcomer JW (2004) Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 24(5 Suppl1):7–14

Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, Selke G (2002) Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59(4):337-45

Newcomer JW (2007) Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 68 Suppl 4:8-13

Newcomer JW, Ratner RE, Eriksson JW, Emsley R, Meulien D, Miller F, Leonova-Edlund J, Leong RW, Brecher M (2009) A 24-week, multicenter, open-label, randomized study to compare changes in glucose metabolism in patients with schizophrenia receiving treatment with olanzapine, quetiapine, or risperidone. *J Clin Psychiatry*; 70(4):487-99

Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R et al. (2003) Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? – A systematic review. *Diabet Med* 20:339-348

Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, Glasgow RE, Engelgau MM, Jack L, Isham G, Snyder SR, Carande-Kulis VG, Garfield S, Briss P, McCulloch D. (2002) The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. A systematic review. *Am J Prev Med.* 22(4 Suppl):15-38

Novák T, Horáček J, Mohr P, Kopeček M, Skrdlantová L, Klířová M, Rodríguez M, Spaniel F, Dockery C, Höschl C (2006) The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20 Hz) for negative symptoms in schizophrenia: negative results. *Neuro Endocrinol Lett* 27(1-2):209-13

Nuechterlein KH (1987) Vulnerability models for schizophrenia: state of the art. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds) *Search for the causes of schizophrenia*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, pp 297-316

-
- Nutt DJ (2008) Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 69 Suppl E1:4-7
- O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG (1992) D-fenfluramine induced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. *J Affect Disord* 26:143-150
- Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P (2000) Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 29;45(1-2):21-8
- Padberg F, Grossheinrich N, Pogarell O, Möller H, Fregni F (2007) Efficacy and Safety of Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Affective Disorders, in *Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders*. Edited by Marcolin MA, Padberg F, *Adv Biol Psychiatr*. Basel: Karger; 2007 vol 23, p. 53-83
- Palencia G, Rios C, Sotelo J (2001) Clomipramine increases the striatal concentrations of dopamine and homovanillic acid in rats chronically consuming alcohol. *J Stud Alcohol* 62(6):724-9
- Pendlebury J, Haddad P, Dursun S (2005) Evaluation of a behavioural weight management programme for patients with severe mental illness: 3 year results. *Hum Psychopharmacol* 20(6):447-8
- Perel JM. (1988) Compliance during tricyclic antidepressant therapy: pharmacokinetic and analytical issues. *Clin Chem* 34(5):881-7
- Perkins DO. (2002) Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry* 63:1121-1128
- Pfaff H, Schrappe M (2011) Einführung in die Versorgungsforschung. In: Pfaff H, Glaeske G, Neugebauer E, Schrappe M (Hrsg.). *Lehrbuch Versorgungsforschung*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2-41.
- Phillip M, Laux G (2008) Qualitätsmanagement in der Psychiatrie, *Fortschr Neurol Psychiat* 76; 236-249
- Pintor L, Torres X, Navarro V, Martinez de Osaba MA, Matrai S, Gastó C (2009) Prediction of relapse in melancholic depressive patients in a 2-year follow-up study with

corticotropin releasing factor test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(3):463-9

Pogarell O, Koch W, Pöpperl G et al. (2006) Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [¹²³I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res* 40:307-314

Pogarell O, Koch W, Pöpperl G et al. (2007) Acute rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine. *Psychiatry Res* 2007; 156:251-255

Poulin MJ, Chaput JP, Simard V, Vincent P, Bernier J, Gauthier Y, Lanctot G, Saindon J, Vincent A, Gagnon S, Tremblay A (2007) Management of antipsychotic-induced weight gain: prospective naturalistic study of the effectiveness of a supervised exercise programme. *Aust N Z J Psychiatry* 41(12): 980-9

Prikryl R, Kasperek T, Skotakova S, Ustohal L, Kucerova H, Ceskova E. (2007) Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophr Res.* 95(1-3):151-7

