

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin: Prof. Dr. med. Meisenzahl-Lechner

Prädiktoren
des therapeutischen Outcomes bei schizophrenen Patienten
in der Behandlung mit Olanzapin und Clozapin

Dissertation

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

vorgelegt von

Touradj Ghannad Tavakkoli
aus Teheran
2018

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Privat Dozent Dr. med. Joachim Cordes

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Joachim Schmitt

Gewidmet ist diese Dissertation meinen Eltern,
ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zusammenfassung

Einleitung: Derzeit fehlen valide klinische und biologische Prädiktoren für die Wirksamkeit der antipsychotischen Akutbehandlung der Schizophrenie.

Fragestellung: Welche Variablen in der Akutbehandlung eignen sich als Prädiktoren für das *Outcome* der Psychopathologie nach 26 Wochen antipsychotischer Behandlung mit Clozapin oder Olanzapin gemessen mit dem PANSS-(*Positive and Negative Syndrome-Score*)-total-Score?

Methode: Im Rahmen einer doppelblind durchgeführten, multizentrischen Vergleichsstudie wurden 114 schizophrene Patienten mit flexibel dosiertem Clozapin (mittlere Dosis 209 mg) oder Olanzapin (mittlere Dosis 16,2 mg) behandelt. Das Verhältnis klinischer/biologischer Variablen wurde über Korrelationsanalysen nach Pearson verglichen. Mit Hilfe schrittweiser, rückwärts gerichteter Regressionsanalysen wurden Prädiktoren (erhoben in den ersten 6 Behandlungswochen) definiert, die das Therapie-Outcome in Woche 26 vorhersagen. Als Therapie-Erfolg galt eine Verbesserung im PANSS-total um 30%.

Ergebnis: Im Rahmen der Olanzapin-Therapie erwiesen sich in Woche 1 die Frühe *Response* ($p=.001$), die Medikamentendosis ($p= .091$) und der Simpson-Angus-Score (SAS, $p= .108$), in Woche 2 der Clinical Global Impression (CGI-Score) ($p= .033$) in Woche 4 HVA ($p= .015$), HVA/MHPG ($p= .022$), die Differenz MHPG V3-V6 ($p= .039$), 5-HIAA/MHPG ($p= .029$) und die frühe *Response* ($p= .001$) als Prädiktorvariablen für ein günstiges *Outcome*. Unter Clozapin waren zu Behandlungsbeginn die Erkrankungsintensität ($p= .062$) und der SAS ($p= .009$), in Woche 1 die Differenz HVA V2-V3 ($p= .025$), in Woche 2 die frühe *Response* ($p= .003$) die Medikamentendosis ($p= .055$), der PANSS-positiv-Score ($p= .030$) und BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) ($p= .006$), in Woche 4 HVA ($p= .045$), MHPG ($p= .096$), der Quotient HVA/5-HIAA ($p= .022$) und MHPG V2/V6 ($p= .036$), MHPG V3/V6 ($p= .081$) sowie für Woche 6 der PANSS-positiv-Score ($p= .005$) und BPRS ($p= .007$) Prädiktorvariablen für ein günstiges *Outcome*. Eine Schätzgleichung für das Modell der logistischen Regression für Woche 1 und Woche 4 wurden entwickelt, die den antipsychotischen Therapieerfolg nach 26 Wochen vorhersagen kann.

Diskussion: Die entwickelten Schätzgleichungen für die Behandlung mit Olanzapin und Clozapin in der 1. und 4. Woche können helfen, zu einem frühen Therapiezeitpunkt *Responder* von *Non-Respondern* zu unterscheiden, um so ggf. Patienten eine alternative medikamentöse Therapie anzubieten und die Behandlungsdauer zu verkürzen.

Summary

Introduction: There are currently no valid clinical and biological predictors for the efficacy of antipsychotic acute treatment of schizophrenia.

Question: Which variables in acute treatment are suitable as predictors for the outcome of psychopathology after 26 weeks of antipsychotic treatment with clozapine or olanzapine measured by the PANSS (Positive and Negative Syndrome-Score) total-score?

Method: In a double-blind, multicentric comparative study, 114 schizophrenic patients were treated with flexibly dosed clozapine (mean dose 209 mg) or olanzapine (mean dose 16.2 mg). The ratio of clinical / biological variables was compared by Pearson correlation analyzes. Progressive, backward regression analyzes have defined predictors (collected in the first 6 weeks of treatment) that predict the outcome of therapy in week 26. As a therapy success, an improvement of 30% in PANSS total-Score was defined.

Results: Olanzapine treatment at Week 1 revealed early response ($p = .001$), drug dose ($p = .091$), and Simpson-Angus-score (SAS, $p = .108$) at week 2 Clinical Global Impression (CGI-score) ($p = .033$) at week 4 HVA ($p = .015$), HVA / MHPG ($p = .022$), the difference MHPG V3-V6 ($p = .039$), 5-HIAA / MHPG ($p = .029$) and the early response ($p = .001$) as predictor variables for a favorable outcome. At clozapine the severity of the disease ($p = .062$) and SAS ($p = .009$) at baseline, the difference HVA V2-V3 ($p = .025$) at week 1, the early response at week 2 ($p = .003$) the drug dose ($p = .055$), the PANSS-positive-score ($p = .030$) and the BPRS (Brief-Psychiatric-Rating -Scale) ($p = .006$), at week 4 HVA ($p = .045$), MHPG ($p = .096$), the quotient HVA / 5-HIAA ($p = .022$) and MHPG V2 / V6 ($p = .036$), MHPG V3 / V6 ($p = .081$) and for week 6 the PANSS-positive-score ($p = .005$) and BPRS ($p = .007$) predictor variables for a favorable outcome. An estimation equation for the logistic regression model for week 1 and week 4 has been developed that can predict the antipsychotic response after 26 weeks.

Discussion: The developed estimation equations for the treatment with olanzapine and clozapine in the 1st and 4th week can help to distinguish responders from non-responders at an early therapy time in order to offer patients alternative medication therapy and to shorten the treatment period.

Abkürzungsverzeichnis

BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression
CGI-S	Clinical Global Impressions-Severity Skala
CYP1A2	Cytochrom 1A2
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
D-Rezeptoren	Dopamin-Rezeptoren
DUP	Duration of untreated psychosis
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalogramm
H-Rezeptoren	Histaminrezeptor
HRS-D	Hamilton-Rating-Scale for Depression
HVA	Homovanillinsäure
5-HT-Rezeptoren	5-Hydroxytryptophan-(Serotonin)-Rezeptoren
5-HIAA	5-Hydroxyindolylessigsäure
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
M	Mittelwert
MHPG	3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol
OR	Odds-Ratio
QoL	Quality of Life
PANSS	Positive and Negative Syndrome-Scores
PET	Protonen Emissions Tomographie
SAS	Simpson-Angus-Score
SD	Standardabweichung
SPE	Solid-Phase-Extraction
SWN	Subjective Well-being under Neuroleptics
SWN-k	Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika (Kurzversion)
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Theoretischer und empirischer Hintergrund.....	1
1.1	Klassifikation und Ätiopathogenese der Schizophrenie.....	2
1.2	Antipsychotika	6
1.3	Die Di-/Thienobenzodiazepine Clozapin und Olanzapin.....	9
1.4	Monoamin-Metabolite	12
1.5	Prädiktoren des Ansprechens auf Di-/Thienobenzodiazepine.....	16
1.6	Epidemiologie der Schizophrenie	34
1.7	Prognose der Schizophrenie	35
1.8	Zielsetzung der Studie	35
2	Material und Methoden	38
2.1	Beschreibung der Studie und der Stichprobe.....	38
2.2	Überschneidungen mit anderen Publikationen.....	39
2.3	Psychometrische Erhebungsverfahren	40
2.4	Bestimmung der Monoamin-Metabolite	41
2.5	Studiendesign.....	43
2.6	Statistische Analyse	44
2.7	Fehlende Daten.....	46
2.8	Ethikvotum.....	46
3	Ergebnisse der Studie	47
3.1	Poweranalyse zur Fallzahlberechnung mit HVA.....	47
3.2	Beschreibung der Interventionsgruppe zu Studienbeginn (V2)	47
3.4	Beschreibung der Interventionsgruppe im Studienverlauf.....	52
3.4.1	Medikamentendosis	52
3.4.2	Medikamentenspiegel im Plasma	55
3.4.3	Verbesserung der Psychopathologie	55
3.4.4	Monoamin-Metabolite	59

3.4.5 Vergleich der Medikamentendosis und Monoamin-Metabolite im Studienverlauf	63
3.4.6 Vergleich des PANSS-total und der Monoamin-Metabolite im Studienverlauf	65
3.4.7 Drop-out-Rate	67
3.4.8 Zusammenfassung	67
3.5 Pearson-Produkt-Moment-Korrelation der klinischen und biologischen Prädiktoren	68
3.6 Ergebnisse der Regressionsanalysen	84
3.7 Definition der Schätzgleichung	98
4 Diskussion	100
4.1 Diskussion der Ergebnisse	102
4.1.1 Studiendesign und Stichprobe	102
4.1.2 Identifikation von Prädiktorvariablen	103
4.2 Limitation der Literaturrecherche	120
4.3 Limitationen der vorliegenden Studie	121
4.4 Limitation der statistischen Analyse	121
4.5 Schätzgleichung und Ausblick	123
5 Literaturverzeichnis	125
6 Anhang	159
6.1 Abbildungsverzeichnis	159
6.2 Tabellenverzeichnis	161
6.3 Danksagung	166
6.4 Eidesstattliche Versicherung	167

1 Theoretischer und empirischer Hintergrund

Für die Wahl einer antipsychotischen Therapie ist eine genaue Diagnose- und Indikationsstellung sowie eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich. Angesichts des jungen Erkrankungsalters der Patienten sollte eine zeitnahe, individuell angepasste antipsychotische Therapie angestrebt werden, um eine rasche Remission der Krankheitssymptome zu erreichen. Zur Abschätzung des Therapieerfolges der antipsychotischen Behandlung werden verschiedene klinische und biologische Prädiktorvariablen diskutiert. Dazu gehören u.a.:

- die Medikamentendosis (Perry et al. 1997, Mauri et al. 2005, Bishara et al. 2013, Miller et al. 1994, Potkin et al. 1994)
- die Plasmakonzentration der Medikamente (Perry et al. 1997)
- die frühe *Response* auf die antipsychotische Therapie (Stauffer et al. 2011, Leucht et al. 2008, Ascher-Svanum et al. 2011)
- die Latenz zwischen Krankheitsmanifestation und erster medikamentöser Therapie (engl. *duration of untreated psychosis*, DUP) (Philip et al. 2003)
- die Krankheitsintensität (Lieberman et al. 2003)
- die Krankheitsdauer (Loebel et al. 1992)
- das Auftreten der Positiv-Symptomatik (Lin et al. 2007)
- die Konzentration der Monoamin-Metabolite im Plasma (Sumiyoshi et al. 1997, Green et al. 1993a) Urin (Joseph 1979) und im Liquor (Liebermann et al. 1994, Wiselgren et al. 1998, Lindström et al. 1996)
- das Lebensalter (Semiz et al. 2007)
- das Geschlecht (Usall et al. 2007)
- die extrapyramidale Symptomatik (Lieberman et al. 1994)
- das subjektive Wohlbefinden (Schennach-Wolff et al. 2010)
- genetische Faktoren (Souza et al. 2010, Lencz et al. 2006).

Die Evaluation der Prädiktorvariablen erfolgte häufig an Untersuchungskohorten mit kleiner Fallzahl, was die Aussagekraft der statistischen Auswertung limitiert. Bei älteren Studien ist fraglich, ob bei den untersuchten Patientenkohorten eine Erkrankung der paranoiden Schizophrenie, wie sie heute definiert wird, vorlag. Weiterhin wurden zur Quantifizierung der Psychopathologie und des Therapieerfolgs unterschiedliche Messinstrumente verwendet, was die Vergleichbarkeit

der Studien erschwert. Aktuell fehlen standardisierte Verfahren, die die Wertigkeit, Sensitivität und Spezifität der Messinstrumente einordnen. In den Studien zu Monoamin-Metaboliten als Marker des Erkrankungsverlaufs fällt auf, dass oft sehr kleine Stichproben von 5–15 Patienten und unterschiedliche Substanzen (z.B. Liquor, Urin, Plasma) untersucht wurden.

Im ersten Kapitel der vorliegenden Arbeit werden zunächst die Diagnosekriterien und die Ätiopathogenese der Schizophrenie, die Antipsychotika Olanzapin und Clozapin sowie die Monoamin-Metabolite vorgestellt. Anschließend werden die Prädiktorvariablen der antipsychotischen Therapie anhand einer ausführlichen Literaturrecherche untersucht. Aus dieser Analyse leiten sich die Fragestellungen und Hypothesen ab. Die vorliegenden Untersuchungen erfolgt an dem Datensatz einer großen multizentrischen, randomisierten doppelblind durchgeführten Studie mit 114 Probanden (Naber 1995). Das Ziel der Analyse ist, klinische und biologische Prädiktorvariablen in der Akutphase (in den ersten 8 Wochen) der antipsychotischen Behandlung mit Olanzapin und Clozapin zu identifizieren, die eine Vorhersage der Entwicklung der Psychopathologie (30% Verbesserung des *Positive and Negative Syndrome-Scores* (PANSS-total) nach 26 Wochen erlauben. Dabei wird auch die Beziehung der biologischen und klinischen Prädiktorvariablen zueinander verglichen, um den Verlauf der antipsychotischen Behandlung besser abzuschätzen. Mit diesem Verfahren soll eine individuelle Kosten-Nutzen-Abwägung der antipsychotischen Therapie bei der langfristigen Behandlung von schizophrenen Patienten ermöglicht werden. Durch die Erstellung einer Schätzgleichung soll die Entscheidung zur Art und Dauer der antipsychotischen Therapie im klinischen Alltag erleichtert werden.

