

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Gaebel

Gewichtszunahme unter antipsychotischer Pharmakotherapie,
psychisches Befinden und vegetative Parameter – Ergebnisse einer
Doppelblindstudie mit Clozapin und Olanzapin

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Axel Ruttmann
(2016)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ansgar Klimke

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Rüdiger Seitz

Zusammenfassung

Hintergrund: Gewichtszunahme ist ein häufiger Begleiteffekt einer antipsychotischen Pharmakotherapie und gilt nicht nur als Risikofaktor für die Entstehung metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen, sondern ist auch mit einer höheren Prävalenz affektiver Störungen assoziiert. Für die Behandlung schizophrener Störungen ergeben sich dadurch nicht nur Nachteile für die Therapiecompliance, sondern möglicherweise auch für die Effektivität und Sicherheit einer antipsychotischen Pharmakotherapie.

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war es, das Ausmaß einer unter Olanzapin- und Clozapin-Behandlung auftretenden Gewichtszunahme zu untersuchen und dabei Zusammenhänge mit Veränderungen im Bereich der Psychopathologie, des subjektiven Wohlbefindens sowie des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Patienten mit schizophrenen und schizoaffektiven Störungen zu überprüfen.

Methoden: Der Autor analysierte explorativ die Daten einer randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie, bei der sich 114 Patienten mit schizophrener oder schizoaffektiver Störung einer 26-wöchigen Behandlung mit 5 - 20 mg Olanzapin oder 50 - 600 mg Clozapin unterzogen und korrelierte Veränderungen im Body Mass Index (BMI) mit Veränderungen der Psychopathologie, dem subjektiven Wohlbefinden sowie dem Blutdruck und der Herzfrequenz. Alter und Geschlecht sowie Krankheits- und Behandlungsdauer wurden dabei als mögliche Einflußfaktoren berücksichtigt.

Ergebnis: Im Durchschnitt stieg der BMI während der Intervention um $1,61 \text{ kg/m}^2$ ($SD = 2.07$; $t(96) = 7.64$; $p < .001$), welches einer mittleren Gewichtszunahme von 7,0 Prozent entsprach. Eine Zunahme im BMI war dabei mit einer höheren Therapieresponse (BPRS, $R^2 = .090$, $F(1,44) = 4.25$, $p = .045$; PANSS-Gesamt-Score, $R^2 = .087$, $F(1,44) = 4.12$, $p = .049$) und einem größeren subjektiven Wohlbefinden assoziiert (SWN-Gesamt-Score, $R^2 = .041$, $F(1,96) = 4.07$, $p = .047$), ein Abfall im BMI hingegen mit einer stärkeren Ausprägung im Bereich der Minussymptomatik ($t(96) = 2.90$, $p = .005$) und der PANSS-Subskala „allgemeine Psychopathologie“ ($t(96) = 2.45$, $p = .017$). Bei den Kreislaufparametern wiesen weder Blutdrücke, noch Herzfrequenzen signifikanten Veränderungen auf (systolisch, $t(96) = 1.612$; $p = .110$; diastolisch, $t(96) = 0.639$, $p = .524$; Herzfrequenz, $t(96) = 1.826$, $p = .071$); lediglich innerhalb der Clozapin-Gruppe kam es zu einem Anstieg der Herzfrequenz um 9/Min ($t(48) = 4.093$, $p < .001$), welches jedoch nicht mit einer Gewichtszunahme korrelierte ($r(49) = -0.053$; $p = .719$).

Schlußfolgerung: Ein negativer Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und der Therapieresponse, dem subjektive Wohlbefinden, dem Blutdruck oder der Herzfrequenz ließ sich nicht nachweisen. Gewichtszunahme korrelierte stattdessen mit der Therapieresponse und war mit besseren Resultaten im Bereich der Minussymptomatik, der allgemeinen Psychopathologie sowie einem höheren subjektiven Wohlbefinden assoziiert.

Abkürzungsverzeichnis

5HT	5-Hydroxy-Tryptophan (Serotonin)	MSH	Melatonin Stimulating Hormone
AGRP	Agouti Related Proteine	NEAT	Non-Exercise Activity Thermo- genesis
ARC	Nucleus Arcuatus	LHA	Lateral Hypothalamic Area
AMP	Adenosin-Monophosphat	LOCF	Last Observation Carried Forward
ADP	Adenosin-Diphosphat	NPY	Neuropeptide Y
ATP	Adenosin-Triphosphat	NTS	Nucleus Tractus Solitarius
BMI	Body Mass Index	OR	Odds Ratio
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
CART	Cocaine- And Amphetamine Related Transcript	PFA	Perifornical Area
CGI	Clinical Global Impression	POMC	Pro-Opio-Melano-Cortin
CRH	Corticotropin Releasing Hormone	PVN	Periventricular Nucleus
DALY	Disability Adjusted Life Years	SGA	Second Generation Antipsychotics
DMH	Dorsomedialer Hypothalamus	SPA	Spontaneous Physical Activity
EI	Energy Input	SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
DEE	Daily Energy Expenditure	SWN	Subjective Well Being Under Neuroleptic Treatment
FGA	First Generation Antipsychotics	TMN	Nucleus Tuberosomamillaris
GHS	Growth Hormone Secretagogue	TNF	Tumor necrosis factor
HDL	High Density Lipoproteine	VMN	Nucleus Ventromedialis
IDF	Internationale Diabetes- Föderation	WHO	World Health Organization
KHK	Koronare Herzerkrankung	ZNS	Zentrales Nervensystem
MC4	Melanocortin 4		
MCH	Melanocyte Concentrating Hormone		

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Adipositas.....	1
1.1.1	Adipositas in der Allgemeinbevölkerung	1
1.1.2	Adipositas und körperliche Gesundheit bei Schizophrenie.....	1
1.2	Gewichtszunahme im Rahmen einer Pharmakotherapie	2
1.2.1	Zeitliche Entwicklung und Ausmaß einer mit Antipsychotika assozierten Gewichtszunahme	3
1.2.2	Prädiktoren einer mit Antipsychotika assozierten Gewichtszunahme	3
1.3	Physiologie der Gewichtsregulation	4
1.3.1	Biochemische Grundlagen.....	4
1.3.2	Grundlagen der Energiehomöostase	5
1.3.3	Zentralnervöse Regulation der Energiehomöostase	7
1.3.4	Geschlechtsunterschiede im Energiestoffwechsel	8
1.4	Mechanismen einer mit Psychopharmaka assozierten Gewichtszunahme....	9
1.4.1	Essanfälle.....	10
1.4.2	Modell der histaminergen Leptinresistenz.....	10
1.4.3	Genetische Einflüsse	11
1.5	Übergewicht bei psychischen Störungen	12
1.5.1	Übergewicht bei depressiven Störungen	12
1.5.2	Übergewicht bei Schizophrenie	13
1.5.3	Zusammenhänge zwischen einer mit Psychopharmaka assozierten Gewichtszunahme und der Psychopathologie bei Schizophrenie	13
1.5.4	Auswirkungen einer mit Antipsychotika assozierten Gewichtszunahme auf die Kreislaufparameter.....	14
2	Ziele der Arbeit.....	15
3	Material und Methoden	16
3.1	Überschneidungen dieser Arbeit mit vorherigen Publikationen	17
3.2	Ethik-Votum.....	17
3.3	Design der Primärstudie	17
3.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudie	19
3.4	Selektionskriterien und Variablenbeschreibung der vorliegenden Arbeit.....	20
3.5	Statistische Analyse	20

Ergebnisse.....	22
3.6 Ausgangswerte bei Interventionsbeginn	22
3.6.1 Beschreibung der Studienpopulation	22
3.7 Dosierungen und Serumspiegel während der Intervention.....	25
3.8 Interventionelle Veränderungen.....	26
3.8.1 Körpergewicht und BMI	26
3.8.2 Psychometrie.....	30
3.8.3 Veränderungen der Kreislaufparameter	32
3.9 Korrelationen und Regressionsanalysen	33
3.9.1 Prädikive Einflüsse auf Gewichtszunahme	33
3.9.2 Korrelation zwischen Behandlungsparametern und Gewichtszunahme	34
3.9.3 Korrelation zwischen Behandlungsparametern und Therapieresponse.....	34
3.9.4 Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Therapieresponse.....	34
3.9.5 Response-Vergleich bei Personen mit Gewichts-Verlust und Gewichts-Zunahme	35
4 Diskussion	36
4.1 Studiendesign und Stichprobe	36
4.2 Outcome-Parameter	37
4.2.1 Mittlere Gewichtszunahme	37
4.2.2 Kreislaufparameter	38
4.2.3 Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Therapieresponse.....	38
4.2.4 Leptin-Modell.....	39
4.3 Schlußfolgerungen	40
4.4 Einschränkungen (Limitationen)	41
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	43
6 Anhang.....	55
6.1 Formeln für die statistische Auswertung	55
7 Danksagung	55

1 Einleitung

1.1 Adipositas

1.1.1 Adipositas in der Allgemeinbevölkerung

Adipositas bezeichnet das Vorliegen eines exzessiven Übergewichts und wird über den sogenannten Body-Mass-Index (BMI) definiert, wobei es sich um den Quotienten aus dem Körpergewicht eines Individuums und dem Quadrat seiner Körpergröße (gemessen in kg/m^2) handelt. Der BMI wird als epidemiologisches Maß der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) verwendet und hat sich als klinischer Parameter zur Diagnostik und Behandlung von Übergewicht durchgesetzt (National Institute of Health, 2000). Die WHO definiert dabei als *Untergewicht* das Vorliegen eines BMI von weniger als $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, als *Normalgewicht* das Vorliegen eines BMI zwischen $18,5$ bis $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, als *Übergewicht* das Vorliegen eines BMI zwischen $25,0$ bis $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ und als *Adipositas* als Vorliegen eines BMI von mindestens $30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$. Für klinische Zwecke wird Adipositas dabei zusätzlich in drei Schweregrade unterteilt, wobei *Grad I* einem BMI von 30 bis $34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ entspricht, *Grad II* einem BMI von 35 bis $39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ und *Grad III* einem BMI von mindestens $40 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Nach Angaben der WHO gehört Adipositas mittlerweile zu den fünf wichtigsten globalen Gesundheitsrisiken und wird für weltweit etwa 2,8 Mio Todesfälle jährlich bzw. 2,4 % aller krankheitsbedingt verlorenen Lebensjahre (engl., *DALY's, Disability adjusted life years*; WHO, 2009) verantwortlich gemacht. Aufgrund einer zunehmenden Urbanisierung und einer weltweit wachsenden Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln steigt die Prävalenz von Adipositas seit Jahren kontinuierlich an und erreicht mittlerweile pandemische Ausmaße (Caballero, 2007), so daß aktuell etwas 9,8 % der männlichen und 13,8 % der weiblichen Weltbevölkerung als adipös einzustufen sind (Finucane et al., 2011).

Wie gezeigt werden konnte, ist ein wachsender BMI dabei mit einer Steigerung der Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer, pulmonaler und metabolischer Erkrankungen verknüpft (Fontaine et al., 2001), insbesondere mit Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypertonie und koronarer Herzerkrankung (KHK) (Aronne, 2001; Flegal, Kit, Orpana, & Graubard, 2013; Pi-Sunyer, 1993; Speakman & Mitchell, 2011, Fontaine et al., 2001; Pi-Sunyer, 1993).

1.1.2 Adipositas und körperliche Gesundheit bei Schizophrenie

Wie epidemiologische Studien zeigen, sind Menschen mit psychischen Störungen häufiger adipös (Odd Ratio, OR 1.39), vor allem wenn sie an einer schizophrenen Störungen leiden (OR 3.5), gefolgt von Angststörungen (OR 1.46), affektiven Störungen (OR 1.23) oder Alkoholabhängigkeit (OR 1.10), wohingegen Personen mit Drogenmißbrauch oder -abhängigkeit eher seltener betroffen sind (OR 0.61) (Coodin, 2001, Scott, 2008). Im Rahmen der CATIE-Studie (Clinical Antipsychotic Trials of

Intervention Effectiveness), einer prospektive Verlaufsbeobachtung von 1458 US-Bürgern mit Schizophrenie, fand man dabei einen durchschnittlichen BMI von 29.9 (SD 7.0) kg/m² (McEvoy et al., 2005).

Patienten mit Schizophrenie sind jedoch nicht nur häufiger übergewichtig oder adipös, sondern leiden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch häufiger unter metabolischen, vaskulären und pulmonalen Erkrankungen (Coodin, 2001; McEvoy et al., 2005; Subashini, Deepa, Padmavati, Thara, & Mohan, 2011) und weisen ein bis zu sechsfach höheres metabolisches Mortalitätsrisiko auf (Brown, Kim, Mitchell, & Inskip, 2010; Harris & Barraclough, 1998; Leucht, Burkard, Henderson, Maj, & Sartorius, 2007a; Wildgust, Hodgson, & Beary, 2010). Betroffene sind zudem häufig starke Tabakkonsumenten, bewegen sich wenig, zeigen ein geringes Gesundheitsbewußtsein und nehmen seltener medizinische Leistungen in Anspruch (de Leon & Diaz, 2005; Dixon et al., 2000; Goff et al., 2005; Koivukangas et al., 2010; Papageorgiou, Cañas, Zink, & Rossi, 2011), weswegen Menschen mit schizophrenen Störungen zu einer Hochrisikogruppe gehören, deren Lebenserwartung um bis zu 25 Jahre verkürzt ist und bei welcher etwa jeder zweite Todesfall auf ein vaskuläres Ereignis zurückgeht (McEvoy et al., 2005).

Neben einem ungesunden Lebensstil und weiteren krankheitsassoziierten Mechanismen spielen jedoch auch iatrogene Faktoren eine Rolle. So konnte zwar nachgewiesen werden, daß eine antipsychotische Pharmakotherapie zur Verringerung der Gesamtmortalität (Khan et al., 2007) und Reduktion der Suizidrate beiträgt (Thiihonen, 2009), gleichzeitig aber aufgrund somatischer Komplikationen (Pacher & Kecskemeti, 2004; Drici & Priori, 2007) auch zu einer Erhöhung der kardiovaskulären und metabolischen Mortalität (Enger, Weatherby, Reynolds, Glasser, & Walker, 2004; Kimke & Klieser, 1994; Cordes et al., 2008). Zugespitzt formuliert stehen dabei fünf verhinderten Suiziden etwa vier natürliche Todesfälle gegenüber (Fontaine et al., 2001), weswegen der Prophylaxe, rechtzeitigen Identifizierung und Behandlung metabolischer und kardiovaskulärer Komplikationen in der Versorgung schizophrener Patienten eine besonders hohe Relevanz zukommt (*S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie*, 2006).

1.2 Gewichtszunahme im Rahmen einer Pharmakotherapie

Auf diesem Hintergrund hat die appetit- und gewichtssteigernde Wirkung von Psychopharmaka in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Zwar ist seit den 1950er Jahren bekannt, daß die Einnahme von Psychopharmaka häufig mit einer Gewichtszunahme assoziiert ist. Relevante Beachtung fand dieses Phänomen jedoch erst mit Einführung der sogenannten zweiten Generation von Antipsychotika (engl. *second generation antipsychotics, SGA*) in den 1990er Jahren. Wie sich zeigte, besitzen diese im Gegensatz zu den Vorläufersubstanzen, den sogenannten Antipsychotika der ersten Generation (engl. *first generation antipsychotics, FGA*), zwar ein deutlich geringeres Potential für die Entstehung extrapyramidaler Nebenwirkungen, führen aber häufiger zu metabolischen Komplikationen, wie Gewichtszunahme, Insulinresistenz und Dyslipidämie (Baptista, 1999; Baptista, Kin, Beaulieu, & de Baptista, 2002). Wie Allison et al. (1999) in einer Übersichtsarbeit darstellten, läßt sich

dieser Effekt durch eine pharmakogene Interaktion mit dem Histamin- (H1) und Serotonin- (5HT-2C) Rezeptor erklären, so daß Antipsychotika anhand ihrer gewichtsinduzierenden Potenz in eine Rangfolge gebracht werden können und sich in der Literatur der Begriff der „pharmakogenen Gewichtsinduktion“ etabliert hat. Als potenteste *Gewichtsinduktoren* ließen sich dabei die SGA Clozapin und Olanzapin identifizieren, gefolgt von Quetiapin, Thioridazin und Risperidon, während Haloperidol, Fluphenazin, Amisulprid und Aripiprazol lediglich geringe und Ziprasidon vernachlässigbare Effekte aufweisen (Allison et al., 1999).

1.2.1 Zeitliche Entwicklung und Ausmaß einer mit Antipsychotika assoziierten Gewichtszunahme

Steigt das Körpergewicht während einer antipsychotischen Behandlung an, folgt dies typischerweise einem dreistufigen Verlauf, welches mit einem raschen Wachstum innerhalb der ersten drei bis fünf Behandlungswochen beginnt (Initialphase), allmählich schwächer wird (Intermediärphase) und schließlich nach Ablauf von etwa vier bis zwölf Wochen stagniert (Plateauphase). Unter Behandlung mit sogenannten *potenten Gewichtsinduktoren*, wie Clozapin oder Olanzapin, können dabei auch protrahiertere Verläufe beobachtet werden, bei welchen die Plateauphase mitunter erst nach einigen Jahren erreicht wird. In der Regel stagniert die Gewichtszunahme jedoch nach wenigen Wochen bis Monaten. Die kürzesten Verläufe sind dabei unter Quetiapin und Ziprasidon zu beobachten (4 - 8 Wochen), gefolgt von Risperidon (10 - 15 Wochen), Phenothiazinen (12 - 16 Wochen), Haloperidol (18,5 Wochen), Flupenthixol und Fluphenazin (18 Wochen), Clozapin (20 - 25 Wochen) und Olanzapin (36 Wochen) (Wetterling & Mussigbrodt, 1999; Baptista et al., 2002; Gebhardt et al., 2009; Haddad, 2005).

Die Körperfettmasse der Betroffenen wächst in dieser Zeit um durchschnittlich vier bis acht Prozent bzw. zwei bis neun Kilogramm an (Wirshing et al., 1999; Jones, Basson, Walker, Crawford, & Kinon, 2001; Baptista et al., 2002), wobei nicht alle Individuen gleichermaßen betroffen sind. Während bis zu 20 Prozent der behandelten Patienten sogar einen Gewichtsverlust aufweisen, kommt es bei circa 30 bis 50 Prozent zu einer überproportionalen Gewichtszunahme, welche in Einzelfällen sogar bis zu 40 kg erreichen kann (Baptista et al., 2002; Casey et al., 2004; Gebhardt et al., 2009). Für eine Steigerung von mindestens sieben Prozent des Ausgangsgewichts hat sich dabei in der Literatur der Terminus „markante Gewichtszunahme“ etabliert. Sie findet sich am häufigsten Behandlung mit Olanzapin (52 %), Clozapin (25 – 30 %) oder Quetiapin (23 %) (Blin & Micallef, 2001; Jones et al., 2001; Haddad, 2005).

1.2.2 Prädiktoren einer mit Antipsychotika assoziierten Gewichtszunahme

Da Gewichtszunahme unter antipsychotischer Behandlung bislang kaum kontrolliert werden kann, kommt ihrer Prävention bzw. der Identifikation relevanter Prädiktoren eine große Bedeutung zu. Letztere werden dabei nach konstitutionellen, krankheitsspezifischen und therapiespezifischen Aspekten unterschieden (Baptista, 1999; Blin & Micallef, 2001; Theisen et al., 2001), wobei zu den

konstitutionellen Prädiktoren ein geringes Lebensalter bei Behandlungsbeginn (Jones et al., 2001), ein hoher prämorbid und präinterventioneller BMI sowie eine familiäre Disposition gerechnet werden. Die Höhe des präinterventionellen BMI's scheint dabei möglicherweise auch mit der Geschwindigkeit der Gewichtszunahme zusammenzuhängen, so dass bei schlanken Personen eher kurze und steile Wachstumskurven beobachtet werden können, wohingegen übergewichtige Personen eher protrahierte Verläufe mit langen und flachen Wachstumskurven aufweisen (Jones et al., 2001; Baptista et al., 2002; Gebhardt, 2009). Daneben zählen zu den krankheitsspezifischen Prädiktoren eine hohe Intensität schizophrener Symptome bei gleichzeitig geringer Ausprägung affektiver Beschwerden (Wetterling & Mussigbrodt, 1999; Jones et al., 2001; Gebhardt, 2009) sowie eine hohe Anzahl von Krankheitsepisoden (Wetterling & Mussigbrodt, 1999), welches auch mit einer erhöhten metabolischen Vulnerabilität in den frühen Krankheitsstadien der Schizophrenie in Zusammenhang gebracht worden ist. Zu den therapiespezifischen Prädiktoren zählen das Ausmaß der Gewichtsinduktion in den ersten Behandlungswochen sowie das Auftreten von Heißhungerattacken (Basson et al., 2001; Gebhardt et al., 2007, Gebhardt et al., 2009). Der Dosierungshöhe hingegen kommt eher keine prädiktive Bedeutung zu (Wetterling & Mussigbrodt, 1999; Meyer, 2001). Studien, die den Einfluß des Geschlechts auf die Gewichtsinduktion untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Resultaten. Einige Autoren konnten stärkere Effekte beim männlichen Geschlecht nachweisen (Silverstone, Smith, & Goodall, 1988; Basson et al., 2001; Jones et al., 2001; Theisen et al., 2001), andere beim weiblichen Geschlecht (Frankenburg, Zanarini, Kando, & Centorrino, 1998; Allison et al., 1999; Baptista et al., 2002; Homel, Casey, & Allison, 2002; Covell, Weissman, & Essock, 2004; Wetterling, Pest, Mussigbrodt, & Weber, 2004); wieder andere konnten keine Unterschiede aufzeigen (Wetterling & Mussigbrodt, 1999; Gebhardt et al., 2009).

1.3 Physiologie der Gewichtsregulation

1.3.1 Biochemische Grundlagen

Vom physiologischen Standpunkt aus betrachtet ist eine Gewichtszunahme das Ergebnis einer positiven Energiebilanz, bei der die Zufuhr an Nahrungsenergie größer ist als ihr Verbrauch. Thermodynamisch betrachtet wird Energie allerdings nicht „verbraucht“, sondern lediglich von einer Form in eine andere umgewandelt, wodurch Wärme entsteht und biologische Prozesse in Gang gesetzt werden, wie etwa Muskelarbeit, Biosynthese oder der Aufbau chemischer Gradienten. Vereinfacht ausgedrückt, werden dabei chemische Energieträger über die Nahrung aufgenommen, im Verdauungstrakt extrahiert, zerkleinert und in den Mitochondrien der Körperzellen durch Enzyme der Atmungskette oxidiert, wodurch Kohlendioxid und Wasser entstehen.

Auf zellulärer Ebene wird die dabei frei werdende Energie vorübergehend an Energieträgermoleküle, wie Adenosin-Triphosphat (ATP) gebunden, welches innerhalb der Zelle als Energielieferant enzymatischer Reaktionen dient und daher auch als „Energiewährung“ der Zelle bezeichnet wird. ATP entsteht durch endotherme Bindung einer Phosphatgruppe an ADP (Adenosin-Diphosphat) oder zwei

Phosphatgruppen an AMP (Adenosin-Monophosphat) und wird nach exothermer Abspaltung dieser Phosphatgruppen wieder in AMP oder ADP umgewandelt, so daß ein biochemischer Kreislauf unterhalten wird, als dessen Folge ein Gradient zwischen energetisch höher- und niederwertigen Verbindungen aufrechterhalten wird, welcher der Zelle als Regelgröße ihrer Energieversorgung dient. Dieser wird von einem regulatorischen Enzym namens AMP-Kinase überwacht, welches in der Lage ist, endotherme (anabole) und exotherme (katabole) Stoffwechselprozesse in Gang zu setzen, indem es bei einem niedrigen ATP/ADP-Gradienten die Cholesterin- und Fettsäuresynthese sowie das Zellwachstum inhibiert und gleichzeitig die Glykolyse und Fettsäureoxidation aktiviert, wodurch kurzfristig neue Energieäquivalente freigesetzt werden (Hardie & Carling, 1997; Kahn, Alquier, Carling, & Hardie, 2005; Minokoshi et al., 2004). Darüber hinaus ist die AMP-Kinase außerdem in der Lage, auf extrazelluläre Energiemangelzustände zu reagieren, wie sie bei Hypoglykämie, Hypoxie oder Ischämie entstehen.