Rachid F, Bertschy G (2006) Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *Neurophysiol Clin* 36(3):157-83

Ravna AW, Sylte I, Dahl SG (2009) Structure and localisation of drug binding sites on neurotransmitter transporters. *J Mol Model* 15(10):1155-64

Reynolds GP. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. (2004) *J Psychopharmacol* 18(3):340–345

Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ (2005) The role of 5-HT_{2C} receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(6):1021–1028

Reynolds GP, Kirk SL (2010) Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-- pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 125(1):169-79

Richelson E (1994) The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl A:34-9

Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, Emrich HM, Schneider U. (2000) High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 11(18):4013-5

Rummel C, Kissling W, Leucht S (2006) Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 19; 3:CD005581

Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123(2-3):225-33

Ryan MCM, Sharifi N, Condren R, Thakore JH (2004a) Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 29:1065-1070

Ryan MCM, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH (2004b) The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug naive patients with schizophrenia. *Life Sci* 74:1999-2008

Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G (2005) Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci* 59 (3): 354-7

Sallee FR, Vrindavanam NS, Deas-Nesmith D, Odom AM, Carson SW, Sethuraman G. (1998) Parenteral clomipramine challenge in depressed adolescents: mood and neuroendocrine response. *Biol Psychiatry* 44(7):562-7

Santiago M, Matarredona ER, Machado A, Cano J (1998) Influence of serotonergic drugs on in vivo dopamine extracellular output in rat striatum. *J Neurosci Res* 52(5):591-8

Schmidt LG, Grohmann R (2002) AMSP – A Model for Improved Drug Safety in Epileptology? *Akt Neurol* 29, Suppl.1:54-57

Schneider AL, Schneider TL, Stark H. (2008) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: A 4-week randomized placebo controlled study. *Brain Stimulation* 1:106–11

Schneider F, Falkai P, Maier W (2011) *Psychiatrie 2020, Perspektiven, Chancen und Herausforderungen*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg

Schrapppe M, Pfaff H (2011) *Health services research: concept and methods*. *Dtsch Med Wochenschr.* 136(8):381-6.

Schrijvers G (2009) *International Journal of Integrated Care – Vol. 9: 06*

Schutter DJ (2009) Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 39(1):65-75

Seidl LG, Thornton GF, Cluff LE (1965) Epidemiological Studies of Adverse Drug Reactions. *Am J Public Health Nations Health* 55:1170-5

Setoguchi S, Wang PS, Alan Brookhart M, Canning CF, Kaci L, Schneeweiss S (2008) Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc.* 56(9):1644-50

Shapira B, Cohen J, Newman ME, Lerer B (1993) Prolactin response to fenfluramine and placebo challenge following maintenance pharmacotherapy withdrawal in remitted depressed patients. *Biol Psychiatry* 33:531-535

Sharma R, Javaid JI, Janicak P, Faull K, Comaty J, Davis JM (1989) Plasma and CSF HVA before and after pharmacological treatment. *Psychiatry Res* 28(1):97-104

Simon V, van Winkel R, De Hert M (2009) Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 70(7):1041-50

Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE (2010) Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 71(7):873-84

Smith M, Porter R (2009) Antipsychotics and risk of diabetes in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 194 (2):186-7

Smith DF, Geday J (2001) PET neuroimaging of clomipramine challenge in humans: focus on the thalamus. *Brain Res.* (16) 892(1):193-7

Sobczak S, Honig A, van Duinen MA, Riedel WJ (2002) Serotonergic dysregulation in bipolar disorders: a literature review of serotonergic challenge studies. *Bipolar Disord* 4:347-456

Soo Kwon J, Choi JS, Bahk WM, Yoon Kim C, Hyung Kim C, Chul Shin Y, Park BJ, Geun Oh C (2006) Weight Management Program for Treatment-Emergent Weight Gain in Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A 12-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Psychiatry* 67(4):547-553

Spagnoli A, Ostino G, Borga AD, D'Ambrosio R, Maggiorotti P, Todisco E, Prattichizzo W, Pia L, Comelli M (1989) Drug compliance and unreported drugs in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 37(7):619-24

Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH (2007) Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 24 (5):481-5.