1.1 Klassifikation und Ätiopathogenese der Schizophrenie

Die Diagnose einer paranoiden Schizophrenie wird nach der ICD-10- (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) und DSM-IV-(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-Klassifikation gestellt. Die Diagnosekriterien beinhalten Symptome der Ich-Störung (z.B. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, -entzug oder -ausbreitung), Wahninhalte, unangemessene und unrealistische Wahncharakteristika, Stimmenhören,

Halluzinationen, gestörtes formales Denken, Negativsymptomatik und katatone Symptome (ICD 10-GM 2017, Remschmidt & Theisen 2011).

Um die Diagnose zu stellen, müssen mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1–4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5–8 vorhanden sein. Die Symptome müssen (fast) durchgängig mindestens einen Monat vorliegen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Leitsymptome der Schizophrenie

Die Leitsymptome nach ICD-10 für Schizophrenie:
1. Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung.
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen.
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen.
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn).
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität.
6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss.
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor.
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt.

Die potentiell auftretenden Negativ-Symptome sind depressive Störungen, Rückzug, Vernachlässigung der Sozialkontakte, Affektverarmung und Verminderung der Aufmerksamkeitsspanne. Zu den positiven Symptomen gehören bizarre Wahnvorstellungen, Halluzinationen und inkohärente Gedanken (Remschmidt & Theisen 2011). Neurobiochemisch ist insbesondere eine Störung in den neuronalen Netzwerken (Andreasen 2000, Bayer et al. 1999) sowie der Neurogenese mit erhöhter Degeneration und Verlust der neuralen Plastizität im

Gehirn (Thome & Eich 2005) bedeutsam, was eine Beeinträchtigung der Reizübertragung und -weiterleitung im zentralen Nervensystem (ZNS) zur Folge hat. Die "Dopamin-Hypothese der Schizophrenie" (van Rossum 1966) ging ursprünglich von einer Überaktivität dopaminerger Neuronen aus. Heute wird eine relative Hyperaktivität mesolimbischer dopaminerger Systeme im Verhältnis zur präfrontalen dopaminergen Hypoaktivität vermutet (Knable & Weinberger 1997, Yoon et al. 2012, Grace 2012). Die Entwicklung moderner Antipsychotika trug wesentlich zum Verständnis der Bedeutung von Veränderungen in den Neurotransmitter-Systemen für die Entstehung schizophrener Psychosen bei (Gaebel & Wölwer 2010). Untersuchungen an *Postmortem*-Patienten ergaben erhöhte Dopamin-Spiegel und ihrer Metabolite sowie eine erhöhte Dopamin-(D)-Rezeptordichte bei schizophrenen Patienten. Diese Ergebnisse konnten in Protonen-Emissions-Tomographie (PET)- und *Single photon emission computed tomography*-(SPECT)-Studien bestätigt werden (Rao et al. 2012).

Nach dem aktuellen Stand der Forschung scheint die Dopamin-Hypothese jedoch die Ätiopathogenese der paranoiden Schizophrenie nicht komplett zu erfassen (Krystal 2003). Die Vielfalt der Symptome macht eine Beteiligung unterschiedlicher Neurotransmitter-Systeme (z.B. über Glutamat (Coyle et al. 2012), Serotonin (Meltzer et al. 2003) oder Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) (Szymanski et al. 1993) wahrscheinlich. Bislang ist nicht bekannt, wie solche pathogenen Veränderungen letztlich zur Krankheitsentstehung führen (Gaebel & Wölwer 2010). Neuere Studien betonen die zentrale Rolle des Norfenefrin (Fitzgerald 2014). Weiter ist insbesondere die Rolle glutaminerger (Tuominen et al. 2005) und serotonerger (Haleem 2002) Transmitter-Systeme in den Fokus der Forschung gerückt. So konnte eine erhöhte Expression des *Transmembrane AMPA receptor regulatory protein*-(TARP)-Gens bei schizophrenen Patienten festgestellt werden, was für eine Dysregulation des glutaminergen Systems spricht (Drummond et al. 2013). In anderen Studien wurden kognitive Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten auf eine Dysregulation des glutaminergen Systems zurückgeführt (Coyle et al. 2012). Hurlermann (2006) stellte mittels PET-Untersuchung eine Verminderung von Serotonin-(5-HT)-2A-Rezeptoren im präfrontalen Kortex von schizophrenen Patienten fest. Neuere Studien gehen von einer inflammatorischen (Garcia-Bueno et al. 2013) oder autoimmunen Genese (Iizuka 2009) der Schizophrenie aus. So stehen N-Methyl-d-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-Antikörper im Fokus der Forschung (Pearlman 2014). Singh

(2011) entwickelte eine adjuvante Therapie mit NMDA-Modulatoren (z.B. N-Acetylcystein (NAC) racemisiertes Serin (R-Serin)) mit gutem klinischem Erfolg. Andere Studien zeigten eine erhöhte Expression mit der Immunantwort assoziierter Gene bei Schizophrenen (Gardiner et al. 2012). Einige Autoren vermuten eine Assoziation zwischen der Dysregulation des Zyto-/Chemo- und Interleukin-Netzwerkes und der Pathophysiologie der Schizophrenie (Reale et al. 2011, de Witte 2014, Gardner & Bostwick 2012). Dabei soll Interleukin-6 eine zentrale Rolle spielen (Kubistova 2012). Ein auf Basis der inflammatorischen Hypothese durchgeführter Therapieversuch von Sommer (2013) an schizophrenen Patienten mit Acetylsalicylsäure ergab gute Ergebnisse. Einzelne Studien untersuchen an der Inflammation beteiligte Second-Messenger-Systeme (Phospholipase A2) auf zellulärer Ebene (Smesny 2011).

Die im Durchschnitt spätere Manifestation der schizophrenen Erkrankung bei Frauen wird auf einen protektiven Einfluss von Östradiol zurückgeführt (Häfner 1991, Häfner & an der Heiden 1997), wobei der Wirkmechanismus unklar bleibt. Inta et al. (2011) postulierten eine Fehlentwicklung in der postnatalen Neurogenese mit der Folge einer später auftretenden dopaminergen Dysregulation. Genetische (Laika 2010, Mössner et al. 2009, Souza 2009) und epigenetische (Rivollier 2014) Erklärungsansätze rücken in den Fokus der aktuellen Wissenschaft.

Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine multifaktorielle Ätiopathogenese der Schizophrenie hin (Gaebel & Wölwer 2010, Gleixner 2011, Scharfetter 1995), die auf ein Zusammenspiel unterschiedlicher Neurotransmitter-Systeme auf der Grundlage (epi)genetischer Dispositionen beruht. Nüchterlein (1997) entwickelte das Vulnerabilitäts-Stress-Copingmodell, das neben der genetischen Prädisposition auch psychosozialen Faktoren integriert (Abbildung 1). Nach dem Modell wird die Entstehung des Krankheitsbildes sowohl durch eine erhöhte Vulnerabilität aufgrund verminderter Schutzfaktoren als auch durch erhöhte externe Stressfaktoren begünstigt.

unterteilt. Weiterhin ist für diese Medikamentengruppe der Begriff Antipsychotikum zu bevorzugen, da sich die Bezeichnung Neuroleptikum auf die Nebenwirkungen der Neuroleptie mit erheblicher extrapyramidalen Symptomatik bezieht, die durch die hochdosierte Gabe von Antipsychotika der ersten Generation verursacht wurde (Lieb et al. 2012).

Die Unterteilung der Antipsychotika nach ihren chemischen Eigenschaften (Benkert & Hippus 2013):

- Phenothiazine mit aliphatischer, Piperidyl- oder Piperazinyl-Seitenkette, Azaphenothiazine
- Thioxanthene (mit aliphatischer oder Piperazinyl-Seitenkette), Dibenzodiazepine, Dibenzothiazepine, Dibenzothiepine, Dibenzoxepinpyrrole (nur Asenapin), Thienobenzodiazepine
- Butyrophenone
- Dichlorphenyl-Piperazinyl-Chinolinon, Diphenylbutylpiperidene, Benzisoxazol(-piperidine), Benzisothiazylpiperazine, Phenylindol (-piperidine)
- Substituierte Benzamide

Die Wirkung der Antipsychotika entfaltet sich über die Bindung an unterschiedliche Rezeptoren (z.B. D1–D4-Rezeptoren, Alpha1-adrenerge-Rezeptoren, muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren, H1-Histamin-Rezeptoren, 5-HT2-(Serotonin)-Rezeptoren und Ionenkanäle (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Wirkmechanismen der Antipsychotika (Benkert & Hippus 2013)

Mechanismus	Symptomatik
Blockade von 5-HT2A-Rezeptoren	Leichte Sedierung, Zunahme der Tiefschlafphasen
5-HT2C-Rezeptoren	Appetit- und Gewichtszunahme, Abnahme

	des Prolaktinanstiegs
5-HT1A-Rezeptoren (partieller Agonismus)	Anxiolyse, Kopfschmerzen, Übelkeit,
Blockade von H1-Rezeptoren	Sedierung, Gewichtszunahme
Blockade von Alpha1-Adrenorezeptoren	Orthostatische Hypotension, Benommenheit, Schwindel, Reflextachykardie
Blockade von Alpha2-Adrenorezeptoren	Indirekte sympathomimetische Wirkung, Verbesserung der Erektion, Ängstlichkeit, Unruhe
D2 Rezeptorblockade	Antipsychotischer Effekt, Libidostörung, extrapyramidale Symptomatik, Prolaktinanstieg, Zyklus- und sexuelle Funktionsstörung, Störung der Thermoregulation, antiemetische Wirkung
mACH Rezeptorblockade	Abschwächung der EPS, Akkomodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, Sinustachykardie, Obstipation, Harnverhalt, Merkfähigkeitsstörung, Delir

Durch die Blockade der D2-Rezeptoren kann eine extrapyramidale Symptomatik mit Rigor, Akinese, Gangstörung sowie Tremor ausgelöst werden, ebenso eine Akathisie. Als ernstzunehmende Nebenwirkung kann neben Blutbildveränderungen (z.B. Agranulozytose, Neutropenie, Leukozytopenie) und Leberwert-erhöhungen unter hochdosierter antipsychotischer Therapie ein im Extremfall malignes neuroleptisches Syndrom mit Hyperthermie, Rigor, Katatonie, Stupor, Blutdruckentgleisung und Leukozytose auftreten, das intensivmedizinisch behandelt werden muss. Diese Komplikation ist jedoch in den vergangenen Jahren unter der Behandlung mit Antipsychotika der 2. Generation selten geworden. Veränderungen im Elektrokardiogramm mit Verlängerung der QTc-Zeit können zu malignen Herzrhythmusstörungen führen. Über muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren vermittelte Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit, Obsti-

pation und Visusstörung, können in ein anticholinerges Delir mit hoher Letalität münden (Ücok & Gaebel 2008).

Das Metabolische Syndrom mit Blutdruckerhöhung, Erhöhung der Blutfette und Gewichtszunahme bis hin zum *Binge eating* (Kluge et al. 2007) wird primär über Histamin-Rezeptoren vermittelt und ist als Nebenwirkung auch im Hinblick auf die *Compliance* des Patienten zu berücksichtigen. Weiter können allergische Exantheme sowie Photosensitivität bei der Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten auftreten. Diese Vielzahl der Nebenwirkungen unterstreicht die Notwendigkeit einer Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Auswahl der antipsychotischen Therapie.

Die Behandlung wird in eine akute Phase, Stabilisierungsphase und Remissionsphase eingeteilt. Während in der akuten Behandlungsphase eine höher dosierte antipsychotische Therapie ggf. in Kombination mit Sedativa und Hypnotika erfolgt, wird die medikamentöse Therapie in der Stabilisierungsphase anhand der Rezidivrate, der Symptompersistenz, der sozialen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität beurteilt. Die antipsychotische Pharmakotherapie kann nach 2–4 Wochen ausreichend beurteilt werden (Gaebel 2006).

Die verzögerte Wirksamkeit der Antipsychotika spricht dafür, dass neben der direkten Wirkung auch Adaptationsvorgänge vermutlich an den Rezeptoren sowie bei den intrazellulären Prozessen eine wichtige Rolle spielen (Hyman & Nestler 1996). Die unterschiedlichen Wirkspektren der Antipsychotika erklären das individuell unterschiedliche Ansprechen auf verschiedene Antipsychotika.