Verfügt die Zelle hingegen über einen Energieüberschuß, kann ATP dazu genutzt werden, komplexe Molekülverbindungen, wie Glykogen oder Fettsäuren zu synthetisieren, wodurch chemische Energie für längere Zeiträume gespeichert werden kann. Unter physiologischen Bedingungen spielen sich diese Prozesse dabei vor allem in den stoffwechselaktiven Geweben, wie der Leber, dem Fettgewebe oder der Muskulatur ab. Da für die Synthese der unterschiedlichen Speicherformen, also Kohlenhydrate, Proteine und Lipide und die Rückumwandlung in ATP-Energieäquivalente unterschiedlich viele Stoffwechselschritte vonnöten sind, von denen jeder einzelne mit einem Energieverlust verbunden ist, variiert die Effizienz der Energiespeicherung in Abhängigkeit von den zur Verfügung stehenden Nahrungsbestandteilen und vorherrschenden Stoffwechselbedingungen. Beispielsweise geht bei der Fettsäuresynthese aus Glukose (33%) oder Aminosäuren (27%) bis zu einem Drittel der chemischen Energie allein für den Transfer verloren, während die Umwandlung von Lipiden zu Fettsäuren nahezu ohne Energieverlust verläuft. Die Bildung von Körperfett aus Glukose und Proteinen im Sinne der längerfristigen Energiespeicherung ist für den Organismus somit energetisch kostspielig, kann aber dazu genutzt werden, um als Nebenprodukt Wärme zu produzieren. Die Speicherung von Nahrungsfetten verläuft hingegen sehr sparsam und energieeffizient, da hierfür weniger Stoffwechselschritte durchlaufen werden müssen (Ferrannini, 1988; Stanton, 1995).

Der Zusammenhang zwischen aufgenommener und gespeicherter Energie ist auch mit dem Begriff der *Nahrungseffizienz* (engl. *food efficiency*) verknüpft, womit zum Ausdruck kommt, welchen Anteil der zugeführten Nahrungsenergie ein Organismus für das Wachstum seiner Körpermasse verwendet. Sie unterliegt der metabolischen Regulation und kann über Prozesse der Energiehomöostase den jeweiligen externen Bedingungen angepaßt werden, wie etwa Fastenperioden oder Situationen starker körperlicher Belastung (Brownell, Steen, & Wilmore, 1987).

1.3.2 Grundlagen der Energiehomöostase

Die Regulation der Energiehomöostase unterliegt einem hoch komplexen und hoch redundanten Prozess, als dessen Folge die Aufnahme, die Speicherung und der Verbrauch von Energieäquivalenten

in adaequatem Maß aufeinander und auf die jeweils herrschenden Umgebungsbedingungen abgestimmt sind. Er beruht auf einem komplexen Informationsaustausch zwischen einer endokrin aktiven Peripherie, welche Informationen über Zufuhr und Speicherung von Energie liefert, und einer übergeordneten neuroendokrinen Achse, welche den Energieverbrauch anpassen und über hedonale und Verhaltensprozesse Maßnahmen zur Beschaffung neuer Energieäquivalente einleiten kann. Das dafür notwendige Regulationssystem wird gebildet aus Teilen des Neokortex, des limbischen Systems, des Hypothalamus, der Hypophyse, des Hirnstamms sowie einiger peripherer Drüsen und agiert über einen komplexen neuronalen sowie humoralen Informationsaustausch. Signale, die eine Drosselung des Energieverbrauchs, einen katabolen Metabolismus oder eine Appetitsteigerung induzieren, werden dabei als *orexigen* bezeichnet; Signale, die eine Steigerung des Energieverbrauchs, einen anabolen Metabolismus oder eine Sättigung induzieren, als *anorexigen*. Eine Auswahl bedeutender Mediatoren ist in Tabelle 1 aufgeführt.

<i>Wirkung</i>	<i>Ligand (Rezeptor)</i>
<i>Orexigen (Appetit-steigernd)</i>	Beta-Endorphin (M μ -Opiat-R), Endocannabinoide (CB1-R), Enkephalin (Delta- u. Kappa-Opiat-R), Galanin (Galanin-R), Ghrelin (GHS-R), MCH, NPY (NPY Y1, NPY Y5), Orexin A/B (Orexin A/B-R),
<i>Anorexigen (Appetit-zügelnd)</i>	AGRP (MC4R), CART, CRH (CRH-1/2-R), Insulin (Insulin-R), Leptin (Leptin-R), Melanocortin syn. Alpha-MSH (MC4-R), TNF-alpha (TNF-Rezeptor),

Tabelle 1: Mediatoren und Rezeptoren der Energiehomöostase. AGRP Agouti-related protein, CRH corticotropin releasing hormone, CART Cocaine and amphetamine related transcript, GHS growth hormone secretagogue, MCH melanocyte-concentrating hormone, MSH melanocyte-stimulating hormone, NPY neuropeptide Y, TNF-alpha tumor necrosis factor (Zimmermann, 2003)

Anorexigene und orexigene Signale unterliegen dabei tonischen und phasischen Schwankungen, die durch die Aktivität der Aufnahme-, Speicher- und Verbraucher-Organellen bedingt sind und an zentraler Stelle miteinander integriert werden. Dabei bilden Verbraucher und Speicher zwei antagonistische Signalgeber, die jeweils ein tonisches Hunger- bzw. Sättigungs-Signal erzeugen, welches dann in Situationen mit erhöhtem Energieverbrauch oder während der Nahrungsaufnahme phasisch in eine orexigene oder anorexigene Richtung verstärkt wird (Brownell et al., 1987; Schwartz, Woods, Porte, Seeley, & Baskin, 2000; Zimmermann, Kraus, Himmerich, Schuld, & Pollmächer, 2003; Blundell et al., 2012).

Von besonderer Bedeutung für die Energiehomöostase sind dabei die Hormone *Leptin* und *Insulin*, deren Blutplasmakonzentration eng mit der Gesamtkörperfettmasse korreliert. Beide Hormone überwinden die Blut-Hirn-Schranke über einen spezifischen Transporter, dessen Transitgeschwindigkeit proportional zum Plasmaspiegel ansteigt und binden an spezifische Rezeptoren, welche in hoher

Dichte in den metabolischen Regulationszentren des Hypothalamus vorliegen und worüber intensive anorexigene Signale auf die Appetitregulation ausgeübt werden können (Schwartz et al., 2000).

Im Falle einer Insulinresistenz wird Glukose von den Geweben nicht mehr ausreichend aus dem Serum aufgenommen, wodurch einerseits der Glukosespiegel steigt (Hyperglykämie) und kompensatorisch mehr Insulin ausgeschüttet wird (Hyperinsulinämie), welches der Stoffwechselsituation eines Typ-II-Diabetes entspricht. Analog hierzu konnte gezeigt werden, daß auch eine Leptinresistenz mit einer Hyperlipidämie und Hyperleptinämie assoziiert ist, so daß auch hier vergleichbare Regulationsmechanismen angenommen werden und eine Leptinresistenz als pathophysiologischer Mechanismus bei der Entstehung von Adipositas diskutiert wird (Shimizu, Oh, Okada, & Mori, 2007). Grundsätzlich kommen dabei drei unterschiedliche Mechanismen in Frage: (1) Eine Störung des Blut-Hirn-Schrankentransports, der beispielsweise durch eine Funktionsstörung des frei löslichen Leptin-Rezeptors im Blutplasma oder durch hohe Triglyzeridspiegel verursacht werden kann, (2) eine Störung des zentralen Leptin-Rezeptors, beispielsweise aufgrund inflammatorischer Prozesse oder (3) eine Störung der postrezeptiven Kaskade, wie sie auch durch Veränderungen der Geschlechtshormonspiegel (z.B. in der Schwangerschaft), des Glukokortikoidhaushalts (z.B. bei M. Cushing) oder der histaminergen Transmission (z.B. durch pharmakogene Gewichtsinduktion) ausgelöst werden können (Jorgensen, Knigge, Warberg, & Kjaer, 2007; Shimizu, Oh, Okada, & Mori, 2007).

1.3.3 Zentralnervöse Regulation der Energiehomöostase

Wie Untersuchungen an dezerebrierten Versuchstieren gezeigt haben, sind wesentliche Funktionen der Energiehomöostase, wie etwa die Steuerung des Appetits, im Hypothalamus lokalisiert (Grill & Kaplan, 2002). Eine besondere Rolle spielt dabei ein bogenförmig angeordneter Zellkomplex am Boden des dritten Ventrikels, welcher aufgrund seiner Morphologie als Ncl. arcuatus (ARC) bezeichnet wird, und der gemeinsam mit den ihm nachgeschalteten Zentren für Hunger (Ncl. ventromedialis, VMN; Ncl. periventricularis, PVN) und Sättigung (laterales hypothalamisches Areal, LHA; perifornikales Areal, PFA) eine funktionale Einheit darstellt.

Da die Blut-Hirn-Schranke in diesem Bereich recht durchlässig ist, kommt der ARC mit zahlreichen Blutbestandteilen in Kontakt, welches ihm ermöglicht, die Plasmakonzentrationen zahlreicher Mediatoren der Energiehomöostas, insbesondere Leptin, Insulin, Ghrelin und Serumglukose kontinuierlich zu analysieren und dementsprechend orexigene oder anorexigene Kaskaden in Gang zu setzen.

Die Neuronen des ARC bestehen dabei aus zwei Populationen neuroendothelialer Zellen, von denen eine auf orexigene und die andere auf anorexigene Funktionen spezialisiert ist. Orexigene ARC-Neuronen sind dabei mit inhibitorischen Insulin- und Leptin-Rezeptoren ausgestattet und werden demzufolge bei sinkenden Insulin- und Leptin-Spiegeln aktiv. Ihre Funktion ist auf die Ausschüttung der orexigenen Neuropeptide NPY (Neuropeptid Y) und AGRP (Agouti-related Proteine) sowie die Stimulation des nachgeschalteten Hungerzentrums (LHA, PFA) ausgerichtet, während sie gleichzeitig das benachbarte Sättigungs-Zentrum (PVN) inhibieren. Eine besondere Rolle spielen dabei die im

LHA lokalisierten MCH- und Orexin-bildenden Neuronen. Diese innervieren einerseits die motorischen Hirnnervenkerne und präganglionären Neuronen des Sympathikus und Parasympathikus und setzen damit Verdauungsfunktionen in Gang, wie etwa den Nahrungstransport, die Sekretion von Verdauungssäften oder die Ausschüttung von pankreatischen Hormonen. Andererseits stehen sie mit monoaminergen Zellgruppen des Ncl. coeruleus (noradrenerg), der Raphekerne (serotonerg) und des Ncl. tuberomamillaris (histaminerg) in Verbindung und innervieren über diffuse Projektionen den gesamten Kortex, wodurch wahrscheinlich verhaltensassoziierte Prozesse der Nahrungsaufnahme beeinflusst werden, beispielsweise durch Modulation motivationaler Prozesse oder die Veränderung von Akzeptanzschwellen für geeignete Nahrungsquellen (Saper, Chou, & Elmquist, 2002).

Anorexigene ARC-Neurone hingegen sind mit stimulierenden Insulin- und Leptin-Rezeptoren ausgestattet und werden demzufolge bei steigenden Insulin- und Leptin-Konzentrationen aktiv. Ihre Funktion ist auf die Ausschüttung der anorexigenen Neuropeptide CART (Cocaine- and Amphetamine related transcript) und POMC (Pro-opio-Melanocortin), eine Vorstufe des alpha-MSH (Melatonin stimulierendes Hormon), sowie die Stimulation des nachgeschalteten Sättigungszentrums (PVN) ausgerichtet, während sie das benachbarte Hungerzentrum (LHA, PFA) inhibieren (Schwartz et al., 2000). Alpha-MSH übt seine anorexigene Wirkung über MC4-Rezeptoren (Melanocortin-4) aus, welche sowohl auf präganglionären Neuronen des Sympathikus und Parasympathikus im Bereich des Hirnstamms und des Rückenmarks sowie in Teilen des zerebralen Kortex, des limbischen Systems sowie des Ncl. accumbens (NAc) lokalisiert sind, wo sie ebenfalls an der Steuerung hedonaler und motivationaler Prozesse beteiligt sind (Saper et al., 2002, Adan et al., 2006).

Eine Besonderheit der in den ARC-Neuronen stattfindenden Transkription von Steuerpeptiden liegt darin, daß sie über das Enzym *AMP-Kinase* reguliert wird. AMP-Kinase, welche sonst nur lokale Bedeutung für die zelluläre Energiehomöostase besitzt, übernimmt hier eine übergeordnete Funktion mit Auswirkungen auf den gesamten Organismus (Hardie & Carling, 1997; Minokoshi et al., 2004; Kahn et al., 2005).

1.3.4 Geschlechtsunterschiede im Energiestoffwechsel

Sowohl die Appetitregulation, als auch der Energieverbrauch des Stoffwechsels unterliegen dem Einfluß der Geschlechtshormone. Wie gezeigt werden konnte, hemmen Östrogene die Lipolyse und fördern die Liponeogenese, welches dazu führt, daß der Energiebedarf unter Einfluß von Östrogen stärker durch Kohlenhydrate gedeckt wird und Lipide bevorzugt in Fettdepots eingelagert werden, wohingegen Testosteron den gegenteiligen Effekt bewirkt. Frauen decken ihren Energiebedarf somit stärker über Kohlenhydrate und aktivieren die Fettsäureoxidation erst bei erhöhtem Energiebedarf, wohingegen Männer bereits in Ruhe Fettsäureoxidation betreiben und ihr Metabolismus Fettsäuren als Energiesubstrat bevorzugt. Als Folge dessen ist der Anteil der Gesamtkörperfettmasse bei Frauen etwa 10 Prozent höher (30 % vs. 20 %) und ihr Energieverbrauch entsprechend geringer.

Geschlechtsunterschiede zeigen sich außerdem in der Verteilung der Fettdepots, welche bei Frauen vorwiegend subkutan, bei Männern vorwiegend viszeral lokalisiert sind. Die Ursache hierfür liegt in

einer unterschiedlichen Funktionsweise der subkutanen und viszeralen Adipozyten, deren Resorptions-, Liponeogenese- und Lipolyseaktivität sich zwischen den Geschlechtern unterscheidet und dazu führt, daß die Netto-Lipidspeicherung der subkutanen Adipozyten bei Frauen größer ist als die der viszeralen Adipozyten, während es sich bei Männern umgekehrt verhält. Dieser Geschlechtsunterschied besteht dabei bereits bei der Geburt, verstärkt sich in der Pubertät und nimmt schließlich postmenopausal wieder ab (Power & Schulkin, 2008).

Neben den geschlechtsspezifischen Unterschieden im Energieverbrauch und Distributionstyp ist auch die zentrale Sensitivität gegenüber Insulin und Leptin unterschiedlich ausgeprägt. So konnte gezeigt werden, daß die intrathekale Injektion von Insulin in den vierten Ventrikel bei Ratten nur bei den männlichen Tieren eine anorexigene Reaktion auslöst, während die Injektion von Leptin zwar bei beiden Geschlechtern eine anorexigene Reaktion auslöst, diese jedoch bei den weiblichen Tieren länger anhält (Woods, Gotoh, & Clegg, 2003). Ein entsprechender Effekt für Insulin konnte auch beim Menschen nachgewiesen werden, wonach intranasal verabreichtes Insulin nur bei Männern zu einer Gewichtsreduktion führte (Hallschmid et al., 2004). Die Ergebnisse wurden mit Verhaltensunterschieden von POMC-Neuronen des ARC in Zusammenhang gebracht, deren Aktivität und Rezeptor-Expression durch den Einfluß von Östrogen moduliert wird (Shi et al., 2008).

1.4 Mechanismen einer mit Psychopharmaka assoziierten Gewichtszunahme

Veränderungen des Körpergewichts unterliegen einer Vielzahl von Einflüssen. Insbesondere können somatische und psychische Störungen, aber auch deren Remission die Energiehomöostase beeinflussen und eine Gewichtszunahme auslösen. Die alleinige Koinzidenz zwischen einer Gewichtsveränderung und der Einnahme eines Pharmakons genügt somit nicht, um einen pharmakogenen Mechanismus zu begründen (Zimmermann et al., 2003). Vielmehr muß zum einen der Beweis erbracht werden, daß ein entsprechendes Pharmakon überhaupt in der Lage ist, mit einer für die Energiehomöostase relevanten biologischen Zielstruktur zu interagieren, und darüberhinaus, dass diese Interaktion auch tatsächlich stattgefunden hat. Entsprechende Interaktionen werden bei serotonergen (5HT-1A, 5HT-1B, 5HT-2C), dopaminergen (D2), adrenergen (alpha1, alpha2), cholinergen (M) und histaminergen (H1, H2) Pharmaka angenommen. Zu nennen sind hierbei insbesondere die appetitzügelnde Wirkung von Serotonin-Agonisten, die Kreislauf-stimulierende Wirkung noradrenerger Substanzen, die hyperphagische Wirkung bei intermittierendem Konsum und die hypophagische Wirkung bei dauerndem Konsum von Cannabinoiden sowie die gewichtsinduzierende Wirkung von Antihistaminika und des GABAergen Stimmungsstabilisators Valproat. Die gewichtsinduzierende Wirkung von Antipsychotika, insbesondere von SGA, wird dabei in der Literatur im allgemeinen auf ihre anti-histaminerge und anti-serotonerge Wirkung zurückgeführt (Baptista, 1999; Casey & Zorn, 2001).

1.4.1 Essanfälle

Ein unter Pharmakotherapie gehäuft zu beobachtendes Phänomen ist das Auftreten hyperphagischer Anfälle, welche unabhängig voneinander mit einem gesteigerten Verlangen nach hochkalorischen Lebensmitteln (engl. *food craving*) oder einer abnormen Steigerung der zugeführten Nahrungsmenge (engl., *binge eating*) einhergehen können und häufig attackenförmig einsetzen. Beide Verhaltensauffälligkeiten treten meist kurz nach Behandlungsbeginn in Erscheinung und sind vermehrt bei Personen mit späterer Gewichtszunahme anzutreffen (Theisen et al., 2003). Sie werden sowohl bei schizophrenen, als auch bei nicht-schizophrenen Anwendern gewichtsinduzierender Pharmaka beobachtet und können zum Teil sogar noch postinterventionell nachgewiesen werden (Gebhardt et al., 2007). Obwohl die zugrundeliegenden Mechanismen im einzelnen noch nicht genau verstanden werden, wird angenommen, daß es sich um einen serotonerg vermittelten Effekt handelt (Bernstein, 1987; Ventura, Santander, Torres, & Contreras, 2014). Seit langem bekannt ist die appetitzügelnde (anorektische) Wirkung serotonerger Substanzen, wie Fenfluramin oder von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), weswegen auch der gegenteilige Effekt mit serotonergen Funktionen in Verbindung gebracht wurde. Der anorektische Mechanismus scheint dabei auf eine über 5HT_{2C}-Rezeptoren vermittelte Aktivierung von POMC-Neuronen zurückzugehen und läßt sich durch MC4-Rezeptorblocker antagonisieren (Saper et al., 2002).

Da das Ausmaß von binge-eating- und food-craving-Effekten jedoch weder mit der gewichtsinduzierenden Potenz von Psychopharmaka (Abbas & Liddle, 2013), noch mit der Intensität der Gewichtsinduktion korreliert (Case, Treuer, Karagianis, & Hoffmann, 2010), sind beide Effekte als Erklärungsmodell für pharmakogene Gewichtszunahme ungeeignet.

1.4.2 Modell der histaminergen Leptinresistenz

Einen besseren Erklärungsansatz liefert das Modell der histaminerg vermittelten Leptinresistenz, wonach Gewichtsinduktion auf einen Antagonismus am H₁-Rezeptor zurückgeführt wird. So konnte zum einen nachgewiesen werden, daß die Affinität eines Pharmakons zum H₁-Rezeptor in vitro mit seiner gewichtsinduzierenden Potenz korreliert (Kroeze et al., 2003). Zum anderen sind histaminerge Neuronen besonders stark an der Regulation metabolischer Prozesse beteiligt (Haas, Sergeeva, & Selbach, 2008). So konnte gezeigt werden, daß Histamin-Rezeptordichten in ZNS-Regionen mit metabolischer Funktion besonders hoch sind und histaminerge Neuronen in besonders enger Beziehung zum Leptinhaushalt stehen (Masaki & Yoshimatsu, 2006). Das Histaminnetzwerk scheint dabei die Funktion eines protektiven Systems einzunehmen, welches den Organismus vor Energieverlust bewahrt und ist dabei gleichzeitig in Prozessen der Streßbewältigung und Neuroplastizität involviert. Im Bereich des Hypothalamus bildet es über Verbindungen zum Ncl. suprachiasmaticus, dem ARC sowie dem ventromedialen und dorsomedialen Hypothalamus einen trainierbaren Oszillator, über welchen metabolische Funktionen mit zirkadianen Zyklen gekoppelt werden können. Histaminerge Neuronen beeinflussen außerdem die Leptin-Sensitivität der hypothalamischen Appetitzentren im ARC und VMN sowie die Lipolyseaktivität und Leptinausschüttung in peripheren

Adipozyten, welche über sympathische Efferenzen an das Histaminnetzwerk angeschlossen sind (Jorgensen et al., 2007). Demgegenüber scheint der Histaminumsatz einem regulatorischen Feedback-Mechanismus zu unterliegen, der über den Leptinspiegel beeinflusst wird (Haas et al., 2008).

Wie sich im Tierversuch gezeigt hat, führt eine antipsychotische Behandlung zu Veränderungen im Histaminstoffwechsel, die sich in einer Steigerung der hypothalamischen Bindungsdichte von Histaminrezeptoren und einer Down-Regulation von H1-Rezeptor-mRNA im Bereich des ARC und VMN widerspiegelt (Han, Deng, Burne, Newell, & Huang, 2008). Ferner konnte gezeigt werden, daß die Blockade des H1-Rezeptors im ARC und VMN die postrezeptive Wirkung von Leptin auf AMP-Kinase vermindert (Kim, Huang, Snowman, Teuscher, & Snyder, 2007) und damit seine anorexigene Potenz reduziert. H1-Antagonismus löst demzufolge eine zentrale Leptinresistenz aus, welche schließlich eine Hyperleptinämie und Fettakkumulation nach sich zieht.

1.4.3 Genetische Einflüsse

Gewichtszunahme im Rahmen einer antipsychotischen Behandlung unterliegt einer hohen interindividuellen und geschlechtsabhängigen Variabilität (Gebhardt et al., 2009; Theisen et al., 2005). Neben hormonellen und pharmakokinetischen Faktoren, wie etwa unterschiedlichen Verteilungsvolumina oder Metabolisierungsraten (Aichhorn, Whitworth, Weiss, Hinterhuber, & Marksteiner, 2007; Haack, Seeringer, Thurmann, Becker & Kirchheiner, 2009) können dabei auch verschiedene Lebensstile oder Konsumgewohnheiten, wie etwa das Tabakrauchen, eine Rolle spielen. Den größten Einfluß scheinen jedoch genetische Faktoren zu besitzen, welche für bis zu 60-80 % der interindividuellen Variabilität verantwortlich gemacht werden können (Gebhardt et al., 2009; Theisen et al., 2005).