Spreux-Varoquaux O, Gailledreau J, Vanier B, Bothua D, Plas J, Chevalier JF, Advenier C, Pays M, Brion S (1996) Initial increase of plasma serotonin: a biological predictor for the antidepressant response to clomipramine? *Biol Psychiatry* 15; 40(6):465-73

Stamm K, Salize HJ, Härter M, Brand S, Sitta P, Berger M, Gaebel W, Schneider F (2007) Cost predictors of depressive inpatient episodes in Germany. The health insurer's point of view. *Nervenarzt* 78(6):665-71

Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, Urban N, Malaspina D, Lisanby SH (2008) rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review. *Int J Neuropsychopharmacol.* 11(4):563-76

Stern RS, Steinberg LA (1995) Epidemiology of adverse cutaneous reactions to drugs. *Dermatol Clin* 13:681-688

Strafella AP, Paus T, Barrett J et al. (2001) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 21:RC 157

Strafella AP, Paus T, Fraraccio M et al. (2003) Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 126; 2609-2615

Stübner S, Grohmann R, von Stralendorff I, Rütger E, Möller HJ, Müller-Oerlinghausen B, Engel RR, Horvath A, Greil W (2010) Suicidality as rare adverse event of antidepressant medication: report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project. *J Clin Psychiatry* 71(10):1293-307

Suhara T, Takano A, Sudo Y, Ichimiya T, Inoue M, Yasuno F, Ikoma Y, Okubo Y (2003) High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 60(4):386-91

Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT (2008) Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 165(4):515-23

Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA (2001) Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 53:357-379

Swanbeck G, Dahlberg E (1992) Cutaneous drug reactions. An attempt to quantitative estimation. *Arch Dermatol Res* 284:215-218

Sweeney D, Nelson C, Bowers M, Maas J, Heninger G (1978) Delusional versus non-delusional depression. Neurochemical differences. *Lancet* 100-101

Takano A, Nag S, Gulyás B, Halldin C, Farde L (2011) NET occupancy by clomipramine and its active metabolite, desmethylclomipramine, in non-human primates in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* Feb 19

Tandon R, Jibson MD (2003) Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28 Suppl 1: 9-26

Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Rezneck R (2002) Increased visceral fat distribution in drug-naïve individuals with and without schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:137-141

Thoma P, Daum I (2005) Neurocognitive changes and negative symptoms in schizophrenia *Fortschr Neurol Psychiatr* 73(6):333-42

Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, Haukka J (2006) Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 333(7561):224

Tozzi F, Prokopenko I, Perry JD, Kennedy JL, McCarthy AD, Holsboer F, Berrettini W, Middleton LT, Chilcoat HD, Muglia P (2008) Family history of depression is associated with younger age of onset in patients with recurrent depression. *Psychol Med* 38(5):641-9

Tschoner A, Engl J, Rettenbacher M, Edlinger M, Kaser S, Tatarczyk T, Effenberger M, Patsch JR, Fleischhacker WW, Ebenbichler CF (2009) Effects of six second generation antipsychotics on body weight and metabolism risk assessment and results from a prospective study. *Pharmakopsychiatrie* 42(1):29-34

Trivedi MH, Hollander E, Nutt D, Blier P (2008) Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression. *J Clin Psychiatry* 69(2):246-58

Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K (2006) Glutamatergic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 19; (2):CD003730

Umene-Nakano W, Yoshimura R, Ueda N, Suzuki A, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Otani K, Nakamura J (2009) Predictive factors for responding to sertraline treatment: views from plasma catecholamine metabolites and serotonin transporter polymorphism. J Psychopharmacol PMID:19825907