1.3 Die Di-/Thienobenzodiazepine Clozapin und Olanzapin

Das Antipsychotikum Clozapin wurde Ende der 1950er Jahre durch die Chemiker Hunziker, Smutz und Eichenberger synthetisiert und 1960 patentiert. Auf dem deutschen Markt wurde Clozapin 1972 eingeführt. Clozapin ist ein trizyklisches Antipsychotikum mit Piperazenyl-Seitenkette. Es zeichnet sich durch eine initial deutlich dämpfende Wirkung, mittelstarke antipsychotische Eigenschaften und geringe extrapyramidale Nebenwirkungen aus. Clozapin hat starke anticholinerge Eigenschaften, die einen Teil der Nebenwirkungen erklären (Bandelow et al. 2012, Möller et al. 2008). Nach oraler Einnahme erreicht die Substanz ihre maximale Plasmakonzentration nach durchschnittlich 3 h. Das Antipsychotikum wird zu N-Oxid- und N-Desmethylozapin metabolisiert; die Eliminationshalb-

wertzeit beträgt für Clozapin 16 h, für seine Metaboliten 23 h. Clozapin wird nur als Reserve-Antipsychotikum nach Ausschöpfung anderer medikamentöser Therapien verabreicht, da die Gefahr einer Agranulozytose besteht (Lieb et al. 2012). Clozapin scheint beim Überwiegen der Negativ-Symptomatik gegenüber anderen Antipsychotika überlegen zu sein, zeigt aber auch eine deutliche anti-manische Wirksamkeit.

Als Kontraindikation werden Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikationen, schwere Herz-, Leber- und Nierenschäden, Augwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, eine Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Clozapins, bekannte Blutbildveränderungen unter Clozapin sowie medikamentös ungenügend kontrollierte Epilepsien angeführt. Weiterhin ist Vorsicht geboten bei kardialer und zerebraler Vorschädigung, sowie bei einer Kombination mit anderen sedierenden Medikamenten, vor allem Benzodiazepine, die mehrfach zum Atemstillstand geführt haben. Die Häufigkeit einer Agranulozytose unter Clozapin beträgt in Mitteleuropa 2–3 Fälle auf 1000 Patienten. Eine regelmäßige wöchentliche Blutbildkontrolle ist in den ersten 18 Wochen notwendig, danach vierwöchentlich. Bei Auftreten einer Granulozytopenie (< 1.500 Zellen/mm³) muss Clozapin sofort abgesetzt werden. Auch eine (reversible) Eosinophilie ist unter Clozapin beschrieben, die nicht zwingend ein Absetzen des Medikamentes nach sich zieht. Bei initialer Eindosierung des Medikamentes wurden Nebenwirkungen wie Sedierung, orthostatische Regulationsstörungen, Hypotonie, Tachykardie, Temperaturzunahme sowie Übelkeit und Erbrechen beschrieben. Bei längerer Therapiedauer kann es zur Gewichtszunahme kommen. Insbesondere fällt ein verstärkter Speichelfluss unter Clozapin auf (Bandelow 2012, Möller et al. 2008, Ücok & Gaebel 2008). Weiter wurde eine erhöhte Erregbarkeit im Elektroenzephalogramm (EEG) mit Gefahr von Krampfanfällen beschrieben (Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2014). Nach einem durch Clozapin verursachten Krampfereignis sollte vorübergehend eine Dosisreduktion erfolgen. Kann auf die Gabe hoher Dosen nicht verzichtet werden, muss zusätzlich eine antikonvulsive Therapie eingeleitet werden. Eine der gefährlichsten Nebenwirkungen ist das maligne neuroleptische Syndrom, das intensivmedizinisch behandelt werden muss, jedoch selten auftritt (Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2014, Möller et al. 2008, Ücok & Gaebel 2008).

Nach langfristiger Behandlung und raschem Absetzen des Clozapins kann es zu einem Entzugssyndrom mit Unruhe, Verwirrtheit, psychotischen Symptomen sowie aggressivem/suizidalem Verhalten kommen (Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2014, Ücok & Gaebel 2008).

Das seit 1997 in Deutschland zugelassene Antipsychotikum Olanzapin gehört zu den Thienobenzodiazepinen. Strukturell ähnelt Olanzapin dem Antipsychotikum Clozapin. Olanzapin wirkt anti-serotinerger (Blockade des 5-HT_{2A}-Rezeptors), anti-dopaminerger (striatale D₂-Blockierung), anti-cholinerger, anti-histaminerger und anti-adrenerger (Alpha-1- und Alpha-2-Adrenorezeptoren; Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2014, Ücok & Gaebel 2008). Nach oraler Einnahme wird es gut resorbiert. Seine Bioverfügbarkeit liegt bei 80–100%. Nach ungefähr 6 h lassen sich maximale Plasmaspiegel feststellen. Olanzapin wird hepatisch durch Oxidation und Konjugation metabolisiert. Der Hauptmetabolit, 10-N-Glucuronid, passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Weitere Metabolite werden durch die Cytochrom P450 Isoenzyme gebildet, haben aber im Vergleich zu Olanzapin eine deutlich geringere biologische Aktivität (Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2014, Möller 2008). Die Eliminationszeit beträgt 33 h und erfolgt zumeist renal (60%), 30% wird über die Faeces ausgeschieden. Ein *Steady state* stellt sich nach 5–7 d ein. Die medizinische Wirkdosis liegt zwischen 5 und 20 mg/d (Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2014). Olanzapin ist indiziert bei schizophrenen Psychosen mit Positiv- und Negativ-Symptomatik; das Medikament wird auch als Stimmungsstabilisierer bei bipolaren Erkrankungen und akuter Manie eingesetzt, weiterhin bei Aggressivität, Impulskontrollstörung, Tic-Störung und posttraumatischer Belastungsstörung. Unter den Nebenwirkungen ist eine deutliche Gewichtszunahme über 10% in den ersten 8 Wochen beschrieben, die durch den anti-serotonergen Effekt ausgelöst wird. Weiterhin sind Transaminasenanstieg, Schwindel, orthostatische Dysregulation, anfängliche Obstipation, Mundtrockenheit und periphere Ödeme beschrieben (Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2013, Ücok & Gaebel 2008). Auftretende Blutbildveränderungen haben meist klinisch kaum Relevanz. Eine extrapyramidale Symptomatik tritt in 1–10% der Fälle auf (Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2013). Bei längerfristigem Einsatz erhöht Olanzapin das Risiko für einen Diabetes mellitus. Wesentliche Kontraindikationen sind Intoxikation, Harnverhalt, Engwinkelglaukom, Allergien gegen In-

haltsstoffe; relative Kontraindikationen sind Prostatahyperplasie, schwere Leber- und Nierenerkrankung und Epilepsie (Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2013, Ücok & Gaebel 2008).

1.4 Monoamin-Metabolite

1.4.1 Dopamin und sein Metabolit Homovanillinsäure (HVA)

Die dopaminergen Kerngebiete des ZNS befinden sich vornehmlich im Mesencephalon und lassen sich in ein mesostriatales System, mesolimbisches System, mesocorticales System und tuberoinfundibuläres System unterteilen. Während das mesostriatale System seinen Ursprung in der *Substantia nigra* hat, primär in die Basalganglien projiziert und für die Bewegungssteuerung zuständig ist, entspringt das mesolimbische System der *Area tegmentalis ventralis* und projiziert in das limbische System (Roth & Dicke 2006). Vermutlich hat diese Projektion einen wesentlichen Einfluss auf die positiven Symptome bei der schizophrenen Psychose. Das mesocorticale System verläuft von der *Area tegmentalis ventralis* zum Frontallappen. Diese Projektion scheint eine Rolle für die Exekutivfunktionen und Motivation zu spielen. Bei der schizophrenen Psychose kommt es im mesocorticalen System zu einer Unteraktivität, die mit kognitiven Störungen in Verbindung gebracht wird (Krystal 2003, Carlson 2004, Björklund & Dunnett 2007). Das tuberoinfundibuläre System projiziert vom *Nucleus arcuatus* in den Hypophysenvorderlappen und führt zur Hemmung der Prolaktin-Freisetzung (Roth & Dicke 2006, Carlson 2004, Seamans & Yang 2004). Die Wirkung einer Dopamin-Ausschüttung hängt vom Dopamin-Rezeptor-Typ (D1–D5) in der Postsynapse ab. Bei der Depolarisation der D1- und D5-Rezeptoren wird die nachgeschaltete Zelle depolarisiert, während eine Bindung an D2- bis D4-Rezeptoren eine Hyperpolarisation und damit ein inhibitorisches synaptisches Potential erzeugt (Kebabian & Calne 1979).

Dopamin spielt somit eine wesentliche Rolle für die Regulierung der Motivation und des Belohnungssystems, für grundlegende Verhaltensweisen wie Nahrungsaufnahme und Sexualität (Heinz et al. 1999), für kognitive Leistung bei Exekutivfunktionen, für die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses (Comings &

Blum 2000, Bowirrat & Oscar-Bermann 2005) und für motorische Leistungen (Thiel & Fink 2006).

Biochemisch stammt das Dopamin von der Aminosäure L-Tyrosin ab, die durch die Tyrosinhydroxylase zu L-D-Hydroxyphenylalanin und weiter durch die Dopa-Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt wird. Durch die Dopamin-beta-Hydroxylase wird Dopamin zu Noradrenalin umgesetzt und weiter durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase zu Adrenalin. Der Abbau des Dopamins erfolgt entweder durch die Monoaminoxidase (MAO) oder durch die Katecholamin-Methyltransferase letztlich zu HVA und alternativ zu 3-Metoxy-4-Hydroxyphenylethanol (Rassow et al. 2016).

1.4.2 Serotonin und sein Metabolit 5-Hydroxyindolylessigsäure (5-HIAA)

Das serotonerge System des ZNS befindet sich in den Raphe-Kernen von Mittelhirn und Pons. Der dorsale Raphe-Kern ist größer als der mediale und enthält ca. 235.000 serotonerge Neuronen (Baker et al. 1990). Von den Raphe-Kernen projizieren serotonerge Fasern in den Kortex, in das limbische System, in den *Nucleus suprachiasmaticus*, in die *Substantia nigra*, in die primären sensorischen Areale und in die Assoziationsareale. Aufgrund der ubiquitären Verbreitung der serotonergen Projektionen spielen sie eine wichtige Rolle im ZNS des Menschen (Koch 2006, Rassow et al. 2006). Serotonin-Rezeptoren werden in fünf Familien (5-HT₁-, 5HT₂-, 5HT₃-, 5HT₄- und höhere HT-Rezeptoren mit 5-HT₅-, -6- und 5-HT₇-Rezeptoren) unterteilt (Frazer & Hensler 1999).

Das Serotonin ist im ZNS an der Regulation diverser kognitiver und autonomer Prozesse, wie Appetit- und Nahrungsaufnahme (Cooper et al. 1992), aversives Verhalten (Marsden 1991), Sexualität (Bitran & Hull 1987), Schlaf- und Tag-/Nachtrhythmus (Sharpley & Cowen 1995) und Belohnung (Tyers & Hayes 1992) beteiligt. Peripher wirkt Serotonin als Vasokonstriktor, führt zur Kontraktion der glatten Muskulatur und beeinflusst somit die Darmmotilität. Weiterhin hat es Einfluss auf die Thrombozyten-Aggregation (Roth & Meltzer 1995).

Der Serotonin-Metabolit Melatonin beeinflusst die zirkadiane Rhythmik, wobei er in der Nacht vermehrt ausgeschüttet wird und zur Schlafmodulation beiträgt (Rodenbeck et al. 2005). Serotonin wird über die Aminosäure L-Tryptophan durch die Tryptophan-Hydroxylase über den Zwischenschritt L-5-

Hydroxytryptophan synthetisiert und weiter durch die 5-HT-N-Acetylase und Hydroxindol-O-Methyltransferase zu Melatonin umgewandelt. Abgebaut wird Serotonin über die Monoaminoxidase zur 5-Hydroxindolacetaldehyd und weiter durch die Aldehyddehydrogenase zu 5-HIAA verstoffwechselt (Rassow et al. 2016, Frazer & Hensler 1999).

1.4.3 Noradrenalin und sein Metabolit 3-Methoxy-4 hydroxyphenylglykol (MHPG)

Das Noradrenalin wird im ZNS im *Locus caeruleus* produziert sowie peripher im Nebennierenmark (Rassow et al. 2016). Im ZNS führt es bei Ausschüttung an den Synapsen zur Aktivierung der Adrenorezeptoren und damit zu einer Engstellung der Gefäße und Blutdrucksteigerung. Man unterscheidet Alpha- und Beta-Adrenorezeptoren mit diversen Untergruppen. Alpha-2-Rezeptoren kommen am häufigsten im ZNS vor und sind an die Adenylatcyclase oder über G-Proteine an Ionenkanäle gekoppelt. Beta-1-Rezeptoren aktivieren das kardiovaskuläre System (Rassow et al. 2016). Noradrenalin wird aus der Aminosäure Tyrosin gebildet. Durch die Tyrosin-Monooxygenase wird Tyrosin zu Dopa hydroxyliert und durch die Dopamindecarboxylase zu L-Dopa decarboxyliert. Durch eine Seitenkettenhydroxylierung wird durch die Dopaminmonooxygenase Noradrenalin synthetisiert. Die Methyltransferase wandelt Noradrenalin zu Adrenalin um. Der Abbau des Noradrenalins erfolgt entweder durch die Katechol-O-Methyltransferase, die Noradrenalin zu 3-Methoxy-Noradrenalin umwandelt, oder durch die Monoaminoxidase, die Noradrenalin zu MHPG umsetzt (Rassow et al. 2016).

1.4.4 Periphere Monoamin-Metabolite als Indikator des zentralen Neurotransmitter-Umsatzes

Die Monoamin-Metabolite HVA, 5-HIAA und MHPG werden nach ihrer Synthese im ZNS rasch an das Blut zur Ausscheidung weitergegeben; im Liquor sind sie kaum nachweisbar (Neff et al. 1967, Meek & Neff 1973). Aktuell wird disku-

tiert, ob Plasma- und Urin-Konzentrationen, die Verhältnisse im zentralen dopaminergen, serotonergen und noradrenergen System widerspiegeln.