Als besonders vielversprechende Kandidatengene gelten hierbei das an der Appetitregulation beteiligte (1) X-chromosomale 5HT_{2C}-Rezeptor-Gen (Muller & Kennedy, 2006; Bai, Chen, Liou, Hong, & Tsai, 2011), dessen T-Allel im 759C/T-Polymorphismus bei Männern mit einer geringeren Gewichtsinduktion verbunden ist und in einer Studie für 18 % der Variabilität verantwortlich gemacht werden konnte (Muller & Kennedy, 2006), (2) das Leptin-Rezeptorgen (Gregoor et al., 2009), dessen R-Allel im Q223R-Polymorphismus bei Frauen mit geringerer Gewichtsinduktion im Langzeitverlauf assoziiert ist, (3) das an der Lipolyse-Hemmung beteiligte ADR-alpha-2A-Gen, bei dem ein G/G-Genotyp im 1291C/G-Polymorphismus mit einer hohen, der G/C-Genotyp mit einer mittleren und der C/C-Genotyp mit einer geringen Gewichtsinduktion assoziiert ist (Muller & Kennedy, 2006), außerdem (4) das Leptin-Gen, welches die Leptin-Sekretionsrate von Adipozyten beeinflusst und dessen A-Allel im 2458A/G-Polymorphismus im Langzeitverlauf mit einer höheren Gewichtsinduktion assoziiert worden ist und möglicherweise auch eine Interaktion mit dem 5HT_{2C}-Gen aufweist (Reynolds, Arranz, & San, 2005; Muller & Kennedy, 2006; Muller et al., 2009; Templeman). Weitere, bislang weniger erforschte Kandidaten-Gene, die hierbei eventuell eine Rolle spielen könnten sind solche, die für den H1-Rezeptor kodieren oder für das an der intrazellulären Signaltransduktion beteiligte G-Protein-System, für den bei immunologischen Vorgängen beteiligten

Tumor-Nekrose-Faktor (TNF alpha), für das bei der molekularen Signalübermittlung beteiligte synaptosomal-assoziierte Protein (SNAP25), für den bei der Regulation des Eßverhaltens beteiligten brain-derived neurotrophic factor (BDNF) oder für weitere Rezeptoren des monoaminergen Transmittersystems (Muller & Kennedy, 2006).

1.5 Übergewicht bei psychischen Störungen

Wie Querschnittsanalysen zeigen, treffen Übergewicht und psychische Erkrankungen häufig zusammen. Einer repräsentativen Untersuchung an über 40 000 US-Amerikanern zufolge erhöht sich das Risiko, an einer psychischen Störung zu leiden, mit wachsendem BMI um drei bis fünf Prozent pro BMI-Einheit (Petry, Barry, Pietrzak, & Wagner, 2008), wobei Personen mit depressiven Störungen ein besonders hohes Risiko aufzuweisen scheinen (OR 1.26; de Wit et al., 2010). Wie Meta-Analysen zeigen, besteht dabei ein bidirektionaler Zusammenhang, wonach einerseits Übergewicht (OR 1.27) und Adipositas (OR 1.55) die Entwicklung einer depressiven Störung begünstigen können, aber auch andererseits eine depressive Störung die Entwicklung von Übergewicht (OR 1.20) und Adipositas (OR 1.58; Luppino et al., 2010). Bislang ist dabei unklar, ob der Zusammenhang kausaler Natur ist, und falls ja, welche der beiden Störungen für die Entwicklung der anderen verantwortlich ist.

1.5.1 Übergewicht bei depressiven Störungen

Während früher davon ausgegangen wurde, daß sich depressive Störungen und Übergewicht unabhängig voneinander entwickeln, wird mittlerweile angenommen, daß beide Störungen auf psychosozialer und biologischer Ebene miteinander verknüpft sind und sowohl bidirektionale als auch parallele Entwicklungen aufweisen können. Als Moderatorvariablen, die den Zusammenhang beider Störungen verstärken können, ließen sich dabei auf psychosozialer Ebene der sozioökonomische Status, das Einkommen und der Bildungsstand identifizieren, auf biologischer Ebene das Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit, der Genotyp, die Aktivität der HPA-Achse, der Anteil des viszeralen Fettgewebes sowie das Vorliegen von Insulinresistenz oder Glukoseintoleranz (Faith, Matz, & Jorge, 2002).

Dem Konzept des „emotionalen Essens“ (engl., *emotional eating*) zufolge kann Übergewicht auch als Ergebnis eines Copingmechanismus bei psychischem Streß aufgefaßt werden. So konnte nachgewiesen werden, daß Konsum wohlgeschmeckender Nahrung nicht nur zu einer Verringerung negativer Emotionen führt (Macht & Mueller, 2007), sondern auch zu einer Steigerung der Streßresilienz beiträgt (Torres & Nowson, 2007) und eine abstinenzfördernde und antisuizidale Wirkung ausübt (Gravseth, Mehlum, Bjerkedal, & Kristensen, 2010; Mukamal, Kawachi, Miller, & Rimm, 2007; Wildgust et al., 2010). Ferner konnte gezeigt werden, daß sich das Adipositasrisiko unter chronischen Streßbedingungen erhöht, wie etwa bei posttraumatischer Belastungsstörung (Kubzansky et al., 2014). Übergewicht vor dem Hintergrund einer psychischen Störungen könnte also auch Folge

einer erfolgreichen Coping-Strategie sein, bei welcher die Aufnahme wohlschmeckender Nahrung zur Bewältigung hedonaler oder motivationaler Dysfunktionen eingesetzt wird.

1.5.2 Übergewicht bei Schizophrenie

In wieweit sich diese Erkenntnisse auf schizophrene Erkrankungen übertragen lassen, ist bislang nicht ausreichend untersucht. Stellt man in Rechnung, daß pharmako-naive schizophrene Individuen vor Beginn einer Behandlung häufig ein geringeres Körpergewicht aufweisen als die Allgemeinbevölkerung und erst im Zuge der Behandlung an Gewicht zunehmen (Limosin, Gasquet, Leguay, Azorin, & Rouillon, 2008), müßte während dieser Zeit ein starker Anstieg depressiver Störungen zu verzeichnen sein – Schätzungen zufolge etwa um vier bis sieben Prozent Neuerkrankungen pro fünf BMI-Einheiten (Pan et al., 2012). Zwar wurden in einigen Studien depressiogene Effekte unter Behandlung mit FGA nachgewiesen, welches auch den Begriff der „pharmakogenen Depression“ oder „Neuroleptika-induzierten Dysphorie“ prägte und möglicherweise auf den Einsatz potenter D2-Antagonisten, wie Haloperidol zurückgeht (Wu & Okusaga, 2014). Ein einheitlicher Gruppeneffekt ließ sich bislang jedoch nicht verifizieren und kam insbesondere auch unter Behandlung mit SGA nicht zum Tragen, welche ja gerade besonders stark mit Gewichtszunahme assoziiert sind. Ganz im Gegenteil scheinen SGA, einschließlich der stärksten Gewichtsinduktoren Olanzapin und Quetiapin, sogar antidepressive Wirkungen zu entfalten, weswegen SGA sogar im Rahmen von Augmentationsstrategien in der Behandlung depressiver Störungen eingesetzt werden. In Kombination mit einem SSRI (engl., selective serotonin reuptake inhibitor) konnte dem Einsatz von SGA sogar eine Überlegenheit gegenüber einer antidepressiven Monotherapie nachgewiesen werden, welches auf eine stärkere Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin zurückgeführt wurde (Moller, 2005). Ein depressionsfördernder Effekt durch eine pharmakogene Gewichtszunahme läßt sich demnach aus den vorliegenden Studien nicht ableiten.

1.5.3 Zusammenhänge zwischen einer mit Psychopharmaka assoziierten Gewichtszunahme und der Psychopathologie bei Schizophrenie

Verschiedene Studien deuten darauf hin, daß einige psychopathologische Symptome oder Symptom-Cluster bei Schizophrenie mit der Höhe des Körpergewichts assoziiert sein könnten. So zeigte sich in einer Querschnittsuntersuchung an 973 schizophrenen Patienten, daß Untergewicht eher mit hohen Werten in der allgemeinen Psychopathologie-Skala (PANSS - general psychopathology scale) assoziiert war, Übergewicht hingegen mit hohen Werten in den PANSS-Subitems *Depressivität* (G6), *sozialem Rückzug* (N4), *Mißtrauen* (P6), *Willensschwäche* (G13) und *unkooperativem Verhalten* (G8) (Subramaniam et al., 2014). In einer sechsmonatigen Verlaufsbeobachtung bei 74 Patienten mit Clozapinbehandlung zeigte sich, daß eine Gewichtszunahme mit einer besseren Response verknüpft war und sogar nach sechs Wochen dazu herangezogen werden konnte, den weiteren Therapieverlauf zu präzisieren (Meltzer, Perry, & Jayathilake, 2003). Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch unter Behandlung mit Olanzapin, hingegen nicht bei Risperidon oder Haloperidol (Czobor et al., 2002).

Umgekehrt zeigte eine Studie im Rahmen einer achtjährigen Clozapinbehandlung, daß das Ausmaß der Therapieresponse geeignet war, den Gewichtszuwachs zu präzisieren (Bai et al., 2006), welches auch bei Behandlungen mit Olanzapin, Haloperidol oder Risperidon gelang (Basson et al., 2001).

Interessanterweise konnte eine Beziehung Gewichtszunahme und Symptomverbesserung auch unter Plazebobehandlung nachgewiesen werden, wo sie jedoch weniger stark ausgeprägt war. So fanden Ascher et al., daß Probanden um 0,107 kg pro BPRS-Punkt zunahmen, wenn sie mit Olanzapin behandelt wurden und um 0,052 kg pro BPRS-Punkt, wenn sie mit Plazebo behandelt wurden. Eine Gewichtszunahme erwies sich dabei zwar als ein wenig sensitiver (Sensitivität 39,6 %), jedoch als ein hoch spezifischer Indikator für eine Therapieresponse (Spezifität 86,4 %) mit einem positiv-prädiktiven Wert von 79,2 %, also einer hohen Wahrscheinlichkeit, daß es im Falle einer Gewichtszunahme auch zu einer Therapieresponse kam bzw. einem negativ-prädiktiven Wert von 52,5 %, also einer mittleren Wahrscheinlichkeit, daß Probanden bei fehlender Gewichtszunahme keine gute Therapieresponse aufwiesen, wobei hier als Therapieresponse bereits ein 20%-iger Anstieg im BPRS-Score angenommen wurde. Die Autoren zeigten darüber hinaus einen Zusammenhang auf zwischen Gewichtszunahme-induzierender Potenz und antipsychotischer Effektstärke verschiedener Antipsychotika (Ascher-Svanum, Stensland, Kinon, & Tollefson, 2005), welches zu der Hypothese führte, daß ein nicht unerheblicher Teil der antipsychotischen Wirkung durch die Gewichtszunahme erklärt werden könnte.

Wenngleich experimentelle Untersuchungen zu dem Thema bislang fehlen, wurde Gewichtszunahme auch mit einer Steigerung des subjektiven Wohlbefindens in Zusammenhang gebracht (Naber et al., 2005, Hellen et al., 2008a).

1.5.4 Auswirkungen einer mit Antipsychotika assoziierten Gewichtszunahme auf die Kreislaufparameter

Wenngleich über die psychischen Auswirkungen einer unter Pharmakotherapie auftretenden Gewichtszunahme wenig bekannt ist, besteht zumindest kein Zweifel an den schädigenden Wirkungen im Hinblick auf mögliche somatische Folgestörungen. Übergewicht ist ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und häufig mit weiteren Risikofaktoren, wie Insulinresistenz, Dyslipidämie und endothelialer Dysfunktion assoziiert. Mit jeder BMI-Einheit steigt das Erkrankungsrisiko für eine koronare Herzerkrankung um etwa acht Prozent. Als Ursache wird dabei eine Störung der endokrinen und inflammatorischen Aktivität des viszeralen Fettgewebes angenommen. Darüber hinaus begünstigen hohe Lipidspiegel die Akkumulation von Lipiden in externen Geweben und können dadurch ihre Funktionalität behindern und die Entstehung einer Insulinresistenz begünstigen, welche als wichtiger Zwischenschritt bei der Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen durch Adipositas angesehen wird (Van Gaal, Mertens, & De Block, 2006). Lipidspiegel führen außerdem zu einer ektopen Lipidspeicherung in Blutgefäßen, Kardiomyozyten und der Niere, wodurch ebenfalls die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie und Kardiomyopathie begünstigt wird (Szczepaniak et al., 2003).

Antipsychotika induzieren jedoch nicht nur metabolische Störungen, wie Adipositas, Diabetes mellitus oder Dyslipidämie, sondern üben auch eine unmittelbare Wirkung auf die Hämodynamik aus, indem sie zu einer vermehrten Noradrenalin-Ausschüttung beitragen, einen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz bewirken, eine Verringerung der Herzfrequenzvariabilität auslösen oder die Gefäßwandresponsivität beeinflussen (Cohen, 2001; Henderson et al., 2004; Patil, Kulkarni, & Unger, 2006; Cordes et al., 2008). In einer retrospektiven Analyse zu einer fünfjährigen Clozapin-Behandlung fanden Henderson et al. (2004) dabei eine signifikante Korrelation zwischen Gewichtszunahme und Blutdruckanstieg, welche durchschnittlich 0,27 mmHg systolisch pro Monat (16,2 mmHg in 5 Jahren) bzw. 0,20 mmHg diastolisch pro Monat (12,0 mmHg in 5 Jahren) betrug, wodurch bei 27 % der Teilnehmer eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden mußte.

Unklar ist jedoch, ob dieser Effekt auf die primäre Beeinflussung des autonomen Nervensystems zurückgeht (Hall, Brands, Hildebrandt, Kuo, & Fitzgerald, 2000; Cohen, 2001) oder ob es sich um einen sekundären Effekt im Rahmen einer metabolischen Entgleisung handelt (Fontaine et al., 2001). So entwickeln nach Angaben des Herstellers zufolge nur circa 5% der Clozapin-Anwender eine Hypertonie (Shiwach, 1998).

2 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, das Ausmaß einer unter antipsychotischer Langzeitbehandlung mit Clozapin und Olanzapin auftretenden Gewichtszunahme zu bestimmen und davon ausgehend den Einfluß der Gewichtszunahme auf die Psychopathologie, das subjektive Wohlbefinden sowie den Blutdruck und die Herzfrequenz zu untersuchen. Hierzu sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Untersuchung der Ausgangsbedingungen

Welche Eigenschaften besitzt die Stichprobe in Bezug auf epidemiologische und krankheitsassoziierte Faktoren (Lebensalter, Geschlechteranteil, Erkrankungsdauer, Zahl der bisherigen Krankheitsepisoden) (1.1.)? Bestehen bereits präinterventionelle Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen (1.1.1)? Existieren präinterventionelle Unterschiede in den primären Outcome-Parametern? Im Bereich der Gewichts-assoziierten Parameter sollen hierzu der BMI und die Adipositas-Rate (1.1.2), im Bereich der kreislauf-assoziierten Parameter der diastolische und systolische Blutdruck, die Häufigkeit von Blutdrücken oberhalb 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch sowie die Herzfrequenz (1.1.3) und hinsichtlich der Psychometrie die Summenscores des CGI, BPRS, PANSS, die Subscores im PANSS-Positiv, PANSS-Negativ, PANSS-General sowie den Summenscore im SWN (1.1.4) untersucht werden. Finden sich dabei Unterschiede im subjektiven Wohlbefinden zwischen adipösen und nicht-adipösen Personen (1.2)?

2. Untersuchung der interventionellen Bedingungen

Welche Dosierungen und Serumspiegel wurden nach Abschluß der Aufdosierung erzielt, und

wie viele Teilnehmer liegen dabei innerhalb des therapeutischen Bereichs (2.1)? Wie häufig wurden zusätzliche Pharmaka eingesetzt (2.2)?

3. Veränderungen in den Outcomeparametern

In welchem Ausmaß steigen das Körpergewicht und der BMI in Bezug auf die Akutphase und den Gesamtinterventionszeitraum, und wie häufig kommt es dabei zu einer Gewichtszunahme von über sieben Prozent (3.1.1)? Zeigen sich interventionelle oder Geschlechts-spezifische Unterschiede (3.1.2)? Kommt es zu einem Anstieg der Adipositasrate (3.1.3)? Wie groß ist die Therapieresponse innerhalb der Akutphase und im Gesamtinterventionszeitraum, gemessen an den psychometrischen Daten zur Psychopathologie (CGI, BPRS, PANSS) und zum subjektiven Wohlbefinden (SWN)? Wie hoch ist die Responder-Rate (3.2.1)? Zeigen sich interventionelle oder geschlechtsspezifische Unterschiede in der Therapieresponse (3.2.2)? Besitzen Responder und Non-Responder unterschiedliche Ausgangs-BMI oder unterscheiden sie sich in anderen präinterventionellen Parametern (3.2.3)? Kommt es im Rahmen der Intervention zu einem Anstieg der systolischen oder diastolischen Blutdrücke oder der Herzfrequenz (3.3.1) ergeben sich hierbei Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen, zwischen den Geschlechtern (3.3.2) oder zwischen Personen mit und ohne Gewichtszunahme (3.3.3)?

4. Zusammenhang zwischen Intervention und Outcomeparametern

Lassen sich Parameter mit prädiktivem Einfluß auf die Gewichtszunahme im Gesamtinterventionszeitraum identifizieren? Korreliert die Gewichtszunahme in den ersten beiden Wochen mit der Gewichtszunahme im Gesamtinterventionszeitraum (4.1)? Korreliert die Gewichtszunahme im Gesamtinterventionszeitraum mit der Therapiedosis oder dem Serumspiegel (4.2)? Korreliert die Therapieresponse mit der Äquivalenzdosis (4.3) oder der Gewichtszunahme im Gesamtinterventionszeitraum (4.4)? Unterscheidet sich die Therapieresponse zwischen Personen mit Gewichtszunahme und Gewichtsverlust (4.5)?

3 Material und Methoden

Der Autor analysierte den Datensatz einer multizentrischen, randomisierten Doppelblind-Studie, die von der Firma Lilly® geplant und sponsoriert wurde und im Zeitraum zwischen 1996 und 1998 an acht psychiatrischen Kliniken bei 114 Patienten mit schizophrenen und schizoaffektiven Störungen durchgeführt worden war. Dabei handelte es sich um eine Non-Inferioritätsstudie, deren Ziel es war, die Auswirkungen einer 26-wöchigen Behandlung mit Olanzapin auf das subjektive Wohlbefinden im Vergleich zu Clozapin zu untersuchen (Naber et al., 2005). Die hierbei erhobenen Daten über die Psychometrie zur Psychopathologie und zum subjektiven Wohlbefinden (primäre Outcome-Parameter) sowie zum Blutdruck, zur Herzfrequenz und zum Körpergewicht (sekundäre Outcome-Parameter) wurden dem Autor für die Dissertation von der Firma Lilly® zur Verfügung gestellt.

3.1 Überschneidungen dieser Arbeit mit vorherigen Publikationen

Die hier dargestellten Daten zur Gewichtsänderung, zur subjektiven Befindlichkeit und zu Veränderungen der Kreislaufparameter (Blutdrücke und Herzfrequenzen) entstammen einem Datensatz, der im Rahmen der oben genannten multizentrischen Studie erhoben und in Teilen in einem Zeitschriftenartikel (Naber, 2005) sowie in Form von zwei Posterbeiträgen zum DGPPN-Kongreß (Cordes, 2008; Hellen, 2008a) publiziert wurde.

Die vorliegende Arbeit entspricht jedoch einer differenzierten explorativen Analyse, die sich zum einen aus methodischen Gründen nur auf einen Ausschnitt (N = 97) der ursprünglichen Stichprobe (N = 114) bezieht und differenziertere Fragestellungen aufgreift, wofür auch mehrere neue Variablen berechnet werden mußten, und verwendet darüber hinaus im Gegensatz zu den vorhergehenden Arbeiten als wesentliche Bezugsgröße den Body Mass Index (BMI), welcher für alle Individuen neu berechnet werden mußte. Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen somit auf einer eigenen Auswertung und wurden in den genannten Veröffentlichungen nicht publiziert.

3.2 Ethik-Votum

Die Studie erfüllte die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki (WMA, 2013), orientierte sich an den Richtlinien der guten klinischen Praxis (engl., good clinical practice) und wurde der unabhängigen Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegt. Ein positives Votum wurde am 11.03.1996 erteilt (Studien-Nr. 907).

3.3 Design der Primärstudie

Die Studie war im Sinne eines prospektiven intention-to-treat-Ansatzes im Parallelgruppendesign konzipiert, wobei Patienten zunächst innerhalb eines stationären Aufenthaltes gescreent und nach erfolgter Einwilligung randomisiert, doppelt verblindet und einer von zwei Interventionsgruppen zugeordnet wurden. Nach einem zwei- bis neuntägigen Ausschleichstadium (*Phase I*, V1-V2), in dem vorbestehende Antipsychotika schrittweise abgesetzt wurden, begann dann eine 26-wöchige Pharmakotherapie, welche zunächst im Rahmen einer zweiwöchigen Eskalation auf 5 - 15 mg Olanzapin oder 25 - 200 mg Clozapin aufdosiert wurde (*Phase II*, V2-V4) und anschließend entweder stationär oder ambulant fortgesetzt werden konnte (*Phase III*, V4-V13). Die ersten sechs Behandlungswochen (V2-V8) wurden dabei als *Akutphase* definiert, in welcher wöchentliche Visiten abgehalten wurde. Die anschließenden 20 Behandlungswochen (V8-V13) wurden als *Extensionsphase* definiert, in welcher Visitenabstände auf vier Wochen vergrößert wurden (s. Abb. 1).

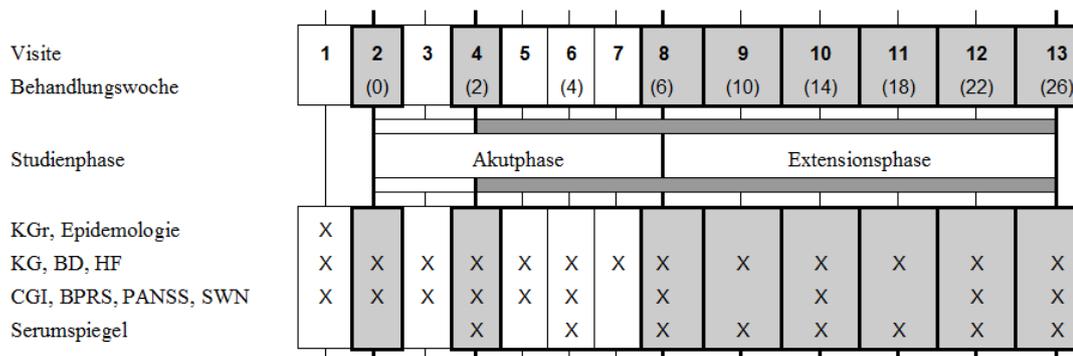


Abb. 1: Protokoll der Primärstudie. In den ersten sechs Behandlungswochen (Akutphase, V2-V8) wurden Visiten wöchentlich, in den anschließenden 20 Wochen (Extensionsphase, V8-V13) alle vier Wochen durchgeführt. Die ersten zwei Behandlungswochen dienten der Eindosierung auf 5 - 15 mg Olanzapin oder 25 - 200 mg Clozapin, anschließend folgte eine individualisierte Behandlung mit Dosierungen zwischen 5 - 25 mg Olanzapin oder 100 - 400 mg Clozapin. KGr Körpergröße, KG Körpergewicht, BD Blutdruck, HF Herzfrequenz, CGI Clinical Global Impression, BPRS Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS Positive And Negative Syndrome Scale, SWN Subjective Well Being under Neuroleptic Treatment.

Individuelle Dosisänderungen konnten innerhalb eines vorgegebenen Stufenschemas durchgeführt werden, welches Dosierungen zwischen 5 - 25 mg Olanzapin (5, 10, 15, 17.5, 20, 22.5 und 25 mg/d) oder 100 - 400 mg Clozapin (100, 150, 200, 250, 300, 350, 400 mg/d) ermöglichte, wobei nach Ablauf von 26 Wochen (V13) entschieden wurde, ob die Behandlung weiter fortgesetzt oder wieder ausgeschlichen wurde (*Phase IV*).

Serumspiegel wurden dabei erstmals nach Abschluß der Aufdosierung, also in der zweiten Behandlungswoche (V4) bestimmt, anschließend alle zwei Wochen (V4, V6, V8) und ab der sechsten Behandlungswoche alle vier Wochen (V9-V13, s. Abb. 1). Die Körpergröße wurde einmalig während der Screeningphase bestimmt; Körpergewicht, Herzfrequenz und Blutdrücke wurden bei jeder Visite (V1-V13) gemessen. Psychometrische Daten wurden bis zur vierten Behandlungswoche bei jeder Visite (V1-V6), anschließend bei jeder zweiten Visite (V8, V10, V12) sowie zum Ende der Intervention (V13) bestimmt.