Upadhyaya Ak, Pennell I, Cowen PJ, Deakin JF (1991) Blunted growth hormone and prolactin responses to L-tryptophan in depression: a state dependent abnormality. J Affect Disord 21:213-218

van der Linden PD, van der LJ, Vlug AE, et al. (1998) Skin reactions to antibacterial agents in general practice. J Clin Epidemiol 51:703-708

Van Tilburg J, van Haften TW, Pearson P, Wijmenga C (2001) Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. J Med Genet 38:569-578

Vreeland B, Minsky S, Menza M, Rigassio Radler D, Roemheld-Hamm B, Stern R (2003) A program for managing weight gain associated with atypical antipsychotics. Psychiatr Serv 54(8):1155-7

Warnock JK, Morris DW. (2003) Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. Am J Clin Dermatol 4: 21-30

Wassermann EM. (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 108(1):1-16

Weber M, Wyne K (2006) A cognitive/behavioral group intervention for weight loss in patients treated with atypical antipsychotics. Schizophr Res 83(1):95-101

Werner C (2006) Veränderungen von Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge. Eine Untersuchung an Probanden und Patienten aus Familien mit hereditären affektiven Psychosen. Dissertation 1-117.

Whale R, Quedstedt DJ, Laver D, Harrison PJ, Cowen PJ (2000) Serotonin transporter (5-HTT) promoter genotype may influence the prolactin response to clomipramine. *Psychopharmacology* 150(1):120-2

Wölwer W, Brinkmeyer J, Riesbeck M, Freimüller L, Klimke A, Wagner M, Möller HJ, Klingberg S, Gaebel W; German Study Group on First Episode Schizophrenia. (2008) Neuropsychological impairments predict the clinical course in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 Suppl; 5:28-34

Wolfsperger M, Greil W, Rössler W, Grohmann R (2007) Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord* 99(1-3):9-17

Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP et al. Negative Symptoms and Hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 959-965

Wu MK, Wang CK, Bai YM, Huang CY, Lee SD (2007) Outcomes of Obese, Clozapine-Treated Inpatients With Schizophrenia Placed on a Six-Month Diet and Physical Activity Program. *Psychiatr Serv* 58:544-550

Yue L, Xiao-Lin H, Tao S (2009) The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain. *Brain Res* 19

Zangen A, Hyodo K (2002) Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 13:2401-2405

Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, Romanelli J, Richter DP et al. (2000) Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Int Med* 160:1818-1823

Ziguras SJ, Stuart GW (2000) A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatr Serv.* 51(11):1410-21

Zink C (1986) *Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch*, 255. Auflage, Berlin, New York: de Gruyter, S. 1-1873.

Zullino D, Mayland G, Schmidt LG, Fähndrich E, Greil W, Horvath A, Rüter E, Engel R, Hippus H, Baumann P (2005) Prescribing practices in German and Swiss psychiatric university and in non-university hospitals: national differences. *Int J Clin Pharmacol Ther* 43(7):339-49

Zwanzger P, Ella R, Keck ME, Rupprecht R, Padberg F (2002) Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry* 1; 51(7):602-3

7 **Abkürzungsverzeichnis**

ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

AMSP: Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

BMI: Body Mass Index

CGI: Clinical Global Impression scale

CRH: Corticotropin-releasing Hormone

DGPPN: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

DLPFC: Dorsolateraler präfrontaler Cortex

EEG: Elektroenzephalographie

GAF: Global Assessment of Functioning

GH: Wachstumshormon

5-HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure

HHNS: Hypophysen- Hypothalamus- Nebennebennierenrinden System

HVA: Homovanillinmandelsäure

Hz: Hertz

IL-6 : Interleukin 6

KG: Kontrollgruppe

KUAW: Kutane unerwünschte Arzneimittelwirkung

MHPG: Methoxyhydroxyphenylglykol

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

PG: Präventionsgruppe

RTMS: repetitive transkranielle Magnststimulation

TNF: Tumor Nekrose Faktor

SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie

UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung

WHO: World Health Organization

8 Danksagung

Herrn Professor Dr. W. Gaebel danke ich für seine Unterstützung meines Habilitationsvorhabens sowie die Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeiten.