Der zentrale Anteil der Katecholamine Serotonin, Dopamin und Noradrenalin passiert selber nicht die Blut-Hirn-Schranke (Frazer & Hensler 1999). Peripher muss daher der zentrale Umsatz der Katecholamine anhand ihrer Metabolite gemessen werden. Weiterhin haben Katecholamine eine kurze Halbwertszeit von einigen Sekunden bis Minuten und werden intermittierend sezerniert, so dass ihre Spiegel im Liquor und im peripheren Blut starken Schwankungen unterliegen (Giatgen et al. 2011). Ihre kontinuierlich vorhandenen Metabolite besitzen eine deutlich höhere Halbwertszeit und gelten daher für die Bestimmung in Liquor, Plasma und Urin als geeignet.

Diverse Studien mit schizophrenen und depressiven Probanden legen nahe, dass die zentrale Freisetzung und Umsetzung von Monoamin-Metaboliten über ihre Plasmakonzentrationen bestimmt werden können (Hegerl & Juckel 1993, Proietti-Cecchini et al. 1997). Kopin et al. (1988) wiesen den zentralen Monoamin-Metabolite-Umsatz in Affen, denen Debrisoquin verabreicht wurde, über die Veränderung des Plasma-HVA und -MHPG nach. Bei schizophrenen Patienten konnte eine verminderte Konzentration von 5-HIAA im Plasma vor der antipsychotischen Therapie identifiziert werden, die unter der Behandlung zeitgleich mit der Verbesserung der klinischen Symptomatik signifikant anstieg (Gattaz et al. 1982). Bei depressiven Probanden wurde die Besserung der Symptomatik unter antidepressiver Therapie von einer Steigerung des MHPG im Urin begleitet (Coper & Helmchen 1992). Kaminski et al. (1990) fanden niedrigere Plasma-HVA-Spiegel in schizophrenen Patienten als in der Kontrollgruppe. Der Plasma-HVA-Spiegel korrelierte mit der Schwere der schizophrenen Symptome vor Beginn der antipsychotischen Therapie. Bei *Respondern*, aber nicht bei *Non-Respondern* zeigte der typische Verlauf des HVA-Spiegels im Plasma bei der Behandlung zunächst eine Erhöhung und dann eine Verringerung. Auch Davidson & Davis (1988) fanden niedrigere Plasma-HVA-Spiegel bei chronisch erkrankten schizophrenen Patienten; jedoch hatten Erkrankte mit ausgeprägter Symptomatik höhere Spiegel als die weniger schwer Erkrankten. Zur Beantwortung der Frage, welche zentralen oder peripheren Anteile des Dopamin-Metabolismus durch Monoamin-Metabolite im Plasma repräsentiert werden, verwendeten Amin et al. (1995) den *Central-dopaminergic-Index* (CDI; HVA/MHPG im Plasma oder Urin unter variablem Noradrenalin-Umsatz). Dabei gin-

gen die Autoren davon aus, dass ca. 30% der HVA-Plasmakonzentration aus zentralen Neuronen stammen. Der überwiegende Anteil des im ZNS gebildeten HVA gelangt direkt in den Blutkreislauf und ist nicht im Liquor nachweisbar (Neff et al. 1967, Meek & Neff 1973). Aizenstein & Korf (1978) fanden bei Ratten lediglich 3,5% des im Gehirn gebildeten HVA im Liquor. Für Plasma-5-HIAA stehen Studien zu dieser Thematik noch aus.

Bereits 1977 schätzten Maas et al. bei Primaten eine zentrale MHPG Produktion von 24,1ng/100mg Hirnmasse in der Minute und gingen daher davon aus, dass ein wesentlicher Anteil des Gesamt-MHPG zentral produziert wird. Wolfson & Escriva (1976) schätzten anhand ihrer Ergebnisse im Tiermodell (Katze), dass 1/3 des zentralen MHPG in das Plasma übergeht. Da der Übergang in das Plasma rasch erfolgt, gingen die Autoren davon aus, dass die Bestimmung des Liquor-MHPG ein unzuverlässiger Index für den zentralen Noradrenalin-Umsatz darstellt. Einige Autoren nutzten die Differenz zwischen Liquor-MHPG und Plasma-MHPG als Index für die Bestimmung des zentralen Noradrenalin-Umsatzes bei Probanden mit affektiver Störung (Sharma et al. 1994). Aufgrund der guten Korrelation zwischen Speichel-MHPG und Liquor-MHPG können zukünftig möglicherweise einfache Untersuchungen zur Bestimmung des Noradrenalin-Umsatzes etabliert werden (Reuster et al. 2002). Ebenso ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen Speichel-Prolaktin und Liquor-5-HIAA bei Affen (Lindell et al. 1999). Trotz der limitierten Aussagekraft der Monoamin-Metabolite-Messung in peripheren Kompartimenten, scheint die Bestimmung im Plasma eine mögliche Methode zu sein, die zentrale Monoamin-Metabolismus-Aktivität zu bestimmen (Amin et al. 1995).

1.5 Prädiktoren des Ansprechens auf Di-/Thienobenzodiazepine

In der Fachwelt gelten einige klinische Variablen, wie die frühe *Response* auf die antipsychotische Therapie (Stauffer et al. 2013, Leucht et al. 2014), eine zeitnah einsetzende antipsychotische Therapie nach Beginn der Erkrankung (DUP) (Philip et al. 2003) und der Plasmaspiegel, als robuste Prädiktoren für das *Outcome* der Therapie. Darüber hinaus gibt es kontrovers diskutierte klinische Prädiktoren, wie die Ausprägung der extrapyramidalen Symptomatik zu Anfang der Behandlung, das subjektive Befinden anhand des SWN- (*Subjective*

Well-being under Neuroleptics)-Scores, der globale klinische Eindruck nach dem CGI-(*Clinical Global Impression*)-Score (Masand et al. 2011) und die Lebensqualität anhand des QoL-(*Quality of Life*)-Scores (Naber 2013b). Unter den biologischen Prädiktoren gibt es Hinweise in diesem Kontext für Monoamin-Metabolite (z.B. Sumiyoshi et al. 1997a, Green et al. 1993a; siehe Kapitel 1.4). Nachfolgend wird der aktuelle Forschungsstand zu den klinischen/biologischen Prädiktoren einer Olanzapin- und Clozapin-Therapie zusammengefasst. Ergänzend werden Prädiktoren für andere Antipsychotika genannt, sofern sie einen weiteren Erkenntnisgewinn bedeuten. Zusätzlich werden Korrelationen zwischen klinischen und biologischen Variablen aufgeführt. Solche Korrelationen können Aufschluss über Zusammenhänge geben.

1.5.1 Klinische Prädiktoren

1.5.1.1 Pharmakologische Prädiktoren

Medikamentendosis und Plasmaspiegel von Clozapin und Olanzapin sind als Prädiktorvariablen für das therapeutische *Outcome* in diversen Studien gut untersucht und gelten als valide.

Olanzapin: Perry et al. (1997) untersuchte 79 stationäre Patienten mit paranoider Schizophrenie, die mit 10 mg/d Olanzapin über 6 Wochen behandelt wurden. 45% der Patienten mit einer Olanzapin-Plasmakonzentration $>9,3$ ng/ml und 13% mit einer Konzentration $<9,3$ ng/ml reagierten auf die antipsychotische Therapie. Eine Olanzapin-Plasmakonzentration >9 ng/ml wurde in der akuten Behandlungsphase als Prädiktor für das *Outcome* gewertet. In einer Folgestudie analysierten Perry et al. (2001) 480 Patienten in der akuten Behandlungsphase, die 6 Wochen mit Olanzapin (2,7–17,5 mg/d) und Haloperidol behandelt wurden. Eine Olanzapin-Plasmakonzentration von $>23,2$ ng/ml wurde als Prädiktor für das therapeutische Ansprechen gewertet. Mauri et al. (2005) untersuchten den Zusammenhang zwischen der Olanzapin-Plasmakonzentration und der *Response* bei 54 akut schizophrenen Patienten, die mit 5–20 mg/d Olanzapin behandelt wurden. Anhand der *Brief-Psychiatric-Rating-Scale* (BPRS), dem PANSS und der *Hamilton-Rating-Scale for Depression* (HRS-D) wurde nach 2 Wochen eine signifikante Verbesserung des psychotherapeutischen Befundes und eine positive Korrelation mit der Olanzapin-Dosierung detektiert. Bishara et al. (2013) fanden eine maximale Responserate bei einer Olanzapin-

Dosierung von 10–15 mg/d und eine lineare Beziehung zwischen der Olanzapin-Dosis und -Plasmakonzentration.

Clozapin: In einer Studie mit 29 schizophrenen Patienten (Miller et al. 1994) wurde eine maximale klinische *Response* bei einer Clozapin Plasmakonzentration von >350 ng/ml erreicht. Diese Clozapin-Konzentration erwies sich bereits im frühen Stadium als Prädiktor für eine bessere Prognose und für ein günstiges therapeutisches *Outcome*. Simpson et al. (1999) analysierten die Effizienz unterschiedlicher Clozapin-Dosen (100, 300, 600 mg/d) an 50 Patienten mit therapierefraktärer Schizophrenie. Das therapeutische *Outcome* nach 16 Wochen korrelierte mit der Clozapin-Dosierung und war bei 600 mg/d am besten. Potkin et al. (1994) definierten eine Clozapin-Plasmakonzentration von >420 ng/ml als Prädiktor für eine *Response* nach 8 Wochen.

Komedikation: Medikamente (z. B. Valproat, Carbamazepin, Antibiotika) die über das Leberenzym Cytochrom P 450 abgebaut werden, beeinflussen gegenseitig ihre Plasmakonzentrationen. Dieser Zusammenhang muss bei der Dosierung von Olanzapin und Clozapin berücksichtigt und entweder durch höhere Medikamentendosen oder durch eine Reduktion der Komedikation kompensiert werden (Gaebel & Wölwer 2010, Buur-Rasmussen & Brøsen 1999). Andere Autoren wie Callaghan et al. (1999) fanden keine metabolische Interaktion der Medikamente Olanzapin und Diazepam, Alkohol und Biperiden.

1.5.1.2 Psychometrische Prädiktoren

1.5.1.2.1 Frühe *Response*

Die frühe *Response* nach antipsychotischer Therapie anhand des PANSS gilt als valide Prädiktorvariable.

Olanzapin: Stauffer et al. (2011) untersuchte 225 schizophren erkrankte Patienten mit chronischer und erstmaliger Krankheitsmanifestation. Die frühe *Response* auf eine Olanzapin-Therapie nach 2 Wochen erwies sich als robuster Prädiktor für das Ansprechen nach 12 Wochen.

Clozapin: Semiz et al. (2007) untersuchten bei 97 therapieresistenten schizophrenen Patienten (80 Männer und 17 Frauen) die Psychopathologie vor/und im Verlauf der Clozapin-Therapie. Ein jüngeres Alter, ein verstärktes Auftreten von

Negativ-Symptomen und eine frühe *Response* innerhalb von 4 Wochen prädestinierten die Patienten für ein besseres *Outcome*.

Andere Antipsychotika: Bei einer Chlorpromazin-Therapie (May et al. 1980) erwies sich eine frühe *Response* schon nach 48 h als Prädiktorvariable für das *Outcome*. In einer Post- hoc Analyse einer multizentrischen Studie mit knapp 2000 Patienten unter variabler antipsychotischer Medikation identifizierte Leucht (2008) eine frühe *Response* nach 2 Wochen als Prädiktor für *das Outcome* nach 4–6 Wochen. Vergleichbare Ergebnisse beschrieben O’Gorman et al. (2011) unter Ziprasidon.

1.5.1.2.2 Subjektives Wohlbefinden (SWN-Score)

Clozapin: Kim et al. (2013) behandelten 40 schizophrene Patienten mit depressiver Symptomatik über 8 Wochen mit Clozapin. Trotz der Korrelation der depressiven Symptomatik mit einem niedrigen subjektiven Wohlbefinden ergab sich kein prädiktiver Wert. Schennach-Wolff et al. (2010) identifizierten in einer multizentrischen Studie ($n=285$) die Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens anhand des SWN-Scores in den ersten 2 Wochen als Prädiktor für ein Therapieansprechen.

Andere Antipsychotika: Schennach-Wolff et al. (2011) wiesen den Zusammenhang zwischen dem subjektiven Wohlbefinden und dem Therapieansprechen auch für andere Medikamente nach. Vothknecht et al. (2011) zeigten in ihrer Analyse von 54 Studien, dass das subjektive Wohlbefinden unter Behandlung mit atypischen Antipsychotika besser war als unter der Therapie mit typischen Antipsychotika. Dennoch war die Dosis wichtiger als die Auswahl der Medikation. Die frühe Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens war ein Prädiktor für ein besseres *Outcome*. Naber et al. (2013b) behandelten chronisch Schizophrene ($n=522$) mit einer kombinierten antipsychotischen Therapie mit flexiblen Dosen über 12 Wochen und konnten eine frühe Verbesserung des SWN Scores zu Beginn der Therapie als Prädiktor für ein positives *Outcome* identifizieren. Laut Schennach-Wolff et al. (2011a) hat die Verbesserung der depressiven Symptomatik einen wesentlichen Einfluss auf das subjektive Wohlbefinden und damit auf die Gesamtbehandlung.