Für die Erfassung der Psychopathologie wurden die psychometrischen Skalen *BPRS* (engl., *brief psychiatric rating scale*), *PANSS* (engl., *positive and negative syndrome scale*) und *CGI* (engl., *clinical global impression*) verwendet, bei welchen es sich um standardisierte Fremdbeurteilungsinstrumente zur Erfassung psychopathologischer Symptome bei schizophrenen Störungen handelt.

BPRS und PANSS entsprechen dabei zwei störungsspezifischen Instrumenten zur qualitativen und quantitativen Erfassung von Beschwerden und Symptomen bei schizophrenen Störungen und sind im Sinne einer Likert-Skala mit 18 bzw. 30 Items zu je 7 Ausprägungsgraden konzipiert (18-126 bzw. 30-210 Punkte). Die BPRS erfaßt dabei sowohl psychotische, als auch affektive und allgemeine Symptome, die anhand der Anamnese und der Beobachtung des Patienten eruiert und mit Hilfe von Ankerpunkten durch den Rater auf einer Schweregrad-Skala quantifiziert werden (30-210 Punkte). Bei

der PANSS handelt es sich um eine Weiterentwicklung, welche im Vergleich zur BPRS ein größeres Spektrum an Beschwerden und Störungen abdeckt und auch fremdanamnestiche Angaben mit einbezieht. Sie umfaßt drei Subskalen, die sich aus sieben Items im Bereich Positiv-Symptomatik (PANSS-Positive, 7-49 Punkte), sieben Items im Bereich Negativ-Symptomatik (PANSS-Negative, 7-49 Punkte) und 16 Items im Bereich der allgemeinen Psychopathologie (PANSS-General, 16-112 Punkte) zusammensetzen (Kay et al., 1987). Das Rating erfolgt dabei anhand eines halbstrukturierten Interviews (PANSS-SCI) und unter Berücksichtigung der Fremdanamnese.

Bei der CGI handelt es sich um ein globales Beurteilungsmaß zur Schwere der Erkrankung auf einer Skala von 1 (normal) bis 7 Punkten (extrem schwer erkrankt), welches auf der klinischen Erfahrung des Raters basiert und alle zum Zeitpunkt des Ratings verfügbaren Informationen über den Probanden mit einschließen soll. BPRS, PANSS und CGI beziehen sich dabei auf einen Beurteilungszeitraum von sieben Tagen.

Das subjektive Wohlbefinden wurde über die *SWN*-Skala erhoben (engl., *subjective well being under neuroleptic treatment*), ein etabliertes Selbstbeurteilungsinstrument, das als Likert-Skala mit 38 Items zu fünf Kategorien konzipiert ist (Range 0-190 Punkte), wobei Probanden ihre emotionale Regulationsfähigkeit, ihre Fähigkeit zur Selbstkontrolle, ihre soziale Integration sowie ihre mentalen und physischen Funktionen einschätzen sollen, ebenfalls bezogen auf einen Zeitraum von sieben Tagen (Naber, 1995).

3.3.1 Ein- und Ausschlußkriterien der Primärstudie

Die Teilnehmer mußten die DSM-IV-Kriterien für Schizophrenie oder schizoaffektive Störungen erfüllen, einen BPRS-Score von mindestens 24 Punkten erreichen und negative Therapieerfahrung im Sinne einer Nonresponse oder Unverträglichkeit für mindestens ein anderes Antipsychotikum als Olanzapin oder Clozapin aufweisen. Ausgeschlossen wurden Schwangere und stillende Mütter sowie Personen mit schwerwiegenden somatischen Erkrankungen, außerdem Personen mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit. Therapieerfahrung mit Clozapin stellte kein absolutes Ausschlußkriterium dar, sofern eine mindestens dreimonatige Behandlungspause bestand; Therapieerfahrung mit Olanzapin war hingegen nicht erlaubt. Teilnehmer wurden ausgeschlossen (*Dropout*), wenn sie die Pharmakotherapie an fünf aufeinanderfolgenden oder 30 kumulativen Tagen unterbrachen oder ein im Studienprotokoll nicht genehmigtes Medikament zu sich nahmen, wobei die Einnahme der Tranquilizer Lorazepam (bis 8 mg/d), Temazepam (bis 30 mg/d), Diazepam (bis 60 mg/d) und Oxazepam (bis 100 mg/d), eines Schlafinduktors (Chloralhydrat bis 1500 mg/d) sowie von Biperiden (bis 6 mg/d) zugelassen wurde. Der Einsatz von Sympathomimetika (z.B. Fenoterol), Antihypertensiva (Metoprolol, Propranolol, Nifedipin, Isosorbid-Dinitrat), Analgetika und Antibiotika wurde toleriert, sofern er durch die Behandler als notwendig erachtet wurde.

3.4 Selektionskriterien und Variablenbeschreibung der vorliegenden Arbeit

Dem Autor lag ein Datensatz mit 114 Studienteilnehmern vor, welcher folgende Variablen beinhaltet: Das Alter bei Studieneinschluß, das Erstmanifestationsalter, die Episodenzahl und die Körpergröße, das Geschlecht und die Zugehörigkeit zu einer der Interventionsgruppen, Dosierungen und Serumspiegel, Körpergewicht, systolische und diastolische Blutdrücke sowie Herzfrequenzen (in stehender Position) sowie PANSS-, BPRS-, CGI- und SWN-Scores.

Um den Einfluß der präinterventionellen Behandlung möglichst gering zu halten, wurde als Ausgangspunkt (Baseline) das Ende der Ausschleichphase gesetzt, welches im Studienprotokoll dem Messzeitpunkt V2 entsprach und zugleich den Beginn der pharmakologischen Intervention markierte. Teilnehmer, deren BMI aufgrund fehlender Angaben über die Körpergröße nicht bestimmbar war oder aufgrund fehlender Gewichtsmessungen an weniger als zwei Zeitpunkten unter Intervention vorlag, wurden von der Analyse ausgeschlossen, wodurch sich die ursprüngliche Stichprobe auf 97 Personen verringerte.

3.5 Statistische Analyse

Dropouts sind im Sinne eines intention to treat-Ansatzes nachverfolgt worden, fehlende Daten wurden mittels der *LOCF*-Methode (engl., last observation carried forward) ergänzt. Da nicht anzunehmen war, daß Dropouts häufiger mit Gewichtsverlust einhergingen oder häufiger eine psychopathologische Verbesserung aufwiesen als Personen unter Intervention, entsprach dies einem konservativen Vorgehen.

Für jeden Visitenzeitpunkt wurden BMI's anhand der Körpergröße und des Körpergewichts berechnet (s. Anhang, Formel 1). Teilnehmer wurden zu Beginn (V2) und zum Ende (V13) der Intervention daraufhin untersucht, zu welcher von der WHO verwendeten Gewichtsklasse sie gehörten (Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas I-III) und ob sie die Kriterien für Adipositas, Hypertonie oder Tachykardie erfüllten. Als Cut-Off-Werte wurden dabei für Adipositas ein BMI von mindestens 30,0 kg/m², für Hypertonie ein Blutdruck von mindestens 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch und für Tachykardie eine Herzfrequenz von mehr als 100/Min verwendet.

Um die Ausgewogenheit der Behandlungsgruppen zu überprüfen, wurden univariate, mehrfaktorielle Varianzanalysen (ANCOVA) durchgeführt, bei welchen die Interventionszugehörigkeit und das Geschlecht als Faktor, das Lebensalter zu Beginn der Intervention, das Erstmanifestationsalter und die Krankheitsdauer als Kovariaten und das Gewicht, der BMI, der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Psychometrie-Werte der PANSS und BPRS als abhängige Variablen eingesetzt wurden.

Um zu untersuchen, ob sich Personen mit Unter- oder Normalgewicht gegenüber solchen mit Übergewicht oder Adipositas vor Studienbeginn in ihrem Wohlbefinden unterscheiden, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, bei dem der SWN-Score als abhängige Variable einging und als Gruppenvariable das Vorliegen eines BMI von < 25,0 kg/m² (Unter- oder Normalgewicht) oder ≥ 25,0 kg/m² (Übergewicht oder Adipositas).

Dosierungen wurden in Chlorpromazin-Äquivalente umgerechnet, wobei 30 mg Chlorpromazin als Dosisäquivalent zu 1 mg Olanzapin und 20 mg Clozapin gesetzt wurde (vgl. Gardner, Murphy, O'Donnell, Centorrino, & Baldessarini, 2010). Als mittlere Dosis wurde das arithmetische Mittel der Äquivalenzdosen nach Abschluß der Aufdosierung (V4-V13) definiert.

Komedikation wurde in eine der acht Gruppen *Tranquilizer*, *Antihypertensiva*, *Schlafinduktoren*, *nicht-steroidale Antirheumatika*, *Biperiden*, *hormonhaltige Präparate*, *Sympathomimetika* und *sonstige* zugeordnet und für jeden Teilnehmer die Gesamtzahl unterschiedlicher Wirkstoffe bestimmt. Um den Einfluß der Intervention auf den BMI, den Blutdruck und die Herzfrequenz sowie die Psychometrie-Scores (CGI, BPRS, PANSS, SWN) zu untersuchen, wurden zunächst die absoluten Differenzen zwischen Beginn (V2) und Ende der Intervention (V13) berechnet und für den BMI und die Psychometrie-Scores zusätzlich die relativen Differenzen, jeweils für den Gesamtinterventionszeitraum (V2 bis V13) sowie für die Akut- (V2 bis V8) und Extensionsphase (V8 bis V13). Anschließend wurden für alle Teilnehmer Adipositas-, Hypertonie- und Tachykardie-Raten zu V2 und V13 bestimmt.

Visiteneffekte auf den BMI und die Kreislaufparameter wurden mit einem zweiseitigen t-Test für gepaarte Stichproben untersucht, Visiteneffekte in den Psychometrie-Scores mit einem Wilcoxon-Rang-Test, wobei neben der Gesamtstichprobe auch die Interventionsgruppen und die Geschlechtersubgruppen separat voneinander betrachtet wurden. Um Gruppenunterschiede in den Veränderungen zu identifizieren, wurden für BMI und Kreislaufparameter einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) und für Psychometrie-Scores der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, wobei Gruppen- und Geschlechterzugehörigkeit als unabhängige Faktoren eingingen. Für Adipositas-, Hypertonie- und Tachykardie-Raten wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Um Zusammenhänge zwischen Gewichtsinduktion und Kreislaufparametern zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt, in welchen die relativen Veränderungen des BMI, des Blutdrucks und der Herzfrequenz zwischen V2 und V13 miteinander korreliert wurden. Zusätzlich wurden Teilnehmer mit Gewichtsverlust (engl. *weight loser*) und Gewichtszunahme (engl. *weight gainer*) je einer eigenen Gruppe zugeordnet und über eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) daraufhin untersucht, ob sich *weight gainer* und *weight loser* hinsichtlich der Entwicklung ihrer Kreislaufparameter (systolische und diastolische Blutdrücke, Herzfrequenzen) voneinander unterscheiden, wobei die Gruppenzugehörigkeit als unabhängiger Faktor und die Kreislaufparameter als abhängige Variablen gesetzt wurden.

Therapie-Response wurde als mindestens 30-prozentige Verbesserung im PANSS-Gesamtscore definiert (Leucht, 2007b; Arvanitis, 1997). Demgemäß wurde für alle Teilnehmer die Therapie-Response zwischen V2 und V13 berechnet (s. Anhang, Formel 2) und diejenigen Teilnehmer einer Respondergruppe zugeordnet, deren PANSS-Gesamtscore um mindestens 30% gesunken war. Entsprechende Response-Werte wurden außerdem für die PANSS-Subskalen PANSS-P, PANSS-N und PANSS-G sowie die BPRS und den SWN bestimmt (s. Anhang, Formel 3). Responder- und Non-Responder wurden über eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) dahingehend untersucht, ob sie

sich bezüglich ihres Lebensalters, der Krankheitsdauer, ihres Erstmanifestationsalters oder ihres Ausgangs-BMI voneinander unterscheiden, wobei Therapie-Response als unabhängiger Faktor und Lebensalter, Krankheitsdauer und Erstmanifestationsalter als abhängige Variablen gesetzt wurden.

Für die Analyse prädiktiver Einflüsse auf die Gewichtsänderung wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt, bei denen der relative BMI-Zuwachs als abhängige Variable und das Lebensalter bei Interventionsbeginn, der Ausgangs-BMI, das Alter bei Erstmanifestation, die Krankheitsdauer, die Episodenzahl, die Gewichtszunahme in den ersten zwei Wochen, die mittlere Interventionsdosis, die mittlere Äquivalenzdosis sowie der mittlere Serumspiegel jeweils als unabhängige Variablen gesetzt wurden. Um den Einfluß der Gewichtsveränderung auf die Psychometrie zu untersuchen, wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt, bei denen die relative Änderung der PANSS-, BPRS- und SWN-Scores als abhängige Variable und die relative BMI-Änderung als unabhängige Variable gesetzt wurden. Um zu untersuchen, ob sich *weight gainer* und *weight loser* hinsichtlich der Therapieresponse unterscheiden, wurden für BPRS, PANSS und PANSS-Subscores zweiseitige t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p = .05$ (zweiseitig) festgelegt. Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (*statistical package for the social sciences*) V 13.0 für Windows von der Firma IBM® verwendet.

Ergebnisse

Von ursprünglich 114 Teilnehmern erfüllten 97 die Eingangskriterien der vorliegenden Analyse (Olanzapin $N = 48$; Clozapin, $N = 49$). Davon waren 38 weiblich (39 %) und 59 männlich (61 %). Vierundfünfzig brachen die Studie vorzeitig ab oder wurden aufgrund mangelnder Adhärenz ausgeschlossen (Dropout-Rate = 56 %), 43 beendeten die Studie nach 26 Wochen (Completer-Rate = 44 %; Olanzapin, $N = 21$, Clozapin, $N = 22$).

3.6 Ausgangswerte bei Interventionsbeginn

3.6.1 Beschreibung der Studienpopulation

4.1.1.1 Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 34,7 Jahre ($SD = 10,9$; Median = 31,6; Range = 18 - 59), wobei Männer ($M = 32,8$, $SD = 10,7$ Jahre) gegenüber Frauen ($M = 37,6$, $SD = 10,7$ Jahre) 4,8 Jahre jünger waren (t-Test, $F(1,96) = 4.61$, $p = .034$). Das Erstmanifestationsalter betrug 27,1 Jahre ($SD = 8,0$) und lag bei den Männern ($M = 25,8$; $SD = 7,4$) im Mittel 3,3 Jahre unter dem der Frauen, wobei der Unterschied statistisch nur tendenziell signifikant ausgeprägt war ($M = 29,1$; $SD = 8,5$; ANOVA, $F(1,96) = 3.913$, $p = .051$). Die durchschnittliche Krankheitsdauer vor Studieneinschluß betrug 7,6 Jahre ($SD = 7,7$) mit einer mittleren Episodenzahl von drei (Median = 3, $Q25 = 1$, $Q75 = 6$).

4.1.1.2 Die Studienteilnehmer waren durchschnittlich 1,75 m ($SD = 0,09$) groß, 75,1 kg ($SD = 14,7$) schwer und wiesen einen BMI von 24,6 kg/m² ($SD = 4,8$) auf. Zu Beginn der Intervention (in V2) waren fünf Personen (5,2 %) untergewichtig, 54 (56,7 %) normgewichtig, 27 (27,8 %) übergewichtig und 11 Personen (11,3 %) adipös (vgl. Abb. 2).

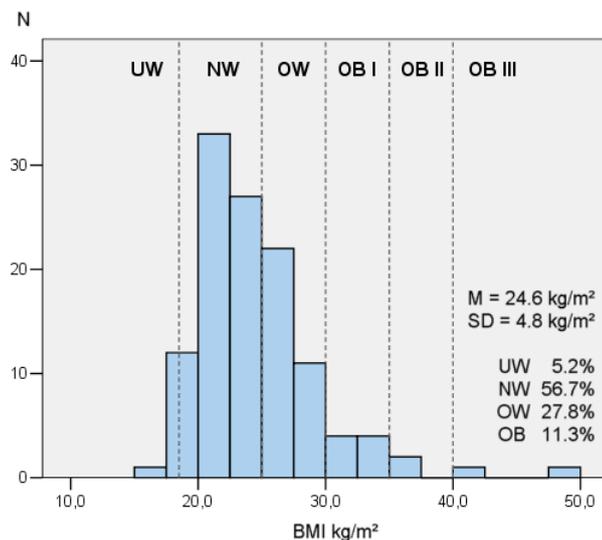


Abb. 2: Histogramm zur Gewichtsverteilung der Studienpopulation bei Interventionsbeginn (N = 97). UW Untergewicht (engl., *under weight*), NW Normalgewicht (engl., *normal weight*), OW Übergewicht (engl., *over weight*), OB Adipositas (engl., *obesity*) gemäß WHO-Richtlinien (WHO, 2009). BMI Body mass index [kg/m²].

Frauen waren dabei im Mittel 10 cm kleiner (ANOVA, $F(1,96) = 44,229$, $p < .001$) und 7,1 kg leichter (ANOVA, $F(1,96) = 5,570$, $p = .020$), so daß sich ihr BMI ($M = 25,0$; $SD = 6,2$ kg/m²) nicht signifikant von dem der Männer ($M = 24,4$; $SD = 3,7$ kg/m²) unterschied (ANOVA, $F(1,96) = 0,399$, $p = .529$) und auch die Adipositas-Rate zwischen den Geschlechtern keinen signifikanten Unterschied aufwies (*CHI-Quadrat*, $\chi^2(1, N = 97) = 3,115$; $p = .078$).

4.1.1.3 Der mittlere Blutdruck lag zu V2 bei 122/80 mmHg (systolisch, $M = 122$; $SD = 16,3$ mmHg; diastolisch, $M = 79,7$; $SD = 10,5$ mmHg), wobei von 97 Teilnehmern nach einmaliger Messung 19 (19,6 %) die zuvor festgelegten Hypertoniekriterien erfüllten (systolisch > 140 mmHg, diastolisch > 90 mmHg). Frauen (systolisch, $M = 116$; $SD = 17,2$ mmHg; diastolisch, $M = 77,4$; $SD = 10,1$ mmHg) wiesen gegenüber Männern (systolisch, $M = 126$; $SD = 14,9$ mmHg; diastolisch, $M = 81,1$; $SD = 10,6$ mmHg) niedrigere Drücke auf (systolisch, ANOVA, $F(1, 96) = 9,874$, $p = .002$; diastolisch, ANOVA, $F(1, 96) = 2,917$, $p = .091$), wiesen aber keinen Unterschied in der Hypertonie-Rate auf (*CHI-Quadrat*, $\chi^2(1, N = 97) = 3,257$; $p = .071$). Die mittleren Herzfrequenzen lagen bei 85/Min ($SD = 11$ /Min) und wiesen sowohl zwischen den Interventionsgruppen (ANOVA, $F(1,96) = 2,557$, $p = .113$), als auch zwischen den Geschlechtern (ANOVA, $F(1,96) = 1,026$, $p = .314$) keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

4.1.1.4 In den Psychometrie-Skalen ergaben sich zu V2 folgende Mittelwerte: Im CGI-Score 6,0 (Median = 6, Q25 = 6, Q75 = 7), im BPRS-Score 40,5 ($SD = 12,5$; Mdn = 40, Q25 = 31, Q75 = 49), im PANSS-Gesamt-Score 100,3 ($SD = 21,2$; Mdn = 97, Q25 = 82, Q75 = 117), im PANSS-Negativ-Score 27,7 ($SD = 7,80$; Mdn = 28, Q25 = 21, Q75 = 33), im PANSS-Positiv-Score 23,2 ($SD = 5,84$; Mdn = 22, Q25 = 19, Q75 = 28) und im SWN-Score 136,4 ($SD = 38,5$; Mdn = 134, Q25 = 107; Q75 = 167) Punkte.

4.1.1.5 Beide Interventionsgruppen waren zu Beginn (in V2) in Bezug auf die untersuchten Outcomeparameter, also den BMI, die Kreislaufparameter und die Psychometriewerte ausgewogen (s. Tabelle 2).

		<i>Olanzapin</i>			<i>Clozapin</i>				
		<i>M</i>	<i>SD</i>		<i>M</i>	<i>SD</i>		<i>F(1,96)</i>	<i>p</i>
BMI	[kg/m ²]	24,0	5,0		25,2	4,6		1.379	.243
Blutdruck syst.	[mmHg]	123	16,5		121	16,2		0.121	.729
Blutdruck diast.	[mmHg]	79,8	10,2		79,5	10,9		0.023	.881
Herzfrequenz	[1/Min]	86,4	13,0		82,8	8,5		2.553	.115
		<i>Mdn</i>	<i>Q25</i>	<i>Q75</i>	<i>Mdn</i>	<i>Q25</i>	<i>Q75</i>	<i>Z(1,96)</i>	<i>p</i>
PANSS Negativ	[Pt.]	28	21	35	27	21	31	-0.686	.493
PANSS Positiv	[Pt.]	22	19	28	22	21	27	-0.369	.712
PANSS General	[Pt.]	49	41	58	48	39	55	-0.737	.461
PANSS Gesamt	[Pt.]	97	83	122	100	82	111	-0.628	.530
SWN	[Pt.]	124	96	171	134	121	167	-1,194	.232

Tabelle 2: Vergleich der Outcome-Parameter in den Interventionsgruppen bei Interventionsbeginn. Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen wurden für BMI und Blutdrücke mittels Varianzanalyse, Psychometrie-Werte mittels Wilcoxon-Rangtest untersucht. M Mittelwert, SD Standardabweichung, Mdn Median, Q25 bzw. Q75 25- und 75-Prozent-Quartile, BMI Body mass index [kg/m²], Blutdrücke [mmHg], Herzfrequenzen [1/Min]. PANSS Positive And Negative Syndrome Scale (30-210 Pts.), SWN Subjective Well being under Neuroleptic treatment (0-190 Pts.)

4.1.2 Probanden mit Unter- (UW) oder Normalgewicht (NW) ($n = 59$, $M = 21,7$ kg/m², $SD = 1,88$ kg/m²) gaben gegenüber Probanden mit Übergewicht (OW) oder Adipositas (OB) ($n = 38$, $M = 29,2$ kg/m², $SD = 4,42$ kg/m²) ein geringeres Gesamtwohlbefinden an und erzielten niedrigere Werte in den Unterpunkten „mentale Funktionen“ und „Selbstkontrolle“ (s. Tabelle 3).

<i>SWN-Score</i>		<i>UW u. NW</i>		<i>OW u. OB</i>		<i>d</i>	<i>t(96)</i>	<i>p</i>
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
Emotionalität	[Pt.]	28,2	9,2	31,1	7,5	3,0	1.737	.086
Selbstkontrolle	[Pt.]	21,8	6,3	24,2	5,2	2,4	2.023	.046
Mentale Funktionen	[Pt.]	25,2	9,5	30,0	8,7	4,9	2.600	.011
Soziale Integration	[Pt.]	29,4	8,9	31,7	8,0	2,2	1.287	.202
Physische Funktionen	[Pt.]	23,6	8,8	26,0	7,8	2,3	1.315	.192
Gesamt	[Pt.]	130,4	40,3	145,7	34,0	15,4	2.025	.046

Tabelle 3: Vergleich des subjektiven Wohlbefindens zwischen Personen mit Unter- (UW) oder Normgewicht (NW) gegenüber Personen mit Übergewicht (OW) oder Adipositas (OB) bei Beginn der Intervention. SWN Subjective Wellbeing under Neuroleptic treatment (0-190 Pts.)