Ich danke weiterhin meinen akademischen Lehrern und Mentoren, Herrn Prof. Dr. P. Falkai, Herrn Prof. Dr. A. Klimke, Herrn PD Dr. MW Agelink sowie Herrn Prof. Dr. H. Hauner. Sie haben meinen wissenschaftlichen Werdegang und die Zielrichtung meiner Arbeit maßgeblich beeinflusst und unterstützt.

Weiterhin bedanke ich mich für die Unterstützung durch meine Arbeitsgruppen, insbesondere Frau Dipl. Psych. Thünker und Herrn Dipl. Psych. Regenbrecht.

Weiterhin bedanke ich mich für die Unterstützung meiner Eltern, meiner Ehefrau und Familie und meiner Freunde.

9 Vorgelegte Originalarbeiten

Cordes J, Thünker J, Agelink MW, Arends A, Mobascher A, Wobrock T, Schneider-Axmann T, Brinkmeyer J, Mittrach M, Regenbrecht G, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W. (2010) Effects of 10Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on Clinical Global Impression in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 15; 177(1-2):32-6. (Publikation 1 (Pub. 1), Impact-Factor 2.803)

Mittrach M, Thünker J, Winterer G, Agelink MW, Regenbrecht G, Arends M, Mobascher A, Kim SJ, Wölwer W, Brinkmeyer J, Gaebel W, **Cordes J**. (2010) The tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia with respect to cognitive function. *Pharmacopsychiatry* 43(3):110-7 (Publikation 2 (Pub. 2), Impact-Factor 2.203)

Lange-Asschenfeldt C, Grohmann R, Lange-Asschenfeldt B, Engel R, Rüter E, **Cordes J**. (2009) Cutaneous Adverse Reactions to Psychotropic Drugs: Data from the AMSP Multicenter Surveillance Program. *The Journal of Clinical Psychiatry* 70(9): 1258-65. (Publikation 3 (Pub. 3), Impact-Factor 5.218)

Cordes J, Thünker J, Regenbrecht G, Zielasek JR, Correll CU, Schmidt-Kraepelin C, Lange-Asschenfeldt C, Agelink MW, Kahl KG, Gaebel W, Klimke A, Hauner H. (2011) Can an early weight management program (WMP) prevent olanzapine (OLZ)-induced disturbances in body weight, blood glucose and lipid metabolism? Twenty-four- and 48-week results from a 6-month randomized trial. *The World Journal of Biological Psychiatry* 0, 1-13. (Publikation 4 (Pub 4), Impact-Faktor 2.048)

Cordes J, Kahl KG, Werner C, Henning U, Regenbrecht G, Larisch R, Schmidt-Kraepelin C, Thünker J, Agelink MW, Löffler S, Hohlfeld T, Gaebel W, Klimke A. (2011) Clomipramine-induced serum prolactin as a marker for serotonin and dopamine turnover: results of an open label study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 261(8):567-73. (Publikation 5 (Pub. 5), Impact-Faktor 3.637)

Cordes J, Larisch R, Henning U, Thünker J, Werner C, Orozco G, Mayoral F, Rivas F, Auburger G, Tosch M, Rietschel M, Gaebel W, Müller HW, Klimke A. (2009) Abnormal neuroendocrine response to clomipramine in hereditary affective psychosis. *Depression and Anxiety* 26(8) E111-9. (Publikation 6 (Pub. 6), Impact-Faktor 2.926)