1.5.1.2.3 Positiv-/Negativ-Symptomatik

Clozapin: Semiz et al. (2007) identifizierten in einer Studie mit 97 therapieresistenten schizophrenen Patienten die Negativ-Symptomatik als Prädiktor für die *Response* nach 4 Wochen.

Andere Antipsychotika: Lin et al. (2007) behandelten 135 schizophrene Patienten in der akuten Krankheitsphase über 4 Wochen mit Zotepin. Die Verbesserung der Positiv-Symptomatik nach 2 Wochen war ein Prädiktor für das *Outcome* nach 4 Wochen. Kay et al. (1987) wiesen in einer prospektiven 2 jährigen *follow-up* Studie mit 37 Schizophrenen unter variabler antipsychotischer Behandlung, die prätherapeutische Negativ-Symptomatik als stärksten Prädiktor für ein besseres Outcome nach.

1.5.1.2.4 Depressive Symptomatik

Olanzapin: Tollefson (1999) identifizierte die depressive Symptomatik (PANSS-Depressions-Cluster) in den ersten 4 Wochen als signifikanten Prädiktor für einen Rückfall in der antipsychotischen Therapie nach 8 Wochen (Olanzapin, Risperidon).

Andere Antipsychotika: Chou et al. (2013) fanden in einer multizentrischen Studie mit schizophrenen Patienten, dass unter Behandlung mit Quetiapin (300–400 mg/d) sich die Remission der depressiven Symptomatik nach 3 d als Prädiktor für die Remission der schizophrenen Erkrankung eignet. Die Ergebnisse stehen jedoch allein und konnten in anderen Studien nicht bestätigt werden. Vor allem die Verbesserung einer depressiven Symptomatik, die in der Regel schwerer und langwieriger zu behandeln ist als die Positiv-Symptomatik, innerhalb 3 d ist fraglich.

1.5.1.2.5 Clinical-Global-Impression-(CGI)-Score

Olanzapin/Clozapin: Für Olanzapin und Clozapin fanden sich keine Studien, die die Prädiktion des Therapieerfolges anhand des CGI-Scores untersuchten.

Andere Antipsychotika: Laut Masand et al. (2011) ist der CGI-Score nach 1–2 Wochen als Prädiktor für die Remission bei schizophrenen Patienten im Rahmen einer Ziprasidon-Behandlung geeignet.

1.5.1.2.6 Quality of Life-(QoL)-Score

Olanzapin und andere Antipsychotika: Ritsner et al. (2004) verglichen die Auswirkung einer Risperidon- oder Olanzapin-Therapie bzw. einer Behandlung mit typischen Antipsychotika bezüglich ihres Einflusses auf die QoL bei ambulanten, schizophrenen Patienten ($n=78$). Insgesamt konnten sie zeigen, dass die tägliche Dosis, die Dauer der Behandlung, die subjektive Verträglichkeit interagierende Variablen sind, die bei der Behandlung berücksichtigt werden sollten, um einen besseren QoL-Score zu erzielen. Narvaez et al. (2008) forderten, dass die Behandlung zur Verbesserung der QoL bei schizophrenen Erkrankten sich auf die Negativ-Symptomatik und depressiven Symptome konzentrieren sollte, da diese Parameter mit dem neuropsychologischen Funktionszustand korrelierten. Ein prädiktiver Wert ließ sich jedoch dadurch nicht ableiten. Naber et al. (2013 b) behandelten chronisch Schizophrene ($n=522$) mit einer kombinierten antipsychotischen Therapie mit flexiblen Dosen über 12 Wochen und konnten eine frühe Verbesserung des QoL-Scores als Prädiktor für ein positives *Outcome* der Therapie identifizieren.

1.5.1.3 Anamnestische Prädiktoren

1.5.1.3.1 Erkrankungsdauer

Malla et al. (2006) werteten die Erkrankungsdauer als Prädiktor für das therapeutische *Outcome*. In seiner Untersuchung mit 107 schizophrenen Patienten mit erstmaliger Episode war die Erkrankungsdauer signifikant assoziiert mit kürzerer Remissionszeit. In einer Subanalyse von 29 Placebo-kontrollierten Studien mit Antipsychotika der zweiten Generation zeigten Rabinowitz et al. (2014) vergleichbare Ergebnisse.

1.5.1.3.2. Krankheitsintensität

Eine geringere Krankheitsintensität vor Behandlungsbeginn war in der Studie von Crespo-Facorro et al. (2007) mit 172 Schizophrenen und erstmaliger psychotischer Episode mit einer schlechten *Response* assoziiert. Das Ergebnis konnten von Crespo-Facorro et al. (2013) mit 375 Schizophrenen bestätigt werden. Eine höhere Krankheitsintensität vor Behandlungsbeginn sagte die *Response* innerhalb von 6 Wochen voraus. Zhang et al. (2014) untersuchten

398 Schizophrene mit erster Episode in einer 1 jährigen *follow-up*-Studie mit unterschiedlichen Antipsychotika der 2. Generation. Eine höhere Krankheitsintensität erwies sich als Prädiktor für das *Outcome* der Behandlung.

1.5.1.3.2 Dauer bis zur ersten antipsychotischen Behandlung (DUP)

Die Zeit bis zur antipsychotischen Therapie nach Auftreten der psychotischen Erstsymptomatik gilt als valider und robuster Prädiktor für das *Outcome*, wobei eine lange DUP mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Dieser Zusammenhang wurde für verschiedene Antipsychotika, darunter Clozapin, nachgewiesen (Lieberman et al. 2003, Philip et al. 2003, Zhang et al. 2014, Fuchs et al. 2004).

1.5.1.4 Soziodemographische Prädiktoren

1.5.1.4.1 Geschlecht

Usall et al. (2007) identifizierten in einer dreijährigen Studie in 10 europäischen Ländern mit über 10.000 Patienten das weibliche Geschlecht als Prädiktor für ein besseres therapeutisches *Outcome*. Ähnliche Ergebnisse zeigte Rabinowitz 2014. Callaghan et al. (1999) stellten ein lineares Verhältnis zwischen der Olanzapin-Dosis und Pharmakokinetik fest. Männer und Raucher hatten eine höhere *Clearance* als Frauen und Nichtraucher. Auch in der Studie von Patel et al. (2011) zeigten Nichtraucherinnen höhere Plasmakonzentrationen als Raucher. Ein prädiktiver Wert ergab sich dadurch nicht, jedoch zeigte die Studie einen deutlichen Geschlechterunterschied bei der antipsychotischen Behandlung.

1.5.1.4.3 Alter

Albert et al. (2011) untersuchten 255 Probanden 5 Jahre nach erstmaliger psychotischer Episode. Remission wurde unter anderem durch höheres Alter prädictiert.

1.5.1.4.4 Raucherstatus

Olanzapin/Clozapin: Die Regressionsanalyse (n=627) von Patel et al. (2011) ergab, dass der Nikotinkonsum ein Teil der Varianz der benötigten Olanzapin-Dosis erklärt. Bei gleicher Olanzapin-Dosierung wiesen Nichtraucherinnen höhere Plasmakonzentrationen auf als Raucher. Bigos et al. (2008) entdeckten, dass Raucher Olanzapin 55% schneller als Nichtraucher ausscheiden. Tsuda et

al. (2014) kamen zu dem Schluss, dass die Olanzapin- und Clozapin-Dosis bei Nichtrauchern um 30–50% reduziert werden, muss um ein für Raucher vergleichbares Niveau zu erreichen.

1.5.1.4.5 Koffein

Özdemir et al. (2001) untersuchten den Koffein-Metabolismus bei 18 Patienten über 5 d unter konstanter Clozapin-Dosierung über die *Caffeine-Metabolic-Ratio* als Mass für die CYP1A2 Aktivität und fanden eine signifikant negative Korrelation zur dosiskorrigierten Clozapin- und Norclozapin-Konzentration.

1.5.2.4 Alkohol

Callaghan et al. (1999) stellten ein lineares Verhältnis zwischen der Olanzapin-Dosis und -Pharmakokinetik fest. Sie fanden keine Hinweise für eine metabolische Interaktion zwischen Olanzapin und Diazepam, Alkohol, Biperiden und anderen Medikamenten.

1.5.1.5 Nebenwirkungen der antipsychotischen Therapie

1.5.1.5.1 Extrapyramidale Symptomatik (Simpson Angus-Score)

Lieberman et al. (1994) und Pickar et al. (1994) identifizierten das Auftreten einer extrapyramidalen Symptomatik bei der Clozapin-Behandlung schizophrener Patienten als Prädiktor für eine gute *Response*. Vergleichbare Ergebnisse fand auch Stentebjerg-Olesen et al. (2013).

1.5.1.5.2 Gewicht

Kemp et al. (2013) untersuchten den Effekt von Olanzapin im Vergleich zu Placebo bei jugendlichen schizophrenen Patienten (n=107) über den BPRS, CGI-*Severity-Score* und PANSS. Eine Adipositas zu Beginn der Therapie war mit einem niedrigeren Erkrankungsgrad und mit einer besseren Therapie-*Compliance* assoziiert. Eine Gewichtszunahme unter Olanzapin korrelierte nicht mit dem symptomatischen *Outcome*.

1.5.2 Biologische Prädiktoren am Beispiel der Monoamin-Metabolite

Unter den biologischen Prädiktorvariablen fällt insbesondere die von vielen Autoren postulierte Rolle der Monoamin-Metabolite als Prädiktorvariable für das klinische *Outcome* bei einer antipsychotischen Therapie auf. Die Ergebnisse der Studien sind aufgrund kleiner Studienkohorten, variabler Untersuchungssubstanzen (Blutplasma, Liquor, Urin) und psychometrischen Testmethoden wenig aussagekräftig und schwer vergleichbar. Insbesondere ist eine Unterscheidung der Ergebnisse nach akuttherapeutischem und prophylaktischem Ansprechen notwendig. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse wird die Bedeutung der Monoamin-Metabolite als Prädiktoren des psychotherapeutischen *Outcomes* kontrovers diskutiert.

Clozapin und Olanzapin sind hochpotente Antipsychotika der zweiten Generation, die dopaminerg, serotonerg und adrenerg wirken (Moresco et al. 2004, Kapur et al. 1998, Davidson et al. 1993, Meltzer 1989a & 1989b). Daher wird die Bedeutung der Metabolite HVA, 5-HIAA und MHPG und deren Quotienten/Differenzen im Folgenden thematisiert.

1.5.2.1 Homovanillinsäure (HVA)

Bei ihrer Untersuchung des Plasma-HVA von 18 therapieresistenten schizophrenen erkrankten Männern vor und während der Clozapin-Behandlung fanden Sumiyoshi et al. (1997a) nach 6 Monaten keine Unterschiede zwischen *Respondern* und *Non-Respondern*. Die Positiv-Symptome korrelierten im gesamten Untersuchungszeitraum (Beginn der Behandlung bis 6 Monate) negativ mit dem Plasma-HVA von *Respondern*. Damit kann das Plasma-HVA eine kurzzeitige Veränderung in der Positiv-Symptomatik bei schizophrenen Patienten unter Clozapin-*Respondern* vorhersagen. In der Studie von Green et al. (1993a) mit therapieresistenten schizophrenen Patienten, die 12 Wochen mit Clozapin behandelt wurden, sank das Plasma-HVA in den ersten Wochen der Behandlung bei *Respondern*, aber nicht bei *Non-Respondern*. Vergleichbare Ergebnisse zeigten Davidson et al. (1991). Davidson et al. (1993) fanden dagegen nur eine tendenzielle nicht aber eine signifikante Veränderung des Plasma-HVA unter Clozapin bei *Respondern*.

Pickar et al. (1990) zeigten bei 22 Schizophrenen unter variabler antipsychotischer Medikation eine signifikante positive Korrelation von Liquor-HVA zur *Response*. Scheepers et al. (2001) untersuchten das Liquor-HVA bei 23 Patienten nach Olanzapin-Behandlung (6 Wochen) und stellte dabei eine Erniedrigung des HVA-Spiegels und des HVA-/5-HIAA-Quotienten fest, ohne Korrelation zur klinischen *Response*. Es konnte lediglich eine negative Korrelation zwischen dem Liquor-HVA und der Negativ-Symptomatik festgestellt werden.