3.7 Dosierungen und Serumspiegel während der Intervention

4.2.1 Nach Abschluß der Aufdosierung (V4 - V13) lagen die mittleren Behandlungsdosen bei 17,6 mg ($SD = 3,5$) Olanzapin bzw. 242 mg ($SD = 76,2$) Clozapin, welches Chlorpromazin-Äquivalenzdosen von 529 mg ($SD = 106$) bzw. 363 mg ($SD = 114$) entsprach. Die mittleren Serumspiegel lagen dabei bei 29,6 ng/ml Olanzapin ($SD = 18,2$) bzw. 246,6 ng/ml Clozapin ($SD = 187,3$). Einen suffizienten Serumspiegel von mindestens 20 ng/ml Olanzapin bzw. 200 ng/ml Clozapin erreichten dabei 55/97 (56,7 %) Teilnehmer (Olanzapin, $N = 29/48$, 60,4 %; Clozapin, $N = 26/49$, 53,1 %, s. Abb. 3).

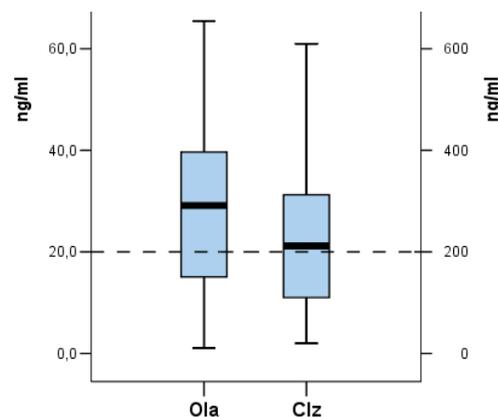


Abb. 3: Mittlere Serumspiegel während der Erhaltungsphase (V4-V13). Nach erfolgter Aufdosierung (V4) wurden für jede Interventionsgruppe die mittleren Serumspiegel [ng/ml] über den restlichen Verlauf der Intervention (V4-V13) bestimmt. Bezogen auf LOCF-Daten erreichten dabei in der Olanzapin-Gruppe 60,4 % und in der Clozapin-Gruppe 53,1 % der Stichprobe einen suffizienten Plasmaspiegel von mindestens 20 ng/ml Olanzapin (Ola) bzw. 200 ng/ml Clozapin (Clz).

4.2.2 Mehr als zwei Drittel Stichprobe (71 %) nahm Komedikation ein, welche zu 48 % aus Tranquilizern, zu 9 % aus Antihypertensiva, zu 6 % aus Schlafinduktoren, zu 6 % aus nicht-steroidalen Antirheumatika, zu 5 % aus Biperiden, zu 2 % aus Östrogen- oder Kortison-haltigen Präparate und zu 1 % aus Sympathomimetika bestand. Die Anzahl der von mit Antihypertensiva behandelten Personen stieg dabei im Verlauf der Studie von initial 6 (6,2 %) auf 14 (14,4 %) an (*CHI-Quadrat*, $\chi^2(1, N = 97) = 37.917$; $p < .001$). Wie eine binäre Regressionsanalyse zeigte, wirkte sich Gewichtszunahme dabei jedoch nicht auf die Neuverschreibung von Antihypertensiva aus (binäre Regression, $B = .039$, $SE = .178$, $Wald = .047$, $p = .829$, $OR = 1.039$).

3.8 Interventionelle Veränderungen

3.8.1 Körpergewicht und BMI

4.3.1.1 Im Verlauf der 26-wöchigen Intervention stieg das mittlere Körpergewicht der Stichprobe im Durchschnitt um 5,09 kg ($SD = 6,45$; $t(96) = 7.77$, $p < .001$) und der mittlere BMI um 1,61 kg/m² ($SD = 2,07$; $t(96) = 7.64$; $p < .001$, s. Abb. 4 und 5). Etwa zwei Drittel des Gewichtszuwachses fand dabei innerhalb der ersten sechs Wochen statt (V2-V8), also während der Akutphase der Studie. Der mittlere BMI stieg in dieser Zeit von 24,6 ($SD = 4,82$) auf 25,7 kg/m² an ($SD = 4,74$; t-Test, $t(96) = 9.114$, $p < .001$, $d = 1.066$) und vergrößerte sich in der darauffolgenden Extensionsphase, also innerhalb der folgenden 20 Wochen auf 26,2 kg/m² ($SD = 4,93$; t-Test, $t(96) = 3.830$, $p < .001$, $d = 0.540$).

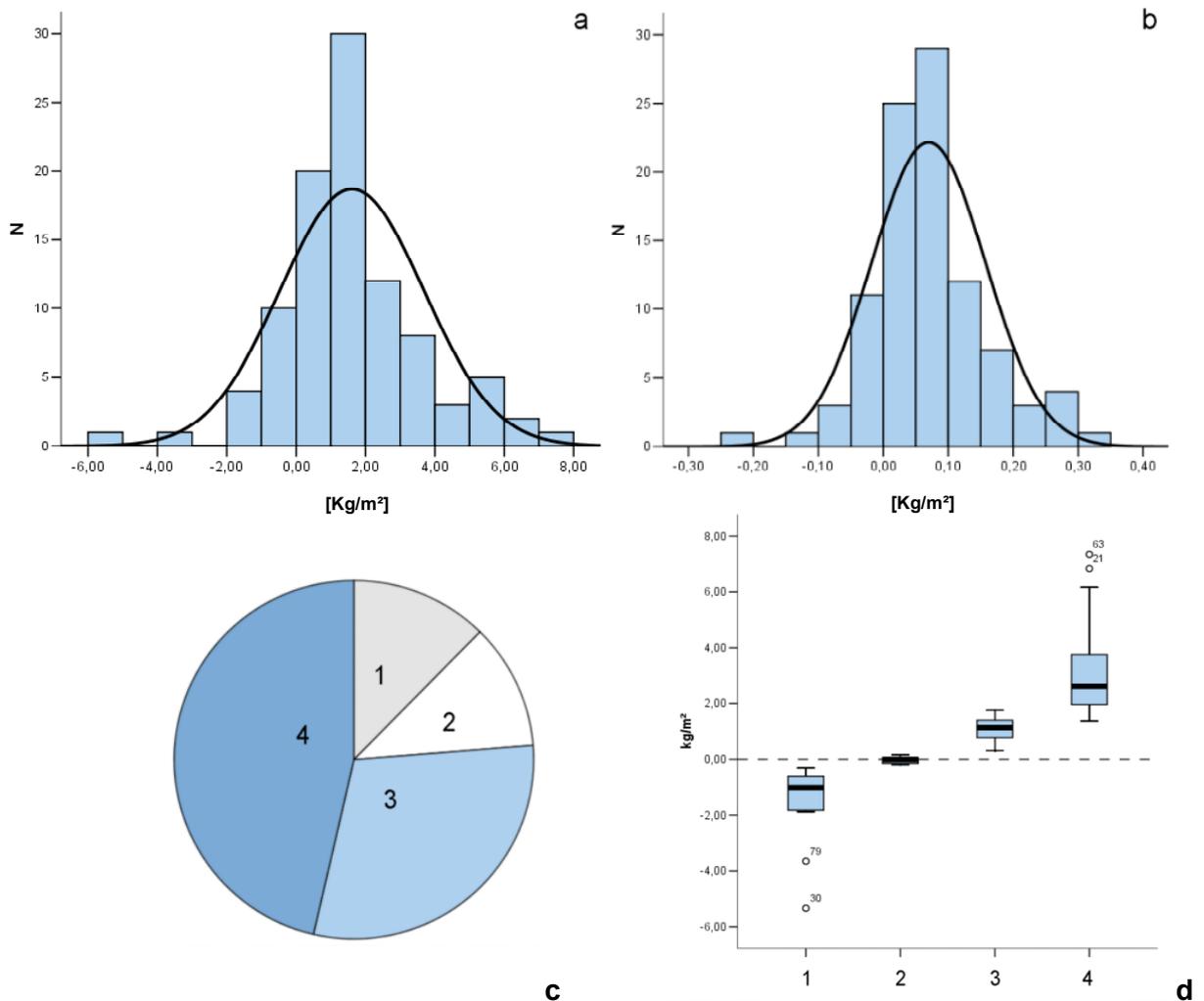


Abb. 4: BMI-Veränderung unter 26-wöchigen Behandlung mit Olanzapin oder Clozapin. Abbildungen a und b zeigen die Verteilung der absoluten bzw. relativen BMI-Differenz zwischen Beginn (V2) und Ende (V13) der Intervention. Abbildungen c und d zeigen die Häufigkeitsverteilung verschiedener Gewichtsveränderungen: 1 *Gewichtsabnahme* (Δ BMI mind. -1,00 %), 2 *Stagnation* (Δ BMI max. +/- 0,99 %), 3 *moderate Gewichtszunahme* (Δ BMI zwischen +1,0 % und + 6,99 %), 4 *markante Gewichtszunahme* (4, Δ BMI mind. +7,00 %). BMI Body mass index [kg/m²]

Während der gesamten Intervention nahmen Studienteilnehmer im Durchschnitt um sieben Prozent ihres Ausgangsgewichtes zu ($M = 1,0696$; $SD = 0,087$; s. Abb. 4a, 4b). Zwölf Personen (12,4 %) verloren dabei an Gewicht (um mindestens 1,00 Prozent), bei 11 Personen (11,3 %) kam es zu keiner wesentlichen Veränderung (Änderung um +/- 0,99 Prozent), 29 Personen (29,9 %) wiesen eine moderate Zunahme auf (zwischen 1,00 bis 6,99 Prozent) und 45 Personen (46,4 %) zeigten einen markanten Gewichtszuwachs von mindestens 7,00 Prozent ihres Ausgangsgewichtes (s. Abb. 4c und 4d).

4.3.1.2 Innerhalb der Olanzapin-Gruppe stieg der BMI von 24,0 ($SD = 5,01$) auf 25,3 kg/m² ($SD = 5,00$; t-Test, $t(48) = 4.512$; $p < .001$, $d = 1.305$), innerhalb der Clozapin-Gruppe von 25,2 ($SD = 4,60$) auf 27,1 kg/m² ($SD = 4,76$; t-Test, $t(49) = 6.296$, $p < .001$, $d = 1.900$; s. Abb. 5).

Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen waren dabei statistisch nicht signifikant, weder in den Absolutwerten zu den jeweiligen Visitenzeitpunkten (s. Tabelle 4), noch in der Differenz zwischen V2 und V13 (ANOVA, $F(1,96) = 2.025$; $p = .158$).

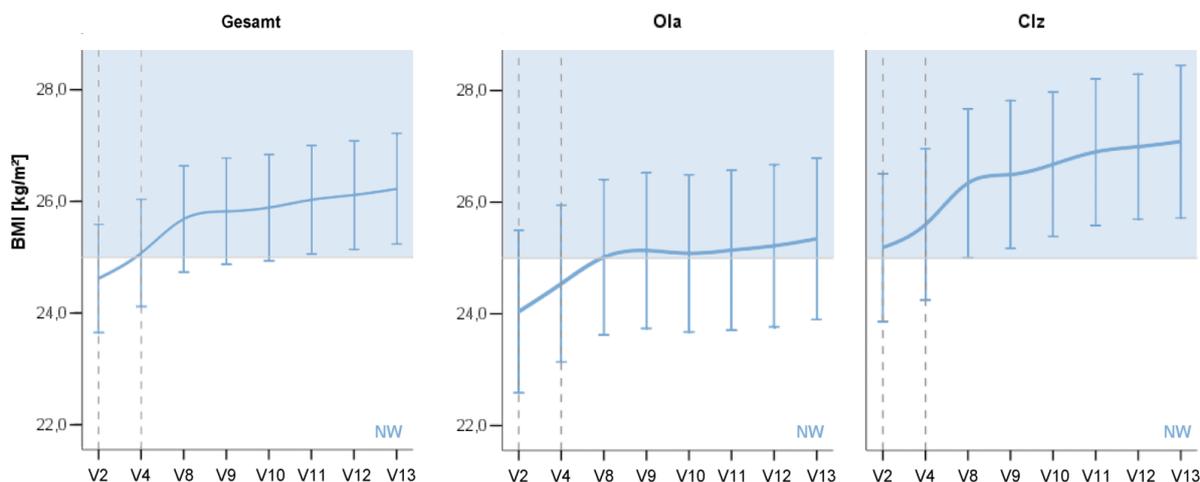


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf des BMI unter 26-wöchiger Behandlung mit Olanzapin (Ola) oder Clozapin (Clz). Dargestellt sind BMI-Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen im zeitlichen Verlauf der Intervention. Visitenabstände betragen in der Akutphase (V2-V8) eine Woche, in der Extensionsphase (V8-V13) vier Wochen. Die Aufdosierungsphase (V2-V4) ist durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. Der dunkel hinterlegte Bereich entspricht Übergewicht (25.0 – 29.9 kg/m²) nach WHO-Richtlinien (WHO, 2009). BMI Body mass index [kg/m²]

BMI [kg/m ²] Visite	Gesamt		Ola		Clz		F(1,96)	p
	M	SD	M	SD	M	SD		
V2	24,6	4,82	24,0	5,01	25,2	4,60	1,379	,243
V4	25,1	4,78	24,5	4,82	25,6	4,71	1,196	,277
V8	25,7	4,74	25,0	4,79	26,3	4,63	1,925	,169
V9	25,8	4,72	25,1	4,80	26,5	4,60	2,034	,157
V10	25,9	4,72	25,1	4,85	26,7	4,51	2,810	,097
V11	26,3	4,81	25,1	4,94	26,9	4,57	3,321	,072
V12	26,1	4,82	25,2	5,00	27,0	4,51	3,372	,069
V13	26,2	4,93	25,3	4,99	27,1	4,76	3,099	,082

Tabelle 4: Interventionelle Unterschiede des BMI im Verlauf einer 26-wöchigen Behandlung mit Olanzapin oder Clozapin. Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen wurden mittels univariater Varianzanalyse getestet. Ola Olanzapin, Clz Clozapin, BMI Body mass index [kg/m²]

Bei den Männern stieg der BMI von 23,5 ($SD = 2,75$) auf 24,9 kg/m² ($SD = 3,05$; t-Test, $t(26) = 3.956$, $p = .001$, $d = 1.394$) und bei den Frauen von 24,7 ($SD = 6,95$) auf 25,9 kg/m² ($SD = 6,77$; t-Test, $t(20) = 2.427$, $p = .025$, $d = 1.190$). Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sich dabei weder in der Gesamtstichprobe (ANOVA, $F(1,47) = 0.037$; $p = .848$) noch innerhalb der Olanzapin-Gruppe (ANOVA, $F(1,47) = 0.120$, $p = .731$). Innerhalb der Clozapin-Gruppe zeigte sich

jedoch ein signifikanter Geschlechtereffekt (ANOVA, $F(1,48) = 8.33$; $p = .006$), wonach der BMI bei den Männern von 25,1 ($SD = 4,22$) auf 27,6 kg/m^2 anstieg ($SD = 4,79$; t-Test, $t(31) = 7.130$, $p < .001$, $d = 2.551$), während es bei den Frauen zu keiner statistisch signifikanten Änderung kam (BMI zu V2, $M = 25,4$; $SD = 5,39$ kg/m^2 , BMI zu V13, $M = 26,0$; $SD = 4,64$ kg/m^2 ; t-Test, $t(16) = 1.604$, $p = .128$, $d = -0.674$, s. Abb. 6).

4.3.1.3 Innerhalb der 26-wöchigen Intervention stieg der Anteil adipöser Personen von 11 % auf 17 % an (CHI-Quadrat, $\chi^2(1, 97) = 46.224$; $p < .001$). Gleichzeitig stieg der Anteil Übergewichtiger von 27 % auf 32 % (CHI-Quadrat, $\chi^2(1, 97) = 19.195$; $p < .001$).

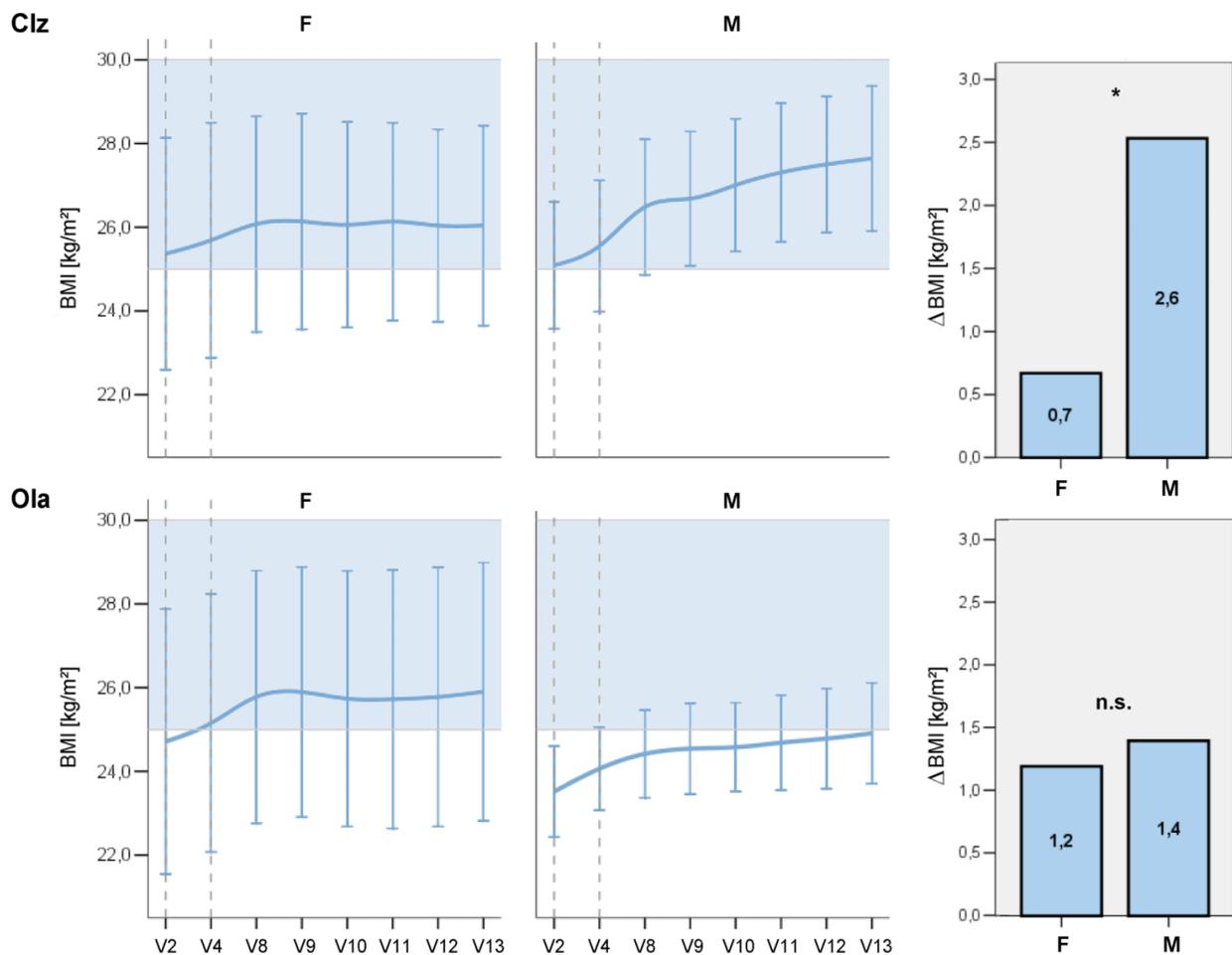


Abb. 6: Entwicklung des BMI unter 26-wöchiger Behandlung mit Olanzapin oder Clozapin zwischen Frauen und Männern. Links (Liniendiagramme): Zeitlicher Verlauf der BMI-Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen. Rechts (Balkendiagramme): Absolute Differenz zwischen Beginn (V2) und Ende (V13) der Intervention. Visitenabstände betragen in der Akutphase (V2-V8) je eine Woche, in der Extensionsphase (V8-V13) je vier Wochen. Die Aufdosierungsphase (V2-V4) ist durch gestrichelte Linien gekennzeichnet (vgl. Hellen, 2008a). BMI Body mass index [kg/m^2]; * $p = .006$. Ola Olanzapin, Clz Clozapin, F Frauen, M Männer.

3.8.2 Psychometrie

4.3.2.1 Im Bereich der psychometrischen Daten kam es zu einer deutlichen Verbesserung der PANSS- und SWN-Scores mit den stärksten Veränderungen innerhalb der ersten sechs Behandlungswochen. Psychometrie und Körpergewicht zeigten dabei eine gleichgerichtete Entwicklung, bei der sich trotz Anstieg im BMI keinerlei Verschlechterung abzeichnete, weder im Bereich der Psychopathologie, noch im subjektiven Wohlbefinden (V2-V8, s. Abb. 7a,-e).

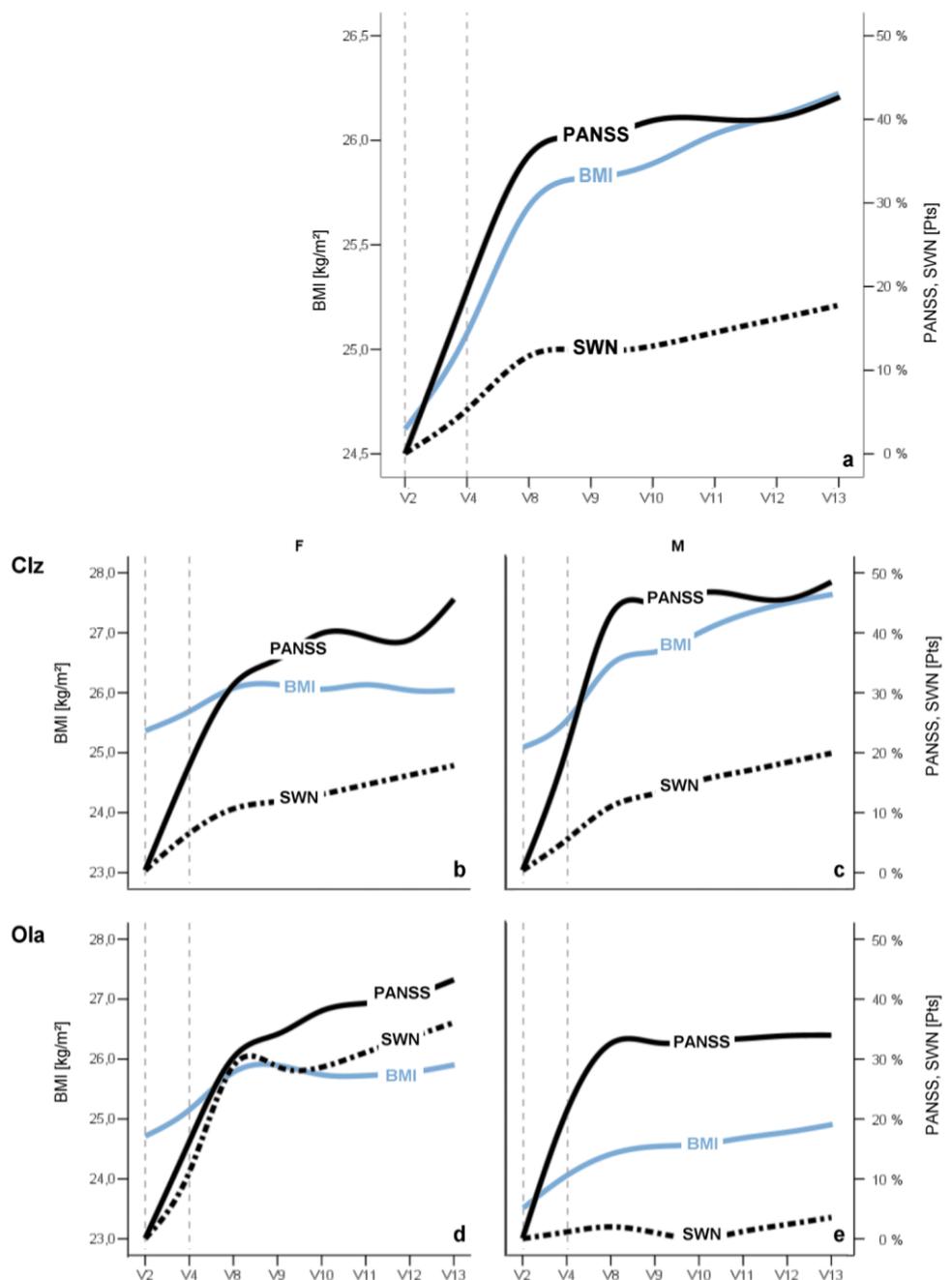


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf des BMI und der Therapie-Response in Bezug auf die Psychopathologie (PANSS) und das subjektive Wohlbefinden (SWN) im Rahmen einer 26-wöchigen Behandlung mit Olanzapin oder Clozapin. Die PANSS-Response ist als prozentuale Reduktion, die SWN-Response als prozentuale Steigerung des Gesamt-Scores in Bezug auf V2 dargestellt; **a** Gesamtstichprobe, **b-e** Geschlechtersubgruppen; Ola Olanzapin, Clz Clozapin, F Frauen, M

Männer. Visitenabstände betragen zwischen V2 und V8 jeweils eine und zwischen V8 bis V13 jeweils vier Wochen (insgesamt 26 Wochen). Die Aufdosierungsphase (V2 bis V4) ist durch gestrichelten Linien gekennzeichnet. PANSS Positive And Negative Syndroms Scale (30-210 Pts.), SWN Subjective Well being under Neuroleptic treatment (0-190 Pts.), BMI Body mass index [kg/m²];

Über die Gesamtdauer von 26 Wochen kam es dabei zu einem mittleren Abfall von 2 CGI-Punkten (24 %, Wilcoxon-Rangtest, $Z(44) = 7.347, p < .001$), 28 BPRS-Punkten (65 %, Wilcoxon-Rangtest, $Z(44) = 5.809, p < .001$), 45 PANSS-Punkten (42 %, Wilcoxon-Rangtest, $Z(44) = 5.808, p < .001$), 9 Punkten im PANSS-Positiv-Score (28 %, Wilcoxon-Rangtest, $Z(44) = 7.891, p < .001$), 9 Punkten im PANSS-Negativ-Score (29 %, Wilcoxon-Rangtest, $Z(44) = 7.700, p < .001$) und 17 Punkten im PANSS-General-Score (31 %, Wilcoxon-Rangtest, $Z(44) = 7.979, p < .001$). Die SWN-Werte stiegen währenddessen um 25 Punkte (20 %, Wilcoxon-Rangtest, $Z(44) = 3.519, p < .001$).

In den ersten sechs Behandlungswochen (V2 - V8) fiel der mittlere PANSS-Gesamt-Score von 100 ($SD = 21,2$) auf 65,2 Punkte ($SD = 18,8$, t-Test, $t(82) = 14.428, p < .001, d = 35.096$) und sank danach bis zum Interventionsende auf 55,0 Punkte ab ($SD = 16,7$, t-Test, $t(44) = 3.662, p = .001, d = 6.690$). Der mittlere SWN-Score stieg währenddessen von 136 ($SD = 38,5$) auf 152 Punkte ($SD = 29,7$, t-Test, $t(96) = 5.575, p < .001, d = 16.031$) und zeigte danach nur noch einen tendenziellen Anstieg auf 155 Punkte ($SD = 31$, t-Test, $t(96) = 1.695, p = .093, d = 2.600$).

4.3.2.2 Die Therapie-Response, bezogen auf die absoluten Differenzen aller PANSS-Scores (Gesamt- und Sub-Scores) zwischen Beginn (V2) und Ende (V13) der Intervention war in beiden Interventionsgruppen gleich stark ausgeprägt (s. Abb. 8, Mann-Whitney-U-Test, PANSS Positiv, $Z(97) = -.842, p = .400$; PANSS Negativ, $Z(97) = -.340, p = .734$; PANSS General, $Z(97) = -.296, p = .767$; PANSS Gesamt, $Z(97) = -.494, p = .621$) und unterschied sich auch nicht zwischen den Geschlechtern (Mann-Whitney-U-Test, PANSS Positiv, $U(97) = -.318, p = .750$; PANSS Negativ, $U(97) = -.259, p = .796$; PANSS General, $U(97) = -.433, p = .665$; PANSS Gesamt, $U(97) = -.314, p = .753$) oder den Geschlechter-Subgruppen (Mann-Whitney-U-Tests für Olanzapin: PANSS Positiv, $U(48) = -1.073, p = .283$; PANSS Negativ, $Z(48) = -.052, p = .959$; PANSS General, $U(48) = -1.207, p = .228$; PANSS Gesamt, $U(48) = -.873, p = .383$; Whitney-U-Tests für Clozapin: PANSS Positiv $U(49) = -.316, p = .752$; PANSS Negativ $U(49) = -.284, p = .776$, PANSS General, $U(49) = -.505, p = .614$, PANSS Gesamt $U(49) = -.347, p = .729$). Entsprechend zeigten auch die Differenzen der SWN-Scores zwischen V2 und V13 keine Unterschiede zwischen den Interventions- (Mann-Whitney-U-Test, $U(97) = -.447, p = .655$) oder Geschlechtersubgruppen (Mann-Whitney-U-Test, Olanzapin, $U(48) = -.114, p = .909$; Clozapin, $U(49) = -.084, p = .933$).

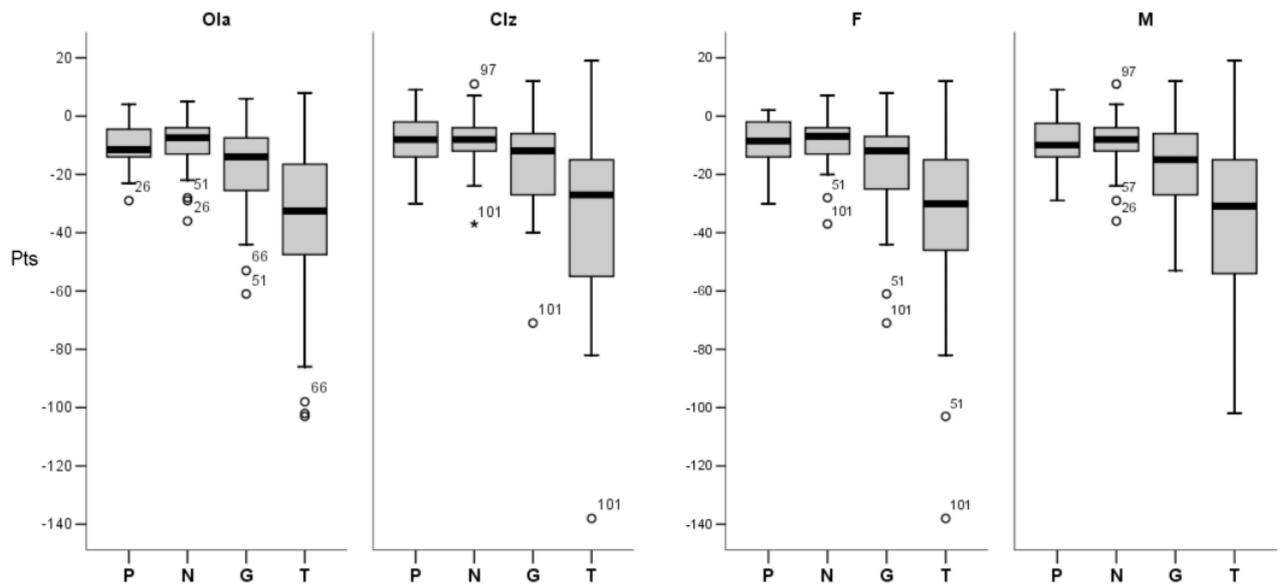


Abb. 8: Veränderungen der Psychopathologie unter 26-wöchiger Behandlung mit Olanzapin (Ola) oder Clozapin (Clz), getrennt nach Behandlungsgruppen und Geschlechtern. Dargestellt sind Boxplots der absoluten Differenzen in den PANSS-Scores und Subscores zwischen V2 und V13, getrennt nach Intervention und Geschlecht. PANSS Positive And Negative Syndrome Scale [Pts], P PANSS-Positive (7-49 Pts), N PANSS-Negative (7-49 Pts), G PANSS-General (16-112 Pts), T PANSS-Total (30-210 Pts).

4.3.2.3 Die Responder-Rate, also der Anteil an Probanden mit einer mindestens 30-prozentigen Verbesserung im PANSS-Gesamt-Score zwischen V2 und V13 lag bei 46 %. Responder und Nonresponder unterschieden sich dabei weder im Ausgangs-BMI in V2 (ANOVA, $F(1,96) = 1.026$, $p = .314$), noch im Erstmanifestationsalter (ANOVA, $F(1,96) = 0.539$, $p = .465$), jedoch im Lebensalter bei Studieneinschluß (ANOVA, $F(1,96) = 3.930$, $p = .050$) und in der Krankheitsdauer (ANOVA, $F(1,96) = 4.143$, $p = .045$). Responder waren dabei mit 31,5 Jahren ($SD = 9,24$) und einer Krankheitsdauer von 5,29 Jahren ($SD = 6,74$) ca. fünf Jahre jünger (t-Test, $t(71) = 2.134$, $p = .036$, $d = 4.63$) und wiesen eine etwa drei Jahre kürzere Krankheitsdauer auf (t-Test, $t(68) = 2.157$, $p = .035$, $d = 3.35$) als Non-Responder (Alter, $M = 36,1$; $SD = 11,3$ Jahre; Dauer, $M = 8,64$; $SD = 7,92$ Jahre).

3.8.3 Veränderungen der Kreislaufparameter

4.3.3.1 Weder in der Gesamtpopulation, noch innerhalb der Interventionsgruppen ergab sich ein signifikanter Blutdruckanstieg (s. Tabelle 5). Bezogen auf die Gesamtpopulation blieben auch die Herzfrequenzen unverändert, wiesen jedoch Unterschiede in den Interventionsgruppen auf (ANOVA, $F(1,96) = 16.3$, $p < .001$). Während in der Olanzapin-Gruppe keine signifikanten Änderungen auftraten, kam es in der Clozapin-Gruppe zu einem Anstieg der Herzfrequenz um 9 Schläge/Min (s. Tabelle 5). Der Anteil an Personen mit tachykarder Herzfrequenz bei einmaliger Messung (5 %) änderte sich dabei jedoch nicht signifikant (CHI-Quadrat-Test, $\chi^2(1,97) = 0.132$, $p = .549$).

Der Anstieg der Herzfrequenz korrelierte in der Clozapin-Gruppe mit dem Serumspiegel (Pearson-Korrelation, $r(46) = 0.395$; $p = .007$), jedoch nicht mit der BMI-Änderung (Pearson-Korrelation, $r(49) = -0.053$; $p = .719$) und war zwischen den Geschlechtern nicht verschieden (ANOVA, $F(1,48) = 0.664$; $p = .419$). Ein Vergleich zwischen Probanden mit Gewichtszunahme ($\Delta\text{BMI}_{(V2;V13)} > 0,1 \text{ kg/m}^2$) und Gewichtsverlust ($\Delta\text{BMI}_{(V2;V13)} < 0,1 \text{ kg/m}^2$) ergab zudem keine Unterschiede in Bezug auf die Entwicklung des systolischen Blutdrucks (ANOVA, $F(1, 96) = 2.88$, $p = .093$), des diastolischen Blutdrucks (ANOVA, $F(1, 96) = 0.017$, $p = .934$) oder der Herzfrequenz (ANOVA, $F(1, 96) = 0.194$, $p = .661$).

			V2		V13		d	t	p
			M	SD	M	SD			
Olanzapin	BD syst.	[mmHg]	123	16,5	125	17,1	2.67	1.141	.260
	BD diast.	[mmHg]	79,8	10,2	79,6	10,4	0.27	0.145	.885
	HF	[1/Min]	86,4	13,0	83,4	13,4	3.02	1.403	.167
Clozapin	BD syst.	[mmHg]	121	16,2	124	14,9	2.43	1.128	.265
	BD diast.	[mmHg]	79,5	10,9	81,5	10,3	2.00	0.993	.735
	HF	[1/Min]	82,8	8,5	91,7	12,8	8.88	4.093	<.001
Gesamt	BD syst.	[mmHg]	122	16,3	125	15,9	2.55	1.612	.110
	BD diast.	[mmHg]	79,7	10,5	80,6	10,4	0.88	0.639	.524
	HF	[1/Min]	84,6	11,0	87,6	13,7	2.990	1.826	.071

Tabelle 5: Auswirkungen einer 26-wöchigen Behandlung mit Olanzapin (N = 48) oder Clozapin (N = 49) auf die Blutdrücke und Herzfrequenzen. Unterschiede zwischen Beginn (V2) und Ende der Intervention (V13) wurden mittels t-Test für gepaarte Stichproben getestet. Kreislaufparameter beziehen sich auf Einmalmessungen in stehender Position, BD Blutdruck [mmHg], HF Herzfrequenz [1/Min].

3.9 Korrelationen und Regressionsanalysen

3.9.1 Prädikive Einflüsse auf Gewichtszunahme

Wie eine lineare Regressionsanalyse ergab, konnten das Lebensalter, der Ausgangs-BMI und das Erstmanifestationsalter einen Teil der Varianzen in der Gewichtszunahme erklären (lineare Regressionsanalyse, $R^2 = 0.135$, $F(1,96) = 5.99$, $p = .001$) und ließen sich somit als mögliche präinterventionelle Prädiktoren für Gewichtszunahme unter medikamentöser Behandlung identifizieren. Das Erstmanifestationsalter korrelierte dabei mit dem Lebensalter (Pearson-Korrelation, $r(97) = 0.708$, $p < .001$), der bisherigen Krankheitsdauer (Pearson-Korrelation, $r(97) = 0.683$, $p < .001$) und der bisherigen Episodenzahl (Pearson-Korrelation, $r(95) = 0.329$, $p = .001$). Wie eine weitere lineare Regressionsanalyse ergab, konnte die Gewichtszunahme in den ersten beiden Wochen einen Teil der Varianzen der Gewichtszunahme nach 26 Wochen erklären (lineare Regressionsanalyse, $R^2 = 0.226$, $F(1,95) = 27.7$, $p < .001$) und ließ sich somit als möglicher periinterventioneller Prädiktor für die Gesamt-Gewichtszunahme identifizieren.

3.9.2 Korrelation zwischen Behandlungsparametern und Gewichtszunahme

Die interventionelle BMI-Veränderung zwischen V2 und V13 korrelierte weder mit der mittleren Behandlungsdosis (Pearson-Korrelation für Olanzapin, $r(48) = -0.232$, $p = .112$; Clozapin, $r(49) = -0.134$, $p = .360$) noch mit dem mittleren Serumspiegel (Pearson-Korrelation für Olanzapin, $r(45) = -0.142$, $p = .353$; Pearson-Korrelation für Clozapin, $r(48) = -0.224$, $p = .127$; vgl. Hellen, 2008a).

3.9.3 Korrelation zwischen Behandlungsparametern und Therapieresponse

Die Therapieresponse, gemessen als prozentuale Veränderung im PANSS-Gesamt-Score zwischen V2 und V13, korrelierte mit der mittleren Äquivalenzdosis in der Erhaltungsphase (V4-V13; Pearson-Korrelation, $r(97) = -0.356$, $p = .016$). Für die PANSS-Subscores und den SWN ließ sich dies jedoch nicht nachweisen (Pearson-Korrelation PANSS-Positiv, $r(97) = -.090$, $p = .378$; PANSS-Negativ, $r(97) = -.152$, $p = .138$; PANSS-General, $r(97) = -.072$, $p = .485$; SWN, Pearson-Korrelation, $r(97) = .063$, $p = .539$).

3.9.4 Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Therapieresponse

Wie eine lineare Regressionsanalyse ergab, konnte ein Teil der Varianzen in den psychometrischen Veränderungen durch den BMI-Anstieg erklärt werden. Dies ließ sich sowohl für den BPRS-Score nachweisen ($R^2 = 0.090$, $F(1,44) = 4.25$, $p = .045$), als auch für den PANSS-Gesamt-Score ($R^2 = 0.076$, $F(1,96) = 7.85$, $p = .006$, s. Abb. 1a), den PANSS-Positiv-Score ($R^2 = 0,044$, $F(1,96) = 4.416$, $p = .038$), den PANSS-Negativ-Score ($R^2 = 0.054$, $F(1,96) = 5.45$, $p = .022$), den

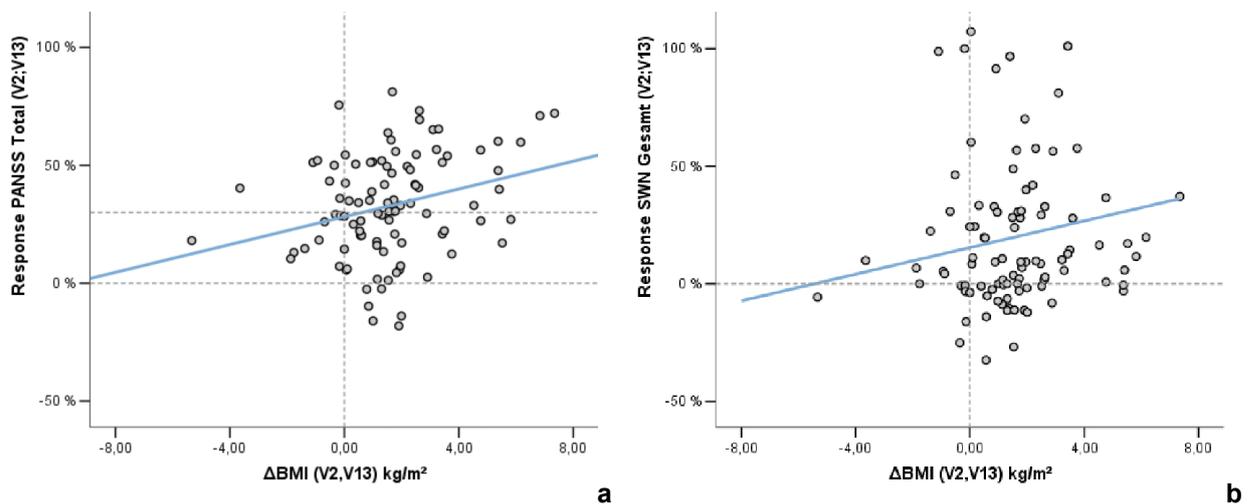


Abb. 9: Korrelation zwischen BMI-Veränderung und Therapieresponse unter 26-wöchiger Behandlung mit Olanzapin oder Clozapin, bezogen auf die Psychopathologie (a) und das subjektive Wohlbefinden (b). Die PANSS-Response ist dabei als prozentuale Abnahme des PANSS-Gesamt-Score's, die SWN-Response als prozentuale Zunahme des SWN-Gesamt-Score's dargestellt, jeweils zwischen Beginn (V2) und Ende (V13) der Intervention. PANSS Positive and Negative Syndrome Scale (30-210 Pts), SWN Subjective Well Being under Neuroleptic treatment (0-190 Pts), BMI Body mass index [kg/m²]

PANSS-General-Score ($R^2 = 0,072$, $F(1,96) = 7,40$, $p = .008$), das PANSS-Item *Psychomotorik* ($R^2 = 0.135$, $F(1,44) = 6.69$, $p = .013$), den SWN-Gesamtscore ($R^2 = 0.041$, $F(1,96) = 4.07$, $p = .047$; s. Abb. 9b) sowie das SWN-Item *emotionale Funktionen* ($R^2 = 0.138$, $F(1,44) = 6.86$, $p = .012$). Auswirkungen im Bereich der *emotionalen Funktionen* konnten dabei schon nach sechs Wochen nachgewiesen werden ($R^2 = 0.057$, $F(1;80) = 4.87$, $p = .030$).

3.9.5 Response-Vergleich bei Personen mit Gewichts-Verlust und Gewichts-Zunahme

Ein Vergleich von Probanden mit Gewichtsverlust (engl., *weight loser*) und Gewichtszunahme (engl., *weight gainer*) ergab, daß *weight gainer* größere Fortschritte in der Minussymptomatik und der allgemeinen Psychopathologie aufwiesen als *weight loser* (s. Tabelle 6). Ferner zeigten weibliche *weight gainer* eine stärkere Verbesserung im subjektiven Wohlbefinden ($M = .703$; $SD = .766$) als weibliche *weight loser* ($M = .022$; $SD = .282$; $t(13) = 2.562$; $p = .024$; $d = .681$), während männliche *Weight Gainer* ($M = .104$; $SD = .125$) gegenüber männlichen *weight losern* ($M = .049$, $SD = .235$; t-Test, $t(28) = 0.625$, $p = .549$, $d = .055$) keine signifikante Verbesserung aufwiesen.

Männliche *weight gainer* zeigten dafür größere Fortschritte im Subscore PANSS-General ($M = .398$; $SD = .233$) als männliche *weight loser* ($M = .247$; $SD = .221$; t-Test, $t(57) = 2.546$, $p = .014$, $d = .151$), während weibliche *weight gainer* ($M = .322$, $SD = .332$) gegenüber weiblichen *weight losern* ($M = .264$; $SD = .183$; t-Test, $t(36) = 0.689$; $p = .495$, $d = .057$) keine signifikanten Unterschiede (Vorteile) aufwiesen. Weibliche *weight gainer* profitierten demzufolge stärker im subjektiven Wohlbefinden, männliche *weight gainer* hingegen stärker in der allgemeinen Psychopathologie.

Therapieresponse	<i>Weight loser</i>		<i>Weight gainer</i>		<i>d</i>	<i>t</i> (81)	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
1 BPRS	-.583	.313	-.692	.211	.109	1.291	.207
2 PANSS positiv	-.342	.265	-.420	.289	.078	1.382	.170
3 PANSS negativ	-.222	.240	-.364	.239	.142	2.899	.005
4 PANSS general	-.255	.202	-.374	.266	.119	2.447	.017
5 PANSS Gesamt	-.372	.190	-.454	.172	.083	1.486	.146

Tabelle 6: Vergleich der Therapieresponse zwischen Personen mit Gewichtsverlust (*weight loser*) und Gewichtszunahme (*weight gainer*) unter 26-wöchiger Behandlung mit Olanzapin oder Clozapin. Für Personen mit einer interventionellen Gewichtsveränderung von mind. 0,1 kg/m² (N = 82) wurde die relative Therapie-Response in Bezug auf die Psychopathologie-Scores BRPS und PANSS (incl. PANSS-Subscores) berechnet und anschließend Personen mit Gewichtsverlust (*weight loser*, N = 13) und Gewichtszunahme (N = 69) über einen t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Personen ohne Gewichtsveränderung ($\Delta\text{BMI} < 0,1 \text{ kg/m}^2$) blieben dabei unberücksichtigt. Response wurde als relative Reduktion der Psychometrie-Scores zwischen V2 und V13 berechnet. BPRS Brief Psychiatric Rating Scale (0-190 Pts), PANSS Positive and Negative Syndrome Scale (30-210 Pts.)

4 Diskussion

4.1 Studiendesign und Stichprobe

Aufgrund des multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten und prospektiven Designs zeichnet sich die Primärstudie durch eine hohe Qualität aus. Durch den Ausschluß von Personen mit Alkohol- und Drogenmißbrauch sowie schizoaffektiven Störungen ist jedoch davon auszugehen, daß die untersuchte Stichprobe insgesamt ein etwas höheres Funktionsniveau besitzen dürfte und möglicherweise auch in den affektiven Funktionen etwas besser abschneidet als dies bei einer schizophrenen Normpopulation typischerweise zu erwarten wäre. Mit PANSS-Werten um 100 Punkten wiesen Teilnehmer jedoch eine hohe Krankheitsintensität auf, welche etwa dem oberen Drittel des schizophrenen Krankheitsspektrums entspricht (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987).