In der Studie von Bowers et al. (1984) zeigten *Responder* ein höheres Plasma-HVA als *Non-Responder* vor und während der Behandlung mit 0,2–0,4 mg/kg d Haloperidol. Auch Chang et al. (1990) fanden, dass gute *Responder* ein signifikant höheren HVA-Spiegel zu Beginn einer Haloperidol-Therapie besitzen. Ein Plasma-HVA >15 ng/ml stand in Zusammenhang mit einem besseren *Outcome*. Das Plasma-HVA bei *Respondern* reduzierte sich im Lauf der Behandlung, während es bei nicht *Respondern* anstieg. Eine Korrelation ergab sich zwischen den HVA- und MHPG-*Baseline*-Werten. Hatzimanolis et al. (1998) untersuchte 17 schizophrene Probanden, die von einem Antipsychotikum auf Clozapin umgestellt wurden. Plasma-HVA und -5-HIAA veränderten sich nicht signifikant. Probanden mit hohen HVA-Plasma- und -Urinspiegeln am Anfang der Studie hatten eine niedrigeren BPRS am Ende der Behandlung (6 Wochen). Kelley et al. (1999) untersuchten das Plasma-HVA und Plasma-MHPG nach Absetzen von Haloperidol an 107 schizophrenen oder schizoauffektiven Patienten. Ein erhöhter HVA-, aber nicht MHPG-Spiegel war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall assoziiert. Mazure et al. (1991) zeigten bei stationär behandelten akut psychotischen Patienten unter Perphenazin-Behandlung (10 d) eine positive Korrelation zwischen dem prätherapeutischen Plasma-HVA und einer guten *Response*. Diese Ergebnisse wurden von Mazure et al. (1997) und Kaneda et al. (2005) (Olanzapin, Quetiapin) bestätigt. Bei Davila et al. (1988) stieg der HVA-Spiegel unter Haloperidol-Behandlung zunächst an (bis Tag 4) und fiel dann wieder ab (bis Tag 28). Auch hier korrelierte der Plasma-HVA-Spiegel mit der *Response* nach 4 Wochen. Anand et al. (2002) fanden bei unbehandelten Schizophrenen mit einer Erkrankungsdauer < 2 Jahre eine negative Korrelation zwischen HVA und dem Ausmaß der Psychose. In der Studie von Wode-Helgodt et al. (1977) an Patienten mit Schizophrenie, die mit Chlorpromazin behandelt wurden, bestand prätherapeutisch eine positive Korrelation zwischen dem Plasma-HVA und -5-HIAA. Während der Behandlung war das

HVA über 4 Wochen signifikant erhöht. Das HVA korrelierte mit der Medikamentendosis bei Männern aber nicht bei Frauen. Schizophrene Patienten, die auf eine Risperidon-Therapie ansprechen (50%ige PANSS-Verbesserung nach 4 Wochen) haben laut Yoshimura et al. (2005) vor Behandlungsbeginn einen signifikant höheren HVA-Plasmaspiegel als *Non-Responder*. Das Plasma-HVA korrelierte negativ mit der Verbesserung des PANSS. Diese Ergebnisse konnten durch Miura et al. (2012) bestätigt werden. Unter einer Haloperidol-Therapie (6 Wochen, Green et al. (1993b) stieg das Plasma-HVA in Woche 1 und sank dann wieder bis Woche 5 auf den Ausgangswert ab. Das Plasma-HVA korrelierte mit der Verbesserung der Positiv-Symptomatik. Dies zeigten auch Baeza et al. (2009). Ducan et al. (1993) untersuchten 19 Schizophrene über 6 Wochen unter Haloperidol. Responder zeigten einen Plasma-HVA Anstieg bereits nach 24 h nach erster Haloperidol-Einnahme, der Prädiktor für die Therapieresponse war. Der Abfall des Plasma-HVA nach 6 Wochen unter prätherapeutischem Niveau war mit Non-Response assoziiert. Koreen et al. (1994) zeigten bei 41 Schizophrenen unter variable antipsychotischer Therapie einen signifikanten Anstieg des Plasma-HVA innerhalb der ersten Behandlungswoche bei *Respondern*.

Keine Korrelation zwischen HVA-Spiegeln und der therapeutischen *Response* fanden Newcomer et al. (1992), Miller (1993) (Haloperidol), Davis et al. (1985) (Haloperidol) und Harris et al. (1984) (unterschiedliche Antipsychotika). Auch Kirch (1988) konnten bei chronisch schizophrenen Patienten keine signifikante Korrelation zwischen dem HVA oder dem MHPG und der Psychopathologie detektieren. Unter Clozapin-Therapie zeigten chronisch erkrankte und therapieresistenten Schizophrene keine signifikante Veränderung des HVA und keine Korrelation zwischen HVA und BPRS (Yamada et al. 1996). Faustman et al. (1991) fanden keine Korrelation zwischen dem Liquor-HVA bzw. Liquor-5-HIAA und dem Ausmaß der Impulsivität.

1.5.2.2 5-Hydroxyindolylessigsäure (5-HIAA)

Scheepers et al. (2001) untersuchten das Liquor-5-HIAA bei 23 Patienten unter Olanzapin-Behandlung mit 10 mg Olanzapin über 6 Wochen und stellten dabei eine Erniedrigung des HVA-/5-HIAA-Quotienten fest. Korrelationen zur klinischen *Response* fehlten. Bei 22 aggressiven, forensischen Patienten stellte

sich das Liquor-5-HIAA als negativer und das Liquor-HVA als positiver Prädiktor der Psychopathologie (interpersonale and behaviorale Aspekte mittels Checklist Revised (PCL-R)) heraus (Soderstrom et al. 2001). Die Autoren diskutierten einen potentiellen Zusammenhang zwischen destruktivem/aggressivem Verhalten und einem erniedrigten Serotonin- bzw. erhöhten Dopamin-Umsatz.

Anand et al. (2002) fanden bei unbehandelten Schizophrenen mit einer Erkrankungsdauer < 2 Jahre eine positive Korrelation zwischen der Negativ-Symptomatik und dem Liquor-5-HIAA. Patienten mit akuter Psychose vom schizophrenen Typ und gesunde Probanden zeigten in der Untersuchung von Nybäck et al. (1983) keine Unterschiede im Liquor-Monoamin-Metabolit-Spiegel. Schizophrene hatten aber signifikant weitere Seitenventrikel und IV Ventrikel. Zwischen der Ventrikelweite und Liquor-HVA bzw. Liquor-5-HIAA bestand eine negative Korrelation.

1.5.2.3 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG)

In der Studie von Green et al. (1993a) sank das Plasma-MHPG (wie auch das Plasma-HVA) in den ersten Wochen der Clozapin-Behandlung bei *Respondern*, aber nicht bei *Non-Respondern*. Dagegen stieg das Plasma-MHPG (wie auch das Plasma-HVA) bei Bowers et al. (1984) unter Haloperidol-Behandlung bei *Respondern* an. Der Unterschied zwischen *Responder* und *Non-Responder* war jedoch nicht signifikant. Es bestand eine signifikante Korrelation des Plasma-MHPG zum Plasma-HVA und Prolaktin.

In einer anderen Studie (Nagaoka et al. 1997) mit 32 schizophrenen Probanden mit erstmaliger psychotischer Episode führte eine neuroleptische Behandlung über 8 Wochen zu einem signifikant niedrigeren Plasma-HVA und -MHPG bei *Respondern* im Vergleich zu *Non-Respondern*. Die HVA- und MHPG-Reduktion korrelierte signifikant mit der Verbesserung im BPRS.

In der Langzeitstudie (1 Jahr) von van Kammen et al. (1996) deuteten erhöhte Liquor-HVA/MHPG-Spiegel und niedrige Liquor-MHPG-Spiegel unter Haloperidol einen frühen Rückfall nach Absetzen des Medikamentes an. Eine erhöhte noradrenerge Aktivität im Liquor (erhöhtes Liquor-MHPG) während einer Haloperidol-Therapie erkannten van Kammen et al. (1994) als prädiktiven Faktor für einen Rückfall innerhalb von 6 Wochen nach Beendigung einer Haloperidol-

Therapie. Das Liquor-HVA und Liquor-5-HIAA zeigte dagegen keine signifikanten Unterschiede (van Kammen et al. 1989).

Laut Joseph et al. (1979) war das MHPG im Urin vor und während der Flupentixol-Behandlung nicht mit der Erkrankungsintensität assoziiert. Bei männlichen und nicht bei weiblichen Probanden war die Erhöhung der MHPG-Exkretion mit einem besseren *Outcome* ein Jahr nach Studienbeginn verbunden. Glazer et al. (1987) verabreichten 18 schizophrenen Probanden und 16 gesunden Probanden Yohimbin (alpha-2-Rezeptor-Antagonist). Acht der schizophrenen Probanden litten zusätzlich an tardiver Dyskinesie. Die schizophrenen Probanden (aber nicht die Subgruppe mit tardiver Dyskinesie) zeigten einen erhöhten Plasma-MHPG im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dennoch schlussfolgerten die Autoren, dass eine noradrenerge Dysregulation keine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielt. Die Reduktion des Plasma-MHPG-Spiegels bei *Respondern* korrelierte bei Mazure et al. (1991) signifikant mit der Verbesserung der Psychopathologie. In der Studie von Nikisch et al. (2010b) bestand eine negative Korrelation zwischen den PANSS-positiv-Symptomen und dem Delta-HVA und eine positive Korrelation zwischen den PANSS-negativ-Symptomen und dem Delta-5-HIAA und Delta-MHPG im Liquor feststellte. In der Analyse von Nagamoto et al. (1999) korrelierte ein verringerter Plasma-MHPG-Spiegel unter Clozapin mit einer Verbesserung des Positiv-Scores des BPRS. Bei einer Behandlung mit Debrisoquin (MAO-Hemmer, Maas et al. 1993) sank das MHPG im Plasma, Urin und Liquor. Das Plasma-MHPG korrelierte mit dem Positiv- und Negativ-Score, Plasma-HVA mit dem Positiv-Score. Taube et al. (1978) fanden keinen Unterschied im Urin-MHPG-Spiegel zwischen schizophrenen Patientinnen und der Kontrollgruppe. Das MHPG korrelierte mit dem Grad der Agitation.

Dagegen war das Plasma-MHPG in der Studie von Kaneko et al. (1992) bei Patienten mit akuter Schizophrenie vor der antipsychotischen Behandlung, im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem MHPG und der Positiv-Symptomatik. Nach der Behandlung sank das Plasma-MHPG; parallel dazu verbesserte sich die Positiv-Symptomatik.

Auch in der Frühphase einer Schizophrenie war das Plasma-MHPG erniedrigt (Goto et al. 2011) und korreliert mit der Negativ-Symptomatik und kognitiven Beeinträchtigung (Goto et al. 2009). In der Studie von Eben et al. (1978) kam es nach 15 Tagen Behandlung (Haloperidol/Clozapin) zu einer signifikanten Erhö-

hung des Liquor-MHPG Spiegels in der Haloperidol-Gruppe und zu einer signifikanten aber reversiblen Reduktion in der Clozapin-Gruppe. Das Liquor-MHPG zeigte keine Korrelation zum Noradrenalin-Umsatz und zur antipsychotischen Aktivität.

Yoshimura et al. (2005) fanden keinen signifikanten Unterschied für das Plasma-MHPG zwischen *Respondern* und *Non-Respondern* einer Risperidon-Therapie.

1.5.2.4 HVA/5-HIAA

Lieberman et al. (1994) identifizierte einen niedrigen Liquor-HVA/5-HIAA-Quotienten als eine Prädiktorvariable für das therapeutische *Outcome* unter Olanzapin. Pickar (1992) wies identische Ergebnisse unter Clozapin auf. Auch Scheepers et al. (2001) stellten unter Olanzapin-Therapie eine Erniedrigung des HVA-Spiegels und des HVA/-5-HIAA-Quotienten fest. Es ergaben sich keine Korrelationen zur klinischen *Response*. Soderstrom et al. (2003) fanden eine starke Assoziation zwischen dem Liquor-HVA/5-HIAA-Quotienten und der Psychopathologie bei gewaltbereiten Probanden. Retrospektiv konnte eine starke Assoziation zwischen dem HVA/5-HIAA-Quotienten und der Ausprägung der Psychopathologie auch an Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADHS) gezeigt werden. Die Autoren postulierten, dass gewalttätige/aggressive Verhaltensweisen mit Aktivitätsänderungen im dopaminergen System aufgrund einer Dysregulation des serotonergen Systems assoziiert sind. In ihrer Untersuchung zu Monoamin-Metaboliten identifizierten Oades et al. (2005) Prädiktoren für neuropsychologische Faktoren, die die rechts- und linkshemisphärische, frontale, parietale und Temporallappen-Funktion reflektierten. Ein niedriger Dopamin-Umsatz war mit einer schlechten Erinnerung (nicht-paranoide Patienten), der HVA/5-HIAA-Quotient mit der visuellen Gedächtnisleistung (schwer symptomatischen Patienten) und der HVA/MHPG-Quotient mit der non-verbale Erinnerung assoziiert. Serotonin-Metabolite zeigten keinen prädiktiven Wert. Wieselgren & Lindström (1998) untersuchten Liquor-HVA und -5-HIAA unter antipsychotischer Therapie hinsichtlich ihres prädiktiven Werts für das *Outcome*. Schizophrene zeigten signifikant niedrigere HVA-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch keinen Unterschied bzgl. 5-HIAA. Weder HVA noch 5-HIAA korrelierten mit dem Gesamt-*Outcome* nach 1 und 5 Jahren. Schizophrene mit ei-

nem schlechten *Outcome* nach 5 Jahren hatten signifikant niedrigere HVA/5-HIAA-Quotienten. Die Autoren postulierten, dass die Veränderung des Liquor-HVA und -5-HIAA im Liquor unter Neuroleptika einen prädiktiven Wert bzgl. der Prognose der Schizophrenie haben könnte. Lindström (1996) untersuchte in einer Langzeitstudie schizophrene Probanden unter antipsychotischer Therapie. Patienten mit schlechtem *Outcome* hatten signifikant abweichende HVA/5-HIAA-Liquorspiegel im Liquor im Vergleich zu Patienten mit gutem *Outcome* und zur Kontrollgruppe. Szymanski et al. (1993) fand bei therapierefraktären schizophrenen Patienten unter Clozapin-Therapie nur geringfügige Änderungen im Liquor-HVA- und -5-HIAA-Spiegel. Der HVA/5-HIAA-Quotient vor Behandlung und ein niedrige Plasma-HVA sagten die *Response* voraus. Der HVA/5-HIAA-Quotient korreliert positiv mit der Negativ-Symptomatik korreliert (Davila et al. 2007). Wode-Helgodt et al. (1977) fanden bedingt durch die Veränderungen der einzelnen Parameter (HVA-Anstieg, MHPG- und 5-HIAA-Abfall) einen Anstieg der HVA/MHPG- und HVA/5-HIAA-Quotienten während einer Chlorpromazin-Therapie. Die einzelnen Konzentrationen und die Quotienten korrelierten mit der Medikamentendosis bei Männern, aber nicht bei Frauen. In der Studie von Kahn et al. (1993) war die Haloperidol-Behandlung von schizophrenen männlichen Patienten von einem signifikanten HVA-Anstieg begleitet. Die HVA/5-HIAA-Veränderung korreliert signifikant mit der Reduktion der Symptomatik. Der HVA/5-HIAA-Quotient korreliert weiterhin bei Schizophrenen weiterhin mit der Weite der Seitenventrikel (Lewine et al. 1991). Dagegen konnte kein signifikanter Zusammenhang des Quotienten oder der beiden Einzelparameter zur Rate an Suizidversuch oder erfolgreichen Suiziden festgestellt werden (Carlborg et al. 2009).