Aufgrund der relativ guten Ausgewogenheit von Psychopathologie, BMI und Kreislaufparametern zwischen den Interventionsgruppen ist die Stichprobe gut geeignet, Geschlechtereffekte zu untersuchen. Das jüngere Erstmanifestationsalter und der niedrigere Ausgangs-BMI der männlichen Studienteilnehmer kann dabei als typisches Merkmal einer schizophrenen Bevölkerungsgruppe angesehen werden. Als Besonderheit fällt jedoch der besonders niedrige Ausgangs-BMI der Studienpopulation auf (Männer 24,4 bzw. Frauen 25,0 kg/m²). Dieser liegt zwar oberhalb des Niveaus schizophrener Ersterkrankter (22,7 bzw. 21,5 kg/m², vgl. Wetterling et al., 2004), jedoch deutlich unter dem Niveau von chronisch schizophrenen Personen (26,1 bzw. 27,4 kg/m²) und gleichzeitig auch unterhalb dem der Allgemeinbevölkerung (Allison et al., 1999; Wetterling et al., 2004). Die Studienteilnehmer können demnach als verhältnismäßig schlank bezeichnet werden. Legt man eine mittlere Krankheitsdauer von 7,9 Jahren und die in den Einschlusskriterien vorausgesetzte Therapieerfahrung zugrunde, könnte dies ein Hinweis darauf sein, daß gewichts-induzierende Effekte möglicherweise bereits im Vorfeld eine Rolle gespielt haben, aber noch nicht besonders zum Tragen gekommen sind. Da eine Vorbehandlung mit Clozapin (zumindest in den letzten 3 Monaten vor Interventionsbeginn) oder Olanzapin ausgeschlossen war, ist eine naheliegende Erklärung hierfür eine antipsychotische Vorbehandlung mit weniger starken „Gewichtsinduktoren“.

Obwohl im Rahmen der Intervention adaequate Dosierungen von durchschnittlich 18 mg Olanzapin und 242 mg Clozapin eingesetzt wurden, erreichten nur zwei Drittel der Studienteilnehmer ausreichende Serumspiegel, welche in der Olanzapin-Gruppe bei durchschnittlich 30 ng/ml und in der Clozapin-Gruppe bei durchschnittlich 247 ng/ml lagen. Da alle Teilnehmer Tabakkonsumenten waren, ist die naheliegendste Ursache hierfür eine pharmakokinetische Interaktion im Bereich des Cytochrom-P450-Systems, und zwar im Bereich des Isoenzym CYP-1A2, da dieses an der hepatischen Metabolisierung von Olanzapin und Clozapin beteiligt ist und einer starken Induktorwirkung durch Tabakrauch unterliegt (Thronson et Pagalilauan, 2014). Aufgrund fehlender Daten über die Intensität des Tabakkonsums der Studienteilnehmer ließ sich dies jedoch nicht weitergehende Analyse untermauern.

Bei der Beurteilung der Teilnehmerzufriedenheit zeigte sich, daß die Completer der Primärstudie zwar eine adaequate klinische Response und eine Steigerung der Lebensqualität um etwa 30 % aufwiesen (Naber et al., 2005), die Dropoutrate jedoch mit 62 % verhältnismäßig hoch lag (vgl. Wahlbeck, Tuunainen, Ahokas, & Leucht, 2001). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das Auftreten intolerabler Nebenwirkungen sein, wozu auch Gewichtszunahme gezählt werden muß. So gaben 17 % der Non-Completer als Grund ihres Therapieabbruchs Nebenwirkungen an, wobei 38 % konnten aufgrund mangelnder Adhärenz (lost to follow-up) hierzu nicht mehr befragt werden.

Zusammenfassend kann damit gesagt werden, daß die Studienpopulation trotz pharmakologischer Vorerfahrungen verhältnismäßig schlank war, eine hohe Krankheitsintensität aufwies und die Intervention trotz verhältnismäßig guter Responsivität nur mäßig tolerierte.

4.2 Outcome-Parameter

4.2.1 Mittlere Gewichtszunahme

Mit einem durchschnittlich Zuwachs von 5 kg Körpergewicht lag die Gewichtszunahme während der Intervention noch innerhalb des in der Literatur beschriebenen Bereichs (Allison et al., 1999) und war in der Clozapin-Gruppe erwartungsgemäß etwas stärker ausgeprägt, wenngleich der Unterschied zur Olanzapin-Gruppe nur tendenziell signifikant war. Dabei zeigte sich eine beachtliche Streuung mit einer Standardabweichung von gut 2 kg/m² (6,3 kg), wobei ein Achtel der Stichprobe (12,4 %) an Gewicht verlor, knapp ein Achtel keine wesentlichen Veränderungen aufwies (11,3%) und gut drei Viertel der Teilnehmer (76,3%) an Gewicht zunahmen.

Die aus der Literatur bekannten Prädiktoren, nämlich ein niedriges Lebensalter, ein niedriger Ausgangs-BMI und die Intensität der Gewichtszunahme innerhalb der ersten Behandlungswochen, konnten anhand der vorliegenden Studie bestätigt werden. Wie dabei auch schon in vorhergehenden Untersuchungen gefunden wurde, korrelierte Gewichtszunahme weder mit der Erhaltungsdosis, noch mit dem Serumspiegel.

Ein genereller Geschlechtsunterschied ließ sich nicht nachweisen. Jedoch fanden sich, wie auch schon in einer früheren Untersuchung von Hellen gezeigt wurde (Hellen, 2008a), Geschlechtsunterschiede innerhalb der Interventionsgruppen, wonach in der Olanzapin-Gruppe beide Geschlechter gleichmäßig zunahmen, in der Clozapin-Gruppe jedoch nur die Männer zunahmen und das Gewicht der Frauen gleich blieb.

Dieses Ergebnis sollte vor dem Hintergrund einer sehr heterogenen Studienlage interpretiert werden, bei der sowohl fehlende als auch deutliche Geschlechtereffekte mit jeweiliger Begünstigung des einen oder des anderen Geschlechts unter Behandlung mit beiden Substanzen beobachtet wurden (Frankenburg et al., 1998; Basson et al., 2001; Jones et al., 2001; Covell et al., 2004; Gebhardt et al., 2009). Als mögliche Gründe könnten dabei sowohl hormonelle, pharmakokinetische (Aichhorn, Whitworth, Weiss, Hinterhuber, & Marksteiner, 2007; Haack, Seeringer, Thurmann, Becker, & Kirchheiner, 2009) als auch genetische (Gebhardt et al., 2009; Theisen et al., 2005) Faktoren angeführt

werden, welche in den meisten Arbeiten jedoch nicht untersucht wurden. Da die genetische Bedingungen allgemein den größten Einfluß auf die interindividuelle und geschlechtsspezifische Variabilität von Gewichtszunahme auszuüben scheinen, liegt hier auch der naheliegendste Grund für die markanten Geschlechts-Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen.

4.2.2 Kreislaufparameter

Im Gegensatz zu den sehr deutlichen Veränderungen beim Körpergewicht blieben die Kreislaufparameter im Wesentlichen unverändert. Die Entstehung einer durch Adipositas induzierten Hypertonie, wie sie schon mehrfach in der Literatur beschrieben wurde (Hall et al., 2000; Henderson et al., 2004; Patil et al., 2006; Woo et al., 2009), ließ sich damit in der vorliegenden Studie trotz hoher Qualität und einer verhältnismäßig langen Interventionsdauer nicht nachweisen. Berücksichtigt man die Verschreibungshäufigkeit von Antihypertensiva, welche sich im Verlauf der Studie mehr als verdoppelte, läßt sich eine Blutdrucksteigerung im Rahmen der Intervention zumindest prinzipiell nicht sicher ausschließen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Blutdrücken und einer Gewichtszunahme ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Daneben zeigte sich bei den Herzfrequenzen eine Auffälligkeit im Bereich der Clozapin-Gruppe, in welcher bei beiden Geschlechtern ein Anstieg beobachtet werden konnte. Ursache hierfür ist am ehesten eine durch Clozapin ausgelöste autonome Dysfunktion im Sinne einer anti-adrenergen (sympatholytischen) und anticholinergen (parasympholytischen) Wirkung im Bereich des vegetativen Nervensystem, welche neben einer Steigerung der Herzfrequenz auch mit einer Verringerung der Herzfrequenzvariabilität, einer Verlängerung der QTc-Zeit sowie komplexen Veränderungen im Noradrenalin-Stoffwechsel einhergehen kann (Breier et al., 1994; Shiwach, 1998; Chengappa et al., 2000; Cohen, 2001). Der isolierte Anstieg der Herzfrequenz bei gleichzeitigem Fehlen eines Blutdruck-Anstiegs könnte dabei auf eine alpha-adrenerg vermittelte Hemmung der Vasokonstriktion mit konsekutivem Blutdruckabfall und Reflextachykardie zurückgeführt werden (Breier et al., 1994; Mueck-Weymann, Acker, & Agelink, 2001).

Aufgrund der häufigen Verwendung von Antihypertensiva, welche 9 % der Begleitmedikation ausmachten und auch Beta-Blocker (2 %) umfaßten, müssen diese Ergebnisse jedoch mit großer Zurückhaltung interpretiert werden, insbesondere da weitere Informationen über die vegetativen Funktionen, wie sie etwa durch einen Schellong-Test, eine Hautleitmessung oder ein Herzfrequenz-monitoring hätten gewonnen werden können, nicht vorlagen.

4.2.3 Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und Therapieresponse

Obwohl die Studienpopulation eine hohe Krankheitsintensität aufwies und im Rahmen der Intervention nur verhältnismäßig niedrige Plasmaspiegel erreicht wurden, kam es dennoch zu einer akzeptablen klinischen Verbesserung von immerhin 42 %, bezogen auf den mittleren PANSS-Gesamt-Score. Erwartungsgemäß zeigten sich dabei die größten Fortschritten innerhalb der Akutphase und dabei insbesondere im Bereich der Positiv-Symptomatik, wobei die Therapieresponse mit der

Behandlungsdosis korrelierte. Ein entsprechender Dosis-Wirkungs-Zusammenhang fand sich jedoch nicht in Bezug auf die Gewichtszunahme, welche sich unabhängig von der eingesetzten Dosis entwickelte. Dieses Ergebnis überrascht ebenfalls nicht, da Gewichtszunahme bereits bei sehr niedrigen Dosierungen zu beobachten ist (Leggero et al., 2010) und beide Prüfsubstanzen eine hohe Affinität zum H1- und 5HT-2C- Rezeptor aufweisen (Kroeze, 2003), so daß Gewichtszunahme und Sättigungseffekte bereits bei niedrigen Dosierungen zu erwarten waren.

Interessanterweise gaben jedoch solche Personen, die an Gewicht zugenommen hatten, zum Ende der Intervention ein höheres subjektives Wohlbefinden an als solche, die abgenommen hatten und wiesen auch größere Therapieerfolge auf, welches sich insbesondere im Bereich der Minussymptomatik (PANSS negativ) und in den Allgemeinsymptomen (PANSS general) zeigte, also im weitesten Sinne auch im Bereich der affektiven, kognitiven und sozialen Funktionen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einigen in der Literatur beschriebenen Befunden (Leadbetter et al., 1992; Stanton, 1995; Frankenburg et al., 1998; Wetterling & Mussigbrodt, 1999; Basson et al., 2001; Jones et al., 2001; Czobor et al., 2002; Meltzer et al., 2003; Ascher-Svanum et al., 2005) und könnte inhaltlich als Hinweis für einen möglichen Zusammenhang zwischen Energiemetabolismus und schizophrener Psychopathologie interpretiert werden, gibt jedoch keinen Aufschluß über die Ursachen dieses Zusammenhangs.

So könnte Gewichtszunahme beispielsweise als Folge einer erfolgreichen Therapieresponse gewertet werden, die im Zuge eines rückläufigen Vergiftungswahns oder einer nachlassenden motorischen Agitation zu einer Steigerung der Energiebilanz und somit zu Gewichtszunahme führte. Ebensogut läßt sich nicht ausschließen, daß sowohl Energiebilanz als auch Psychopathologie durch externe Faktoren beeinflusst wurden, wie beispielsweise durch einen Wechsel des Behandlungssettings im Rahmen der stationären Entlassung, welche zu einem Nachlassen der körperlichen Aktivität und einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten in Richtung einer hochkalorischen geführt haben könnte. Ein schädlicher Einfluß durch eine im Zuge der Pharmakotherapie auftretenden Gewichtszunahme auf die Therapieresponse ließ sich jedoch nicht nachweisen.

4.2.4 Leptin-Modell

Läßt sich eine Steigerung der Therapieresponse auch als Folge einer Gewichtszunahme interpretieren? Ein entsprechender Erklärungsansatz läßt sich zumindest aus dem Leptinstoffwechsel ableiten, welcher funktionell eng mit dem Histamin-Netzwerk verknüpft ist. Wie aus früheren Untersuchungen bekannt ist, sind Olanzapin und Clozapin dabei aufgrund ihrer antagonistischen Wirkung am H1-Rezeptor in der Lage, eine zentrale Leptinresistenz auszulösen, welches wiederum mit einer Verschiebung der Sättigungsschwelle und einem Anstieg der Leptinkonzentration assoziiert ist (Kim et al., 2007; Masaki & Yoshimatsu, 2006; Tokita, Takahashi, & Kotani, 2006). Wie nachgewiesen werden konnte, steigt der Leptin-Spiegel dabei bereits in den ersten beiden Behandlungswochen und geht somit einer Gewichtszunahme voraus (Monteleone, Fabrazzo, Tortorella, La Pia, & Maj, 2002; Pollmacher, 2002). Naheliegend ist hierbei, daß diese Hyperleptinämie einerseits Ausdruck eines kurz-

oder mittelfristigen Rückkopplungseffektes im Fettstoffwechsel sein dürfte, und daß Hyperleptinämie andererseits auch mit positiven Auswirkungen auf zerebraler Ebene einhergeht. So ist bekannt, daß Leptin neben seiner zentralen Rolle im Energiestoffwechsel auch positive Wirkungen auf kognitive, motivationale und hedonale Prozesse ausübt und möglicherweise sogar an der Pathophysiologie depressiver und schizophrener Störungen beteiligt ist (Lu, 2007; Pollmacher, 2002). Leptin fördert dabei die serotonerge Aktivität frontaler Hirnregionen und die dopaminerge Aktivität in mesolimbischen Bereichen, zeigt positive Effekte im Bereich der Motivationsregulation (Trinko, 2007) und Streß-Resilienz (Sandoval & Davis, 2003) und besitzt neuroprotektive Eigenschaften, indem es Nervenzellen und Synapsen bei der Reifung und Regeneration unterstützt. Eine pharmakogen induzierte Hyperleptinämie könnte somit erklären, weswegen Probanden mit Gewichtszunahme stärker und schneller respondieren.

Im Einklang hiermit steht ebenfalls, daß Teilnehmer mit präinterventionellem Übergewicht weniger gut respondierten als schlanke, da primäre Adipositas häufig mit einer peripheren Leptinresistenz assoziiert ist, infolge derer Leptin die Blut-Hirn-Schranke weniger gut überwindet. Daraus folgt, daß adipöse Teilnehmer von einer zusätzlichen Steigerung des Leptinspiegels wenig profitieren und ein positiver Leptin-Effekt eher bei schlanken Probanden zu erwarten sein dürfte.

Interessante Parallelen ergeben sich dabei mit einem von Tsiouris et al. vorgestellten *Modell der metabolischen Depression* (Tsiouris, 2005), welches eine Verbindung zwischen depressiven Symptomen beim Menschen und ähnlichen Verhaltensauffälligkeiten bei Winterschlaf-haltenden Tieren herstellt, welche wiederum über Leptin-abhängige Zyklen gesteuert werden. So gezeigt werden, daß sich die Stoffwechselaktivität von Bären über Leptin- und Histamin-abhängige den jahreszeitlichen Umweltbedingungen anpaßt, indem beispielsweise durch Modulation der Leptin-Sensitivität eine spätsommerliche Hyperphagie ausgelöst wird (Sallmen et al., 2003, Haas et al., 2008, Florant & Healy, 2012). Ähnliche Mechanismen scheinen dabei auch im Energiemetabolismus des Menschen angelegt zu sein (Zahorska-Markiewicz & Markiewicz, 1984). Ist die sogenannte „pharmakogene Gewichtsinduktion“ damit Ausdruck einer iatrogenen Aktivierung eines biologisch angelegten Winterschlaf-Mechanismus beim Menschen?

4.3 Schlußfolgerungen

Wie die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, führt Gewichtszunahme im Rahmen einer antipsychotischen Pharmakotherapie nicht zu einer Verschlechterung des psychischen Befindens oder zu Nachteilen in der Therapieresponse. Stattdessen ließ sich bei Patienten mit Gewichtszuwachs ein größeres subjektives Wohlbefinden und eine höhere Therapieresponse beobachten. Wenngleich die Ursachen hierfür noch unklar sind, könnten pharmakogene Veränderungen im Bereich des Energiemetabolismus hieran beteiligt sein und neben einer Verschiebung der Sättigungsschwelle auch zu affektregulierenden, abstinenzfördernden und suizidpräventiven Effekten führen (Tiihonen et al., 2009).

Eine Herausforderung für die klinische Praxis bleibt es, mögliche Profiteure einer „gewichts-induzierenden“ Langzeittherapie im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung zu identifizieren. Den größten Nutzen scheinen hierbei vor allem schlanke Patienten zu besitzen, bei denen sich bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn eine Steigerung des subjektiven Wohlbefindens abzeichnet. Um der Entstehung von Adipositas vorzubeugen, sollte dabei in jedem Fall eine Gewichtsanamnese eingeholt und während der Behandlung ein konsequentes Monitoring betrieben werden, wozu neben der regelmäßigen Bestimmung des BMI's und der Kreislaufparameter auch die Messung des Nüchtern-Blutzuckers, des HbA1c und der Blutlipide gehören. Wie diese Arbeit zeigt, ist eine erste Risikoeinschätzung dabei bereits nach zwei Behandlungswochen möglich. Neben dem Erkrankungsalter, der Krankheitsdauer und dem Ausgangs-BMI sollten dabei nach Möglichkeit auch die in der Literatur beschriebenen Parameter, wie der präinterventionelle BMI, der BMI der Eltern sowie bei Frauen auch das Alter der Menarche in eine Risiko-Nutzen-Abwägung mit einbezogen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie werfen darüber hinaus die Frage auf, ob Gewichtszunahme vor allem bei Patienten mit Nonresponse und starker Minussymptomatik toleriert werden muß, wenn sich hierdurch eine Verbesserung der psychischen Funktionen ergibt. Darüber hinaus bleibt zu klären, ob sich Gewichtszunahme im Rahmen der Behandlung auch pharmakologisch kontrollieren läßt, beispielsweise durch gleichzeitige Applikation eines anorexigenen Modulators. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Topiramate (Narula, Rehan, Unni, & Gupta, 2010) und Glukokortikoid-Antagonisten (Belanoff, Blasey, Clark, & Roe, 2010) scheinen sich dabei als Kombinationspartner anzubieten, konnten sich aber in der Praxis bislang nicht etablieren. In wieweit die adjunktive Gabe von Leptin dazu beitragen könnte, Gewichtszunahme zu vereiteln, ohne gleichzeitig auf die positiven Leptin-Effekte verzichten zu müssen, ist bislang noch unbekannt. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese Fragen weiter aufzuklären.

4.4 Einschränkungen (Limitationen)

Aufgrund fehlender Informationen über die externe und mögliche Einflußvariablen, konnten eine Reihe von Confounder-Effekten nicht ausgeschlossen werden. Hierzu gehören insbesondere das Ernährungsverhalten, die körperliche Aktivität, das therapeutische Setting oder weitere komorbide Störungen mit Einfluß auf den Energiemetabolismus, wie etwa Eß- oder Stoffwechselstörungen. Aufgrund des kurzen Ausschleichstadiums von zwei Wochen und fehlender Informationen über die präinterventionelle Behandlung ist zudem nicht abzuschätzen, welchen gewichtsinduzierenden Einflüssen Probanden möglicherweise bereits vor Beginn der Studie ausgesetzt waren.

Daneben ist aufgrund des Ausschlusses von Personen mit Abhängigkeitserkrankungen und aufgrund des geringen Körpergewichts zu Beginn der Studie von einem Stichproben-Bias auszugehen, weswegen die Ergebnisse dieser Analyse nicht uneingeschränkt auf eine schizophrene Normpopulation übertragbar sind.

Adipositas konnte lediglich über den BMI bestimmt werden, da Informationen über den Bauch- und Hüftumfang oder die Hautimpedanz nicht vorlagen, welches möglicherweise zu ungenauen Schätzung der Adipositasrate führte. Das Fehlen einer Plazebo-Gruppe und der häufige Einsatz von Begleitmedikation, welche auch Antihypertensiva und Hormonpräparate mit einschloß, limitieren zudem Aussagen über den Einfluß der Prüfsubstanzen auf die untersuchten Outcome-Parameter.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abbas, M. J., & Liddle, P. F. (2013). Olanzapine and food craving: a case control study. *Hum Psychopharmacol*, 28(1), 97-101. doi: 10.1002/hup.2278
- Adan, R. A., Tiesjema, B., Hillebrand, J. J., la Fleur, S. E., Kas, M. J., & de Krom, M. (2006). The MC4 receptor and control of appetite. *British Journal of Pharmacology*, 149(7), 815-827. doi: 10.1038/sj.bjp.0706929
- Aichhorn, W., Whitworth, A. B., Weiss, E. M., Hinterhuber, H., & Marksteiner, J. (2007). [Differences between men and women in side effects of second-generation antipsychotics]. *Nervenarzt*, 78(1), 45-52. doi: 10.1007/s00115-006-2112-0
- Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., & Weiden, P. J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1686-1696.
- Aronne, L. J. (2001). Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 23, 13-22.
- Arvanitis, L. A., Miller, B. G., Seroquel Trial 13 Study Group (1997). Multiple fixed doses of "seroquel"(quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry*, 42, 233-246
- Ascher-Svanum, H., Stensland, M. D., Kinon, B. J., & Tollefson, G. D. (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), 110-117. doi: 10.1177/0269881105058978
- Bai, Y. M., Chen, T. T., Liou, Y. J., Hong, C. J., & Tsai, S. J. (2011). Association between HTR2C polymorphisms and metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 179-186. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.030
- Bai, Y. M., Lin, C. C., Chen, J. Y., Lin, C. Y., Su, T. P., & Chou, P. (2006). Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *American Journal of Psychiatry*, 163(7), 1276-1279. doi: 10.1176/appi.ajp.163.7.1276
- Baptista, T. (1999). Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(1), 3-16.
- Baptista, T., Kin, N. M., Beaulieu, S., & de Baptista, E. A. (2002). Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, 35(6), 205-219. doi: 10.1055/s-2002-36391
- Basson, B. R., Kinon, B. J., Taylor, C. C., Szymanski, K. A., Gilmore, J. A., & Tollefson, G. D. (2001). Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(4), 231-238.

- Belanoff, J. K., Blasey, C. M., Clark, R. D., & Roe, R. L. (2010). Selective glucocorticoid receptor (type II) antagonist prevents and reverses olanzapine-induced weight gain. *Diabetes Obes Metab*, 12(6), 545-547. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01185.x
- Bernstein, J. G. (1987). Induction of obesity by psychotropic drugs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 499, 203-215.
- Blin, O., & Micallef, J. (2001). Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 7, 11-21.
- Blundell, J. E., Caudwell, P., Gibbons, C., Hopkins, M., Naslund, E., King, N., & Finlayson, G. (2012). Role of resting metabolic rate and energy expenditure in hunger and appetite control: a new formulation. *Disease Models & Mechanisms*, 5(5), 608-613. doi: 10.1242/dmm.009837
- Breier, A., Buchanan, R. W., Waltrip, R. W., 2nd, Listwak, S., Holmes, C., & Goldstein, D. S. (1994). The effect of clozapine on plasma norepinephrine: relationship to clinical efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 10(1), 1-7. doi: 10.1038/npp.1994.1
- Brown, S., Kim, M., Mitchell, C., & Inskip, H. (2010). Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 196(2), 116-121. doi: 10.1192/bjp.bp.109.067512
- Brownell, K. D., Steen, S. N., & Wilmore, J. H. (1987). Weight regulation practices in athletes: analysis of metabolic and health effects. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 19(6), 546-556.
- Caballero, B. (2007). The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiologic Reviews*, 29, 1-5. doi: 10.1093/epirev/mxm012
- Case, M., Treuer, T., Karagianis, J., & Hoffmann, V. P. (2010). The potential role of appetite in predicting weight changes during treatment with olanzapine. *BMC Psychiatry*, 10, 72. doi: 10.1186/1471-244X-10-72
- Casey, D. E., Haupt, D. W., Newcomer, J. W., Henderson, D. C., Sernyak, M. J., Davidson, M., . . . Hennekens, C. H. (2004). Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 Suppl 7, 4-18; quiz 19-20.
- Casey, D. E., & Zorn, S. H. (2001). The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 7, 4-10.
- Chengappa, K. N., Pollock, B. G., Parepally, H., Levine, J., Kirshner, M. A., Brar, J. S., & Zoretich, R. A. (2000). Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(3), 311-316.
- Cohen, H. (2001). Association of autonomic dysfunction and clozapine: Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *The British Journal of Psychiatry*, 179(2), 167-171. doi: 10.1192/bjp.179.2.167
- Coodin, S. (2001). Body mass index in persons with schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 46(6), 549-555.