1.5.2.5 HVA/MHPG

Ottong & Garver (1997) fanden bei psychotischen Patienten mit einem hohen Plasma-HVA/MHPG-Quotienten ein signifikant niedriges Erkrankungsalter und eine bessere subakute *Response* auf die neuroleptische Therapie. Der Vergleich der Plasma-HVA ließ vermuten, dass bei Patienten mit hohen Plasma-HVA/MHPG-Quotienten eine Dysregulation der Rückkopplung im zentralen Dopamin-Umsatz bestand. In der Studie von van Kammen et al. (1996) wiesen erhöhte Liquor-HVA/MHPG-Spiegel und niedrige -MHPG-Spiegel im Liquor wäh-

rend einer Haloperidol-Exposition von psychotischen Patienten auf einen frühen Rückfall nach Absetzen der Medikation hin. Ein Vergleich von jugendlichen und erwachsenen Schizophrenen (Jacobsen et al. 1997) ergab keine signifikanten Unterschied bei den Liquor-HVA/5-HIAA- und -HVA/MHPG-Quotienten unter Clozapin und Haloperidol (6 Wochen). In einer Studie von Hsiao et al. (1993a) korrelierten bei Schizophrenen ohne antipsychotische Therapie die Liquor-Monoamin-Metabolite signifikant weniger gut als in der Kontrollgruppe. Unter antipsychotischer Therapie kam es zu einer signifikanten Erhöhung der HVA/5-HIAA- und HVA/MHPG-Quotienten sowie zu einer stärkeren Korrelation zwischen den Monoamin-Metaboliten. Die Monoamin-Metabolit-Quotienten und ihre Korrelationen konnten das Therapie-*Outcome* nicht vorhersagen. Es bestand eine negative Korrelation zwischen den HVA/5-HIAA- und HVA/MHPG-Quotienten und dem BPRS am Ende der Behandlung. Laut Hsiao et al. (1993 b) kann der Grad der Monoamin-Metabolit-Korrelation im Liquor ein Maß für die Interaktion der Monoamin-Transmitter sein. Demnach sind die HVA/5-HIAA- und HVA/MHPG-Quotienten Indizes für die Interaktion von Dopamin mit Serotonin und Noradrenalin mit Dopamin.

1.5.2.6 5-HIAA/MHPG

Für den prädiktiven Wert des 5-HIAA/MHPG-Quotienten für die Entwicklung der Psychopathologie bei der Behandlung mit Antipsychotika liegen keine Studien vor.

1.5.2.7 Differenzen der Monoamin-Metabolite HVA, 5-HIAA und MHPG

Nikisch et al. (2010 a) stellte unter Quetiapin-Therapie eine negative Korrelation zwischen PANSS-positiv-Symptomen zu Delta-HVA und eine Positiv-Korrelation zwischen PANSS-negativ-Symptomen und Delta-5-HIAA und Delta-MHPG im Liquor fest.

1.5.3 Zusammenfassung

Insgesamt fanden sich somit mehr als 21 klinische und biologische Prädiktorvariablen, die eine Vorhersage der Entwicklung der Psychopathologie bei der Behandlung mit Antipsychotika erlauben (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Prädiktorvariablen für die Vorhersage der Entwicklung der Psychopathologie bei der Behandlung mit Antipsychotika

Klinische Prädiktorvariablen		
Pharmakologische Prädiktoren	Medikamenten-Dosis	(Perry et al. 1997)
	Plasmakonzentration der Medikamente	(Perry et al. 1997)
Psychometrische Prädiktoren	frühe <i>Response</i> auf die antipsychotische Therapie	(Stern et al. 1993, Stauffer et al. 2011, Leucht et al. 2008, May et al. 1980, Semiz 2007, O’Gorman et al. 2011)
	subjektives Wohlbefinden	(Schennach-Wolff et al. 2010, Naber 2013b)
	die Positivsymptomatik	(Lin et al. 2007)
	die Negativsymptomatik	(Tollefsons et al. 1999)
	Depression	(Tollefsons et al. 1999)
	Clinical global Impression Skala	(Masand et al. 2011)
	Quality of Life Score	(Naber et al. 2013b)
Anamnestische Prädiktoren	DUP	(Lieberman et al. 2003, Philip et al. 2003, Zhang et al. 2014)
	Krankheitsintensität	(Crespo-Facorro et al. 2007 & 2013, Zhang 2014)
	Erkrankungsdauer	(Malla et al. 2006)
Soziodemographische Prädiktoren	Geschlecht (weiblich)	(Usall et al. 2007, Rabinowitz et al. 2014)

Soziodemographische Prädiktoren	Lebensalter	(Albert et al. 2011)
	Geschlecht	(Usall et al. 2007)
Medikamenten-nebenwirkungen	extrapyramidale Symptomatik	(Lieberman et al. 1994)
Biologische Prädiktorvariablen		
Monoamin-Metabolite	HVA im Plasma	Sumiyoshi et al. 1997a, Green et al. 1993a)
	MHPG im Liquor	(van Kammen et al. 1989, van Kammen et al. 1994, van Kammen et al. 1996)
	MHPG im Urin	(Joseph et al. 1979)
	5-HIAA im Liquor	(Soderstrom et al. 2001)
	HVA/HIAA im Liquor	(Lieberman et al. 1994, Wieselgren & Lindström 1998, Lindström et al. 1996)
	HVA/MHPG im Plasma	(Ottong & Garver 1997)
	HVA/MHPG im Liquor	(van Kammen et al. 1996)

Weiter finden sich vereinzelt Studien, die eine familiäre Vorbelastung (Crespo-Facorro et al. 2013), die kognitive Dysfunktion bei Erkrankungsbeginn (Levine et al. 2010), Cannabis-Konsum (Pelayo-Terán et al. 2014) sowie Hospitalisation (Crespo-Facorro et al. 2007) mit einer schlechteren *Response* in Zusammenhang bringen. Die prämorbidie Anpassungsfähigkeit gilt als positiver Faktor (Malla et al. 2006). In den letzten Jahren rückt die Bedeutung genetischer Variablen in Zusammenhang mit der klinischen Verbesserung der Psychopathologie in den Vordergrund. Der CYP-1A2-Polymorphismus (Leika et al. 2010), Interleukin-10-Polymorphismus (Rajasekaran 2016), ein *Brain-derived-neurotrophic-factor-Polymorphismus* (Zhai et al. 2013), die veränderte Expression des Glutamat-Rezeptor Gens (GRM 3; Bishop et al. 2015) sowie der Polymorphismus der Serotonin- und Dopamintransmission (Sujitha et al. 2014, Kwon et al. 2008, Zahari et al. 2011) sind Gegenstand von Untersuchungen. Lembregts & Anseau (1993) fand eine Korrelation der Ausprägung der Psychopathologie Schizophrener mit bestimmten HLA-Subtypen (A1, A2, A9, A10, A28, B27, BW16) und in einigen Familien mit Chromosom 5. Ebenso rücken epigenetische Faktoren (Melka et al. 2013, Melka et al. 2014, Tang et al. 2014, Xu et al. 2013) in

den Fokus der Forschung. Bislang fehlen aber Daten, die einen prädiktiven Wert dieser Faktoren in der antipsychotischen Behandlung belegen. Solche Faktoren werden bei der antipsychotischen Behandlung zukünftig berücksichtigt werden müssen.

1.6 Epidemiologie der Schizophrenie

Die Lebenszeitprävalenz schizophrener Erkrankungen liegt weltweit und kulturunabhängig bei 0,5–1,5%. Die Monatsprävalenz beträgt 0,4% (0,14–0,64%). Lediglich 0,2% der schizophren erkrankten Personen befinden sich in Behandlung (Regier 1993). Männer sind im Vergleich zu Frauen häufiger betroffen (Faktor 1,2–1,4). Die Erstmanifestation schizophrener Erkrankungen erfolgt in der Regel zwischen dem 15. und dem 25. Lebensjahr, 65% der Patienten erkranken vor dem 30. Lebensjahr, wobei Frauen durchschnittlich 3–5 Jahre später als Männer erkranken. 50–80% der stationär behandelten Patienten leiden zusätzlich an somatischen oder anderen psychiatrischen Erkrankungen, die die Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung verdoppelt (Gaebel et al. 2006). Die Schizophrenie ist mit einer durchschnittlichen stationären Behandlungsdauer von 34,9 d sowie mit direkten Behandlungskosten von 14000–18000 € und zusätzlichen indirekten Kosten (z.B. Erwerbsunfähigkeit, Frühberentung, vorzeitige Mortalität) eine der teuersten psychischen Erkrankungen in Deutschland. Die finanzielle Belastung ist vergleichbar mit der somatischer Volkserkrankungen wie Diabetes mellitus oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Gaebel 2006, Gaebel & Wölwer 2008).

1.7 Prognose der Schizophrenie

Wird die Erkrankung längere Zeit nicht behandelt (DUP) wirkt sich dies ungünstig auf die Prognose aus (Lieberman et al. 2003, Philip et al. 2003, Zhang et al. 2014). Trotz hochpotenter antipsychotischer medikamentöser Therapie leiden rund 80% der behandelten Patienten an einer Residualsymptomatik (Gaebel 2006), mit positiven (z.B. Halluzinationen, Gedankenzerfahrenheit, Manie) und negativen (z.B. Antriebsminderung, Zurückgezogenheit, depressive Symptomatik) Symptomen.

Bei einer antipsychotischen medikamentösen Einstellung sind Latenzzeiten (Tage bis Wochen) zu berücksichtigen, bis die Therapie wirksam wird (Gaebel 2006). Bei Nichtansprechen auf die Medikamente kommt es zu einem Wechsel des Medikamentenregimes nach 2–4 Wochen (Leucht et al. 2007, Lambert et al. 2003). Ernste Nebenwirkungen der antipsychotischen medikamentösen Therapie wie Neutropenie (Lau et al. 2015), Agranulozytose (Huber et al. 2014), Leberwerterhöhungen (Ozcanli et al. 2006) und das Metabolische Syndrom (Malhotra 2013) beeinflussen den Verlauf der Erkrankung und die Einstellung der medikamentösen Therapie.

Angesichts der gravierenden Nebenwirkungen ist die Wahl der antipsychotischen Therapie für den Patienten von erheblicher Bedeutung. Sie kann nur nach genauer Diagnose und Indikationsstellung und sollte die individuellen Patientencharakteristika berücksichtigen. In jedem Fall muss eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, um die Prognose zu verbessern. Für eine evidenzbasierte Therapiewahl sind Prädiktorvariablen in der Akutphase der Behandlung zur Abschätzung des Therapieerfolges notwendig.

1.8 Zielsetzung der Studie

Die Daten zu klinischen und biologischen Prädiktorvariablen sind derzeit heterogen (siehe Kapitel 1.5). Einige klinische Prädiktorvariablen, (z.B. frühe *Response*, DUP, Plasmaspiegel) sind bereits gut untersucht, andere (z.B. SAS, SWN-Score, CGI-Score, QoL-Score) werden noch kontrovers diskutiert. Unter den biologischen Prädiktoren scheinen Monoamin-Metabolite eine bedeutende Rolle zu spielen. Die unübersichtliche und wenig befriedigende Studienlage (kleine Kohorten, unterschiedlichen Untersuchungsmethoden/ psychomotorischen Testungen) schränkt die Anwendbarkeit dieser Prädiktoren erheblich ein. Insbesondere ist aktuell unklar, welche Untersuchungsmethode (Plasma, Liquor, Urin oder Plasma/Liquor-Index) geeignet ist, den zentralen Monoamin-Umsatz zu erfassen.