- Cordes, J., Sinha-Roder, A., Kahl, K. G., Malevani, J., Thuenker, J., Lange-Asschenfeldt, C., . . . Klimke, A. (2008). Therapeutic options for weight management in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 76(12), 703-714. doi: 10.1055/s-2008-1038279
- Cordes J, Hellen F, Regenbrecht G, Thuenker J, Agelink MW, Kahl K, Lambert M, Naber D, Klimke A (2008). Olanzapine, clozapine and hypertension: a randomized double blind comparison. *Der Nervenarzt* 79, Suppl. 4, DGPPN Kongress 2008, p. 466. Berlin, Deutschland
- Covell, N. H., Weissman, E. M., & Essock, S. M. (2004). Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2), 229-240.
- Czobor, P., Volavka, J., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., McEvoy, J., . . . Lieberman, J. A. (2002). Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(3), 244-251.
- de Leon, J., & Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*, 76(2-3), 135-157. doi: 10.1016/j.schres.2005.02.010
- de Wit, L., Luppino, F., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F., & Cuijpers, P. (2010). Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Research*, 178(2), 230-235. doi: 10.1016/j.psychres.2009.04.015
- Dixon, L., Weiden, P., Delahanty, J., Goldberg, R., Postrado, L., Lucksted, A., & Lehman, A. (2000). Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophrenia Bulletin*, 26(4), 903-912.
- Drici, M. D., & Priori, S. (2007). Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(8), 882-890. doi: 10.1002/pds.1424
- Elman, I. (2002). Effects of Risperidone on the Peripheral Noradrenergic System in Patients with Schizophrenia A Comparison with Clozapine and Placebo. *Neuropsychopharmacology*, 27(2), 293-300. doi: 10.1016/s0893-133x(02)00314-7
- Enger, C., Weatherby, L., Reynolds, R. F., Glasser, D. B., & Walker, A. M. (2004). Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(1), 19-27. doi: 10.1097/01.nmd.0000105996.62105.07
- Faith, M. S., Matz, P. E., & Jorge, M. A. (2002). Obesity-depression associations in the population. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 935-942.
- Ferrannini, E. (1988). The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 37(3), 287-301.
- Finucane, M. M., Stevens, G. A., Cowan, M. J., Danaei, G., Lin, J. K., Paciorek, C. J., . . . Ezzati, M. (2011). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 377(9765), 557-567. doi: 10.1016/s0140-6736(10)62037-

- Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *309*(1), 71-82. doi: 10.1001/jama.2012.113905
- Florant, G. L., & Healy, J. E. (2012). The regulation of food intake in mammalian hibernators: a review. *Journal of Comparative Physiology. B: Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, *182*(4), 451-467. doi: 10.1007/s00360-011-0630-y
- Fontaine, K. R., Heo, M., Harrigan, E. P., Shear, C. L., Lakshminarayanan, M., Casey, D. E., & Allison, D. B. (2001). Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Research*, *101*(3), 277-288.
- Frankenburg, F. R., Zanarini, M. C., Kando, J., & Centorrino, F. (1998). Clozapine and body mass change. *Biological Psychiatry*, *43*(7), 520-524. doi: 10.1016/s0006-3223(97)00488-5
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *American Journal of Psychiatry*, *167*(6), 686-693. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802
- Gebhardt, S., Haberhausen, M., Heinzl-Gutenbrunner, M., Gebhardt, N., Remschmidt, H., Krieg, J. C., . . . Theisen, F. M. (2009). Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(6), 620-626. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.11.001
- Gebhardt, S., Haberhausen, M., Krieg, J. C., Remschmidt, H., Heinzl-Gutenbrunner, M., Hebebrand, J., & Theisen, F. M. (2007). Clozapine/olanzapine-induced recurrence or deterioration of binge eating-related eating disorders. *Journal of Neural Transmission*, *114*(8), 1091-1095. doi: 10.1007/s00702-007-0663-2
- Goff, D. C., Sullivan, L. M., McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Nasrallah, H. A., Daumit, G. L., . . . Lieberman, J. A. (2005). A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophrenia Research*, *80*(1), 45-53. doi: 10.1016/j.schres.2005.08.010
- Gravseth, H. M., Mehlum, L., Bjerkedal, T., & Kristensen, P. (2010). Suicide in young Norwegians in a life course perspective: population-based cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *64*(5), 407-412. doi: 10.1136/jech.2008.083485
- Gregoor, J. G., van der Weide, J., Mulder, H., Cohen, D., van Megen, H. J., Egberts, A. C., & Heerdink, E. R. (2009). Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *29*(1), 21-25. doi: 10.1097/JCP.0b013e31819359be
- Grill, H. J., & Kaplan, J. M. (2002). The neuroanatomical axis for control of energy balance. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *23*(1), 2-40. doi: 10.1006/frne.2001.0224
- Haack, S., Seeringer, A., Thurmann, P. A., Becker, T., & Kirchheiner, J. (2009). Sex-specific differences in side effects of psychotropic drugs: genes or gender? *Pharmacogenomics*, *10*(9), 1511-1526. doi: 10.2217/pgs.09.102

- Haas, H. L., Sergeeva, O. A., & Selbach, O. (2008). Histamine in the nervous system. *Physiological Reviews*, 88(3), 1183-1241. doi: 10.1152/physrev.00043.2007
- Hach, I., Ruhl, U. E., Klose, M., Klotsche, J., Kirch, W., & Jacobi, F. (2007). Obesity and the risk for mental disorders in a representative German adult sample. *European Journal of Public Health*, 17(3), 297-305. doi: 10.1093/eurpub/ckl227
- Haddad, P. (2005). Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 19(6 Suppl), 16-27. doi: 10.1177/0269881105058378
- Hall, J. E., Brands, M. W., Hildebrandt, D. A., Kuo, J., & Fitzgerald, S. (2000). Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(6), 605-618.
- Hallschmid, M., Benedict, C., Schultes, B., Fehm, H. L., Born, J., & Kern, W. (2004). Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women. *Diabetes*, 53(11), 3024-3029.
- Han, M., Deng, C., Burne, T. H., Newell, K. A., & Huang, X. F. (2008). Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. *Psychoneuroendocrinology*, 33(5), 569-580. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.01.018
- Hardie, D. G., & Carling, D. (1997). The AMP-activated protein kinase--fuel gauge of the mammalian cell? *European Journal of Biochemistry*, 246(2), 259-273.
- Harris, E. C., & Barraclough, B. (1998). Excess mortality of mental disorder. *British Journal of Psychiatry*, 173, 11-53.
- Hellen F., Cordes, J., Regenbrecht, G., Thuenker, J., Schmidt-Kraepelin, C., Kornischka, J., . . . Klimke, A. (2008 a). Is there evidence for sex-related weight gain under antipsychotic treatment? Results from a randomized double-blind comparison of olanzapine versus clozapine. *Der Nervenarzt* 79, Suppl. 4, DGPPN Kongress 2008, p. 465. Berlin, Deutschland
- Hellen F., Regenbrecht G., Agelink M. W., Thuenker J., Lambert M., Naber D., Löffler S., Klimke A. (2008 b), Cordes J: Relationship of serum monoamine activity with schizophrenic psychopathology. *Der Nervenarzt* 79, Suppl. 4, November 2008. DGPPN Kongress 2008, p. 190. DGPPN Kongress, Berlin, Deutschland
- Henderson, D. C., Daley, T. B., Kunkel, L., Rodrigues-Scott, M., Koul, P., & Hayden, D. (2004). Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(5), 686-689.
- Homel, P., Casey, D., & Allison, D. B. (2002). Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987-1996. *Schizophrenia Research*, 55(3), 277-284.
- Jones, B., Basson, B. R., Walker, D. J., Crawford, A. M., & Kinon, B. J. (2001). Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 2, 41-44.
- Jorgensen, E. A., Knigge, U., Warberg, J., & Kjaer, A. (2007). Histamine and the regulation of body weight. *Neuroendocrinology*, 86(3), 210-214. doi: 10.1159/000108341

- Kahn, B. B., Alquier, T., Carling, D., & Hardie, D. G. (2005). AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*, *1*(1), 15-25. doi: 10.1016/j.cmet.2004.12.003
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261-276.
- Khan, A., Schwartz, K., Stern, C., Redding, N., Kolts, R. L., Brown, W. A., & Robinson, D. S. (2007). Mortality risk in patients with schizophrenia participating in premarketing atypical antipsychotic clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(12), 1828-1833.
- Kim, S. F., Huang, A. S., Snowman, A. M., Teuscher, C., & Snyder, S. H. (2007). From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(9), 3456-3459. doi: 10.1073/pnas.0611417104
- Klimke, A., & Klieser, E. (1994). Sudden death after intravenous application of lorazepam in a patient treated with clozapine. *American Journal of Psychiatry*, *151*(5), 780.
- Koivukangas, J., Tammelin, T., Kaakinen, M., Maki, P., Moilanen, I., Taanila, A., & Veijola, J. (2010). Physical activity and fitness in adolescents at risk for psychosis within the Northern Finland 1986 Birth Cohort. *Schizophrenia Research*, *116*(2-3), 152-158. doi: 10.1016/j.schres.2009.10.022
- Kroeze, W. K., Hufeisen, S. J., Popadak, B. A., Renock, S. M., Steinberg, S., Ernsberger, P., . . . Roth, B. L. (2003). H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*, *28*(3), 519-526. doi: 10.1038/sj.npp.1300027
- Kubzansky, L. D., Bordelois, P., Jun, H. J., Roberts, A. L., Cerda, M., Bluestone, N., & Koenen, K. C. (2014). The weight of traumatic stress: a prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and weight status in women. *JAMA Psychiatry*, *71*(1), 44-51. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2798
- Leadbetter, R., Shetty, M., Pavalonis, D., Vieweg, V., Higgins, P., & Downs, M. (1992). Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *American Journal of Psychiatry*, *149*(1), 68-72.
- Leggero, C., Masi, G., Brunori, E., Calderoni, S., Carissimo, R., Maestro, S., & Muratori, F. (2010). Low-dose olanzapine monotherapy in girls with anorexia nervosa, restricting subtype: focus on hyperactivity. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *20*(2), 127-133. doi: 10.1089/cap.2009.0072
- Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M., & Sartorius, N. (2007a). Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*(5), 317-333. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01095.x
- Leucht, S., Beitinger R., Kissling W. (2007b). On the concept of remission in schizophrenia. *Psychopharmacology* *194*, :453–461. Doi: DOI 10.1007/s00213-007-0857-1

- Limosin, F., Gasquet, I., Leguay, D., Azorin, J. M., & Rouillon, F. (2008). Body mass index and prevalence of obesity in a French cohort of patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(1), 19-25. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01208.x
- Lin, H. Y., Huang, C. K., Tai, C. M., Lin, H. Y., Kao, Y. H., Tsai, C. C., . . . Yen, Y. C. (2013). Psychiatric disorders of patients seeking obesity treatment. *BMC Psychiatry*, 13, 1. doi: 10.1186/1471-244x-13-1
- Lu, X. Y. (2007). The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Current Opinion in Pharmacology*, 7(6), 648-652. doi: 10.1016/j.coph.2007.10.010
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 220-229. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
- Macht, M., & Mueller, J. (2007). Immediate effects of chocolate on experimentally induced mood states. *Appetite*, 49(3), 667-674. doi: 10.1016/j.appet.2007.05.004
- Masaki, T., & Yoshimatsu, H. (2006). The hypothalamic H1 receptor: a novel therapeutic target for disrupting diurnal feeding rhythm and obesity. *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(5), 279-284. doi: 10.1016/j.tips.2006.03.008
- McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C., Nasrallah, H. A., Davis, S. M., Sullivan, L., . . . Lieberman, J. A. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia Research*, 80(1), 19-32. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.014
- Meltzer, H. Y., Perry, E., & Jayathilake, K. (2003). Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophrenia Research*, 59(1), 19-27.
- Meyer, J. M. (2001). Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 27, 27-34; discussion 40-21.
- Minokoshi, Y., Alquier, T., Furukawa, N., Kim, Y. B., Lee, A., Xue, B., . . . Kahn, B. B. (2004). AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, 428(6982), 569-574. doi: 10.1038/nature02440
- Moller, H. J. (2005). Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: a review of the clinical data. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(2), 83-93. doi: 10.1007/s00406-005-0580-z
- Monteleone, P., Fabrazzo, M., Tortorella, A., La Pia, S., & Maj, M. (2002). Pronounced early increase in circulating leptin predicts a lower weight gain during clozapine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(4), 424-426.
- Mueck-Weymann, M., Acker, J., & Agelink, M. W. (2001). Autonomic responses of blood vessels and sweat glands in patients with schizophrenia treated with olanzapine or clozapine. *Psychopharmacology*, 157(4), 368-372. doi: 10.1007/s002130100820

- Mukamal, K. J., Kawachi, I., Miller, M., & Rimm, E. B. (2007). Body mass index and risk of suicide among men. *Archives of Internal Medicine*, *167*(5), 468-475. doi: 10.1001/archinte.167.5.468
- Muller, D. J., & Kennedy, J. L. (2006). Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics*, *7*(6), 863-887. doi: 10.2217/14622416.7.6.863
- Muller, D. J., Peter, C., Puls, I., Brandl, E. J., Lang, U. E., Gallinat, J., & Heinz, A. (2009). [Genetics of weight gain associated with antipsychotic medications]. *Nervenarzt*, *80*(5), 556-563. doi: 10.1007/s00115-008-2650-8
- Naber, D. (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *International Clinical Psychopharmacology*, *10 Suppl 3*, 133-138.
- Naber, D., Riedel, M., Klimke, A., Vorbach, E. U., Lambert, M., Kuhn, K. U., . . . Dittmann, R. W. (2005). Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *111*(2), 106-115. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00486.x
- Narula, P. K., Rehan, H. S., Unni, K. E., & Gupta, N. (2010). Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*, *118*(1-3), 218-223. doi: 10.1016/j.schres.2010.02.001
- National Institute of Health (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, *68*(4), 899-917.
- Pacher, P., & Kecskemeti, V. (2004). Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Current Pharmaceutical Design*, *10*(20), 2463-2475.
- Pan, A., Sun, Q., Czernichow, S., Kivimaki, M., Okereke, O. I., Lucas, M., . . . Hu, F. B. (2012). Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *International Journal of Obesity (2005)*, *36*(4), 595-602. doi: 10.1038/ijo.2011.111
- Papageorgiou, G., Cañas, F., Zink, M., & Rossi, A. (2011). Country differences in patient characteristics and treatment in schizophrenia: data from a physician-based survey in Europe. *European Psychiatry*, *26*(1), 17-28. doi: 10.1016/s0924-9338(11)71710-2
- Patil, B. M., Kulkarni, N. M., & Unger, B. S. (2006). Elevation of systolic blood pressure in an animal model of olanzapine induced weight gain. *European Journal of Pharmacology*, *551*(1-3), 112-115. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.09.009
- Petry, N. M., Barry, D., Pietrzak, R. H., & Wagner, J. A. (2008). Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosomatic Medicine*, *70*(3), 288-297. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181651651

- Pi-Sunyer, F. X. (1993). Medical hazards of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 119(7 Pt 2), 655-660.
- Pollmacher, T. (2002). [Leptin and psychiatric disorders]. *Nervenarzt*, 73(9), 897-902. doi: 10.1007/s00115-002-1365-5
- Power, M. L., & Schulkin, J. (2008). Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *British Journal of Nutrition*, 99(5), 931-940. doi: 10.1017/S0007114507853347
- Ross, C. E. (1994). Overweight and depression. *Journal of Health and Social Behavior*, 35(1), 63-79.
- S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie*. (2006). Darmstadt: Steinkopff.
- Saddichha, S., Manjunatha, N., Ameen, S., & Akhtar, S. (2008). Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - a randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophrenia Research*, 101(1-3), 266-272. doi: 10.1016/j.schres.2008.01.004
- Sallmen, T., Lozada, A. F., Anichtchik, O. V., Beckman, A. L., Leurs, R., & Panula, P. (2003). Changes in hippocampal histamine receptors across the hibernation cycle in ground squirrels. *Hippocampus*, 13(6), 745-754. doi: 10.1002/hipo.10120
- Sandoval, D. A., & Davis, S. N. (2003). Leptin: metabolic control and regulation. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 17(2), 108-113.
- Saper, C. B., Chou, T. C., & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 36(2), 199-211.
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Jr., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661-671. doi: 10.1038/35007534
- Shi, H., Strader, A. D., Sorrell, J. E., Chambers, J. B., Woods, S. C., & Seeley, R. J. (2008). Sexually different actions of leptin in proopiomelanocortin neurons to regulate glucose homeostasis. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 294(3), E630-639. doi: 10.1152/ajpendo.00704.2007
- Shiwach, R. S. (1998). Treatment of clozapine induced hypertension and possible mechanisms. *Clinical Neuropharmacology*, 21(2), 139-140.
- Shimizu, H., Oh, I. S., Okada, S., & Mori, M. (2007). Leptin resistance and obesity. *Endocrine Journal*, 54(1), 17-26.
- Silverstone, T., Smith, G., & Goodall, E. (1988). Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *The British Journal of Psychiatry*, 153(2), 214-217. doi: 10.1192/bjp.153.2.214
- Simon, G. E., Von Korff, M., Saunders, K., Miglioretti, D. L., Crane, P. K., van Belle, G., & Kessler, R. C. (2006). Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 824-830. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.824
- Speakman, J. R., & Mitchell, S. E. (2011). Caloric restriction. *Molecular Aspects of Medicine*, 32(3), 159-221. doi: 10.1016/j.mam.2011.07.001

- Stanton, J. M. (1995). Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 21(3), 463-472.
- Subashini, R., Deepa, M., Padmavati, R., Thara, R., & Mohan, V. (2011). Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *Journal of Postgraduate Medicine*, 57(4), 272-277. doi: 10.4103/0022-3859.90075
- Subramaniam, M., Lam, M., Guo, M. E., He, V. Y., Lee, J., Verma, S., & Chong, S. A. (2014). Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(1), 40-46. doi: 10.1097/JCP.0000000000000058
- Szczepaniak, L. S., Dobbins, R. L., Metzger, G. J., Sartoni-D'Ambrosia, G., Arbique, D., Vongpatanasin, W., . . . Victor, R. G. (2003). Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 49(3), 417-423. doi: 10.1002/mrm.10372
- Templeman, L. A., Reynolds, G. P., Arranz, B., & San, L. (2005). Polymorphisms of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenetics and Genomics*, 15(4), 195-200.
- Theisen, F. M., Gebhardt, S., Haberhausen, M., Heinzl-Gutenbrunner, M., Wehmeier, P. M., Krieg, J. C., . . . Hebebrand, J. (2005). Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatric Genetics*, 15(4), 285-289.
- Theisen, F. M., Linden, A., Geller, F., Schafer, H., Martin, M., Remschmidt, H., & Hebebrand, J. (2001). Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *Journal of Psychiatric Research*, 35(6), 339-345.
- Theisen, F. M., Linden, A., Konig, I. R., Martin, M., Remschmidt, H., & Hebebrand, J. (2003). Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *Journal of Neural Transmission*, 110(1), 111-121. doi: 10.1007/s00702-002-0792-6
- Thronson, L. R., Pagalilauan, G. L. (2014). Psychopharmacology. *Med Clin North Am*. 98(5):927-58. doi: 10.1016/j.mcna.2014.06.001.
- Tiihonen, J., Lonnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., & Haukka, J. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374(9690), 620-627. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60742-x
- Tokita, S., Takahashi, K., & Kotani, H. (2006). Recent Advances in Molecular Pharmacology of the Histamine Systems: Physiology and Pharmacology of Histamine H₃ Receptor: Roles in Feeding Regulation and Therapeutic Potential for Metabolic Disorders. *Journal of Pharmacological Sciences*, 101(1), 12-18. doi: 10.1254/jphs.FMJ06001X4
- Torres, S. J., & Nowson, C. A. (2007). Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*, 23(11-12), 887-894. doi: 10.1016/j.nut.2007.08.008

- Tsiouris, J. A. (2005). Metabolic depression in hibernation and major depression: an explanatory theory and an animal model of depression. *Medical Hypotheses*, *65*(5), 829-840. doi: 10.1016/j.mehy.2005.05.044
- Van Gaal, L. F., Mertens, I. L., & De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, *444*(7121), 875-880. doi: 10.1038/nature05487
- Ventura, T., Santander, J., Torres, R., & Contreras, A. M. (2014). Neurobiologic basis of craving for carbohydrates. *Nutrition*, *30*(3), 252-256. doi: 10.1016/j.nut.2013.06.010
- Wahlbeck, K., Tuunainen, A., Ahokas, A., & Leucht, S. (2001). Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology*, *155*(3), 230-233. doi: 10.1007/s002130100711
- Wetterling, T., & Mussigbrodt, H. E. (1999). Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *19*(4), 316-321.
- Wetterling, T., Pest, S., Mussigbrodt, H., & Weber, B. (2004). [Bodyweight in inpatients with schizophrenia]. *Psychiatrische Praxis*, *31*(5), 250-254. doi: 10.1055/s-2003-814853
- WHO (World Health Organization, 2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series*, *894*, i-xii, 1-253.
- WHO (World Health Organization, 2009). *Global health risks : mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Wildgust, H. J., Hodgson, R., & Beary, M. (2010). The paradox of premature mortality in schizophrenia: new research questions. *J Psychopharmacol*, *24*(4 Suppl), 9-15. doi: 10.1177/1359786810382149
- Wirshing, D. A., Wirshing, W. C., Kysar, L., Berisford, M. A., Goldstein, D., Pashdag, J., . . . Marder, S. R. (1999). Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *Journal of Clinical Psychiatry*, *60*(6), 358-363.
- WMA (World Medical Association, 2013). World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- Woo, Y. S., Kim, W., Chae, J. H., Yoon, B. H., & Bahk, W. M. (2009). Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *World Journal of Biological Psychiatry*, *10*(4 Pt 2), 420-425. doi: 10.1080/15622970801910399
- Woods, S. C., Gotoh, K., & Clegg, D. J. (2003). Gender differences in the control of energy homeostasis. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, *228*(10), 1175-1180.
- Wu, H. E., & Okusaga, O. O. (2014). Antipsychotic Medication-Induced Dysphoria: Its Meaning, Association with Typical vs. Atypical Medications and Impact on Adherence. *The Psychiatric Quarterly* (ahead of print); doi: 10.1007/s11126-014-9319-1

- Zahorska-Markiewicz, B., & Markiewicz, A. (1984). Circannual rhythm of exercise metabolic rate in humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 52(3), 328-330.
- Zimmermann, U., Kraus, T., Himmerich, H., Schuld, A., & Pollmächer, T. (2003). Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *Journal of Psychiatric Research*, 37(3), 193-220. doi: 10.1016/s0022-3956(03)00018-9

6 Anhang

6.1 Formeln für die statistische Auswertung

$$(1) \quad BMI = \frac{Koerpergewicht \left[\frac{kg}{m^2} \right]}{Koerpergroesse^2}$$

$$(2) \quad Response = 1 - \frac{PANSS(V_{13})}{PANSS(V_2)}$$

$$(3) \quad Response(SWN) = \frac{SWN(V_{13})}{SWN(V_2)} - 1$$

7 Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. A. Klimke, PD Dr. med. J. Cordes, Prof. Dr. med. Zielasek, Dipl. Psychologin Fr. Engelke und Fr. Dr. Jänner für die Beratung und Hilfestellung in konzeptionellen, stilistischen und statistischen Fragen. Meinen Eltern danke ich für ihre nachhaltige Unterstützung und Begleitung meiner wissenschaftlichen Ausbildung. Meiner Freundin Ricky danke ich für ihre unerschöpfliche Geduld sowie moralische und praktische Unterstützung in allen Lebenslagen