Ziel der Arbeit war die Identifikation von klinischen und biologischen Prädiktorvariablen in der Akutphase der antipsychotischen Behandlung zur Abschätzung des zu erwartenden Erfolges einer Therapie mit den hochpotenten Antipsycho-

tika Clozapin und Olanzapin. Durch die Erstellung einer Schätzgleichung sollte die Entscheidung über die Art und Dauer der antipsychotischen Therapie im klinischen Alltag erleichtert werden. Der Fokus lag dabei auf der Untersuchung der Monoamin-Metaboliten. Die Analyse der Korrelationen der klinischen und biologischen Variablen diente der Identifikation möglicher Zusammenhänge, die im Kontext der Daten der aktuellen Forschungslage interpretiert werden sollten. Daher ergaben sich folgende Fragestellungen für die vorliegende Studie:

Fragestellung zu den Korrelationen der klinischen und biologischen Variablen:

1) Bestehen in der analysierten Studienkohorte (Naber 1995) signifikante Korrelationen zwischen klinischen (medikamentöse, psychometrische, soziodemographische, anamnetische Variablen) und biologischen Variablen (Monoamin-Metabolite HVA; 5-HIAA und MHPG und deren Quotienten) zu verschiedenen Zeitpunkten des Behandlungsverlaufs? Lassen die Korrelationen der Variablen einen physiologischen Zusammenhang erkennen und sind sie sinnvoll zu interpretieren?

Fragestellung zu den klinischen Prädiktoren:

1) Ist eine Prädiktion der Verbesserung im PANSS-(total-, positiv-, negativ-) Score um 30% in der Studienkohorte (Naber 1995) zur Visite 13 nach 26 Wochen durch klinische Patientenmerkmale (medikamentöse, psychometrische, anamnestische), soziodemographische Variablen (Geschlecht, Alter) und Einflussvariablen (Komedikation, Alkohol und Nikotin), die in den ersten 6 Wochen der Behandlung erfasst wurden, möglich?

Fragestellung zu den biologischen Prädiktoren

1) Ist eine Prädiktion der Verbesserung im PANSS-(total-, positiv-, negativ-) Score um 30% in der Studienkohorte (Naber 1995) nach 26 Wochen durch die Bestimmung der Monoamin-Metaboliten HVA, 5-HIAA, MHPG und deren Quotienten und Differenzen in der Akutphase (Woche 1-6) der Behandlung möglich?

2)Ist eine Prädiktion anderer psychometrischer Verfahren (CGI-Score, SWN-Score, BPRS, SAS) durch die Bestimmung der Monoamin-Metabolite, deren Quotienten und Differenzen in der in der Akutphase (1-6 Woche) der Behandlung möglich?

Aufgrund unserer o.g. Fragestellung leiteten wir für die Untersuchung der Studie folgende Hypothesen zur Prüfung ab:

Hypothesen für die Olanzapin- und Clozapin-Therapie:

1)Klinische (medikamentöse, psychometrische, soziodemographische, anamnestiche) Patientenmerkmale sagen in der Akutphase (in den ersten 6 Wochen) der Behandlung die Verbesserung der Psychopathologie gemessen anhand des PANSS-(total-,positiv-,negativ-) Scores voraus.

2)Biologische Patientenmerkmale, Monoamin-Metabolit HVA, 5-HIAA, MHPG, Ihre Quotienten und Differenzen im Plasma, sagen in der Akutphase der Behandlung die Verbesserung der Psychopathologie gemessen anhand des PANSS-(total-,positiv-,negativ-) Scores voraus.

3)Monoamin-Metabolite und deren Quotienten/Differenzen sagen in der Akutphase der Behandlung die Verbesserung der Psychopathologie gemessen anhand anderer psychometrischer Verfahren (CGI-Score, SWN-Score, BPRS, SAS) voraus.

4)Klinische und biologische Prädiktoren in der Akutphase der Behandlung haben eine unterschiedliche Vorhersagekraft bzgl. der Verbesserung der Psychopathologie.

Die Schätzformeln sollten unter Einbeziehung aller signifikanten klinischen und biologischen Prädiktorvariablen gebildet werden. Als klinisches Instrument in der Akutphase (Woche 1-6) der Behandlung sollten sie geeignet sein, den Therapieerfolg getrennt nach Clozapin und Olanzapin nach 26 Wochen vorherzusagen.

2 Material und Methoden

2.1 Beschreibung der Studie und der Stichprobe

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine Subanalyse einer prospektiven, doppelblind durchgeführten, multizentrischen Vergleichsstudie für die flexibel dosierten atypischen Antipsychotika Clozapin (mittlere Dosis 209 mg/d) und Olanzapin (mittlere Dosis 16,2 mg/d) bei 114 schizophrenen Patienten über 26 Wochen (Naber 1995).

Die Einschlusskriterien waren:

- zwischen 18. und 65. Jahre
- Schizophrenie nach den Kriterien der DSM IV
- initiales Ergebnis im BPRS mindestens 24 Punkte
- bisherige antipsychotische Therapien erfolglos oder aufgrund von Nebenwirkung abgebrochen
- ausreichend differenzierte Intelligenz, Kommunikationsfähigkeit sowie Zuverlässigkeit für die Durchführung
- zuverlässige Kontrazeption bei Frauen

Ausgeschlossen wurden Probanden mit ernsten internistischen, immunologischen und neurologischen Erkrankungen, mit Parkinsonerkrankung, einer nicht adäquat behandelten Hypo- oder Hyperthyreose, Schwangere oder stillende Frauen, Probanden mit *Myasthenia gravis*, Engwinkelglaukom, unklaren epileptischen Anfällen in der Vorgeschichte, Leukopenie oder unklarer Leukopenie in der Vorgeschichte, Erhöhung der Leberwerte über das 2,5-Fache der Normwerte oder Hepatitis B, bekannten Allergien oder allergischer Reaktion auf Medikamente in der Vorgeschichte, Drogenmissbrauch oder Abhängigkeit in den letzten 3 Monaten, suizidale Probanden, bei Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage, bei Einnahme von anderen neurotrophen Medikamenten (ausgenommen der Medikation, die als Begleitmedikation in der Studie zugelassen waren), bei Behandlung mit Depot-Antipsychotika innerhalb der letzten 2 Wochen, bei Behandlung mit anderen oralen Antipsychotika innerhalb der letzten 2 Tage vor Studienbeginn, bei Behandlung mit Lithium, Antikonvulsiva, Antidepressiva, MAO-Hemmer, Reserpin, Guanethidin innerhalb

der letzten Woche vor Studienbeginn, bei Behandlung mit Fluoxetin innerhalb der letzten 4 Wochen, bei Behandlung mit Remoxiprid innerhalb der letzten 6 Wochen, bei Behandlung mit Clozapin innerhalb der letzten 3 Monate, bei vorheriger Behandlung mit Olanzapin, bei Leukopenie (unter 3,5 GI/L) oder Neutropenie (unter 1,5 GI/L). Weiterhin wurden Teilnehmer ausgeschlossen, die an 5 Tagen hintereinander oder an 30 kumulativen Tagen die Pharmakotherapie mit Olanzapin oder Clozapin unterbrochen hatten oder ein Medikament einnahmen, das im Studienprotokoll nicht erlaubt war (Naber 1995).

Die Studie wurde in 8 Zentren in Deutschland über einen Zeitraum von 2 Jahren (1996–1998) durchgeführt. Die Fragestellung lautete, ob eine Behandlung mit Olanzapin gegenüber einer Clozapin-Therapie hinsichtlich der Patientenzufriedenheit (subjektives Wohlbefinden) unterlegen ist. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten (PANSS, BPRS, CGI-Score, Alter, Geschlecht, SAS, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Gewicht, SWN-Score sowie Laborparameter inklusive Monoamin-Plasmaspiegel) bildeten die Grundlage der vorliegenden Untersuchung.

2.2 Überschneidungen mit anderen Publikationen

Der vorliegenden statistischen Analyse zugrunde liegenden Daten wurden teilweise in einem Zeitschriftenartikel (Naber et al. 2005) sowie in Form von zwei Posterbeiträgen zum Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde-(DGPPN)-Kongress (Cordes et al. 2008; Hellen et al. 2008 a & b) publiziert. Weiterhin wurde diese Datensammlung in der Dissertationsschrift von Ruttman (2016) im Rahmen einer Subanalyse von 97 der insgesamt 114 Patienten verwendet. Dabei wurden die Gewichtszunahme unter antipsychotischer Pharmakotherapie, das psychische Befinden und die vegetativen Parameter untersucht.

Die vorliegende Studie bearbeitet eine andere Fragestellung mit einem explorativen statistischen Ansatz (logistische Regression, Korrelationen einzelner klinischer und biologischer Variablen). Eingeschlossen wurden die Daten von 108 Probanden.

2.3 Psychometrische Erhebungsverfahren

Der **PANSS** ist eine klinische Skala zur Erfassung der Symptomausbildung bei Patienten mit schizophrener Erkrankung (Kay et al. 1987). In einem ca. 30-minütigen Interview werden 30 Symptome anhand einer siebenstufigen Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt) bewertet. Es werden Positiv- und Negativ-Symptome abgefragt, die die Befindlichkeit des Patienten in den letzten 7 Tagen berücksichtigen. Weitere 16 Symptome bilden die PANSS-general-Scale mit Erhebung der Allgemeinpsychopathologie. Die Berechnung der Erkrankungsintensität erfolgt durch Addition der Punktwerte. Je höher der Score ausfällt, desto schwerer ist die Erkrankungsintensität. In der Positiv- und Negativ-Score liegen die Ergebnisse zwischen 7 und 49 Punkten. Im PANSS-general-Score sind Werte zwischen 16 und 112 und der PANSS-total-Score zwischen 30 und 210 möglich.

Der **SWN-Score** ist ein Instrument zur Erfassung des subjektiven Wohlbefindens unter antipsychotischer Therapie (Naber 1995). Der Test besteht aus 20 Items, in denen die Dimensionen geistige Leistungsfähigkeit, Selbstkontrolle, seelisches Gleichgewicht, körperliche Leistungsfähigkeit und soziale Integration abgefragt werden.

Der **SAS** erfasst die extrapyramidalen Symptome unter antipsychotischer Therapie (Simpson 1970). In den 10 Items werden Gang, Armbewegung, Schulter-tremor, Ellbogenrigidität, Stammrigidität, Beinpendeln, Kopfhaltung, Glabella-Reflex, Tremor und Salivation beurteilt. Die Skala reicht von 0–40. Hohe Werte entsprechen einer stärker ausgeprägten extrapyramidalen Symptomatik.

Der **CGI-Score** (Guy, 1976) ist ein Instrument zur Abschätzung des klinischen Gesamteindrucks, zur Quantifizierung des klinischen Fortschrittes und zur Bewertung der Therapieresponse der Patienten. Der CGI-Score wird vom Fachpersonal ausgefüllt. Der Maßstab reicht von normal (0) bis extrem krank (7).

Der **BPRS** ist ein weit verbreitetes Instrument zur Erhebung der psychopathologischen Symptomatik. Die mehrdimensionale Skala eignet sich insbesondere

zur Erfassung von Syndromen aus dem schizophrenen Formenkreis (Overall & Gorham 1970). Der Score umfasst 18 Symptomkomplexe, wobei zwischen 1 = nicht vorhanden bis 7 = sehr stark vorhanden beurteilt werden.

2.4 Bestimmung der Monoamin-Metabolite

Venenpunktion und Lagerung der Blutproben

Blut wurde durch Venenpunktion in Serummonovetten (Sarstedt, Germany) abgenommen, die nach der Abnahme bis zur Zentrifugation (mindestens 30 min) auf Eis gelagert wurden. Die Monovetten wurden für 10 min bei 1800 g (Rotixa-RP, Hettich, Germany) zentrifugiert, anschließend aliquotiert und bei -75°C eingelagert.

Quantifizierung von Homovanillinsäure (Dopamin-Metabolit; HVA) und 5-Hydroxyindolylessigsäure (Serotonin-Metabolit; 5-HIAA)

Zur Quantifizierung von HVA und 5-HIAA wurde die Methode von Gupta & Whelton (1992) in modifizierter Form angewendet. Hierzu wurden 500 µl Serum, 500 µl Phosphorsäurereagenz (Ansatz: 5 mg Glutathion (GSH), 5 mg Ethylendiamintetraacetat (EDTA), 1,4 ml Orthophosphorsäure in 100 ml Aqua bidest.) und 10 µl 3,4-Dihydroxymizsäure (Kaffeensäure) als interner Standard (Konzentration: 25 ng/ml) miteinander vermischt. Zur Erstellung der Standardkurven als Darstellung der Beziehung zwischen der Substanzmenge und dem elektrochemischen Reduktionssignal wurde Blutproben eine definierte Konzentration an HVA- und 5-HIAA jeweils (2,5, 5, 10 und 20 ng/ml) zugesetzt. Diese Proben wurden zusammen mit den „unbekannten“ Probandenproben aufgearbeitet.

Solid-Phase-Extraktion (SPE) der Blutproben

Zur Eliminierung von Stoffen, die bei der Analyse zur Beeinträchtigung der Substanzdetektion führen könnten, und zur Anreicherung der Metabolite wurden die Blutproben durch Solid-Phase-Extraction (SPE unter Verwendung von SPE-Säulen (Typ: ISOLUTE C18, International Sorbent Technology, Mid Glamorgan, England) aufgereinigt. Bis maximal zehn SPE-Säulen wurden in eine Vakuumstation (Bekulut, Germany) eingesetzt. Das C18-Säulenmaterial wurde 2 x mit jeweils 1 ml Methanol und 1 ml Phosphorsäurereagenz ohne Vakuum gewa-

schen. Anschließend wurden die Proben auf die SPE-Säule aufgegeben. Nachdem die Proben vollständig in die SPE-Säulen eingelaufen waren, wurden die Säulen unter hohem Druck mit 500 µl Aqua bidest. und 500 µl n-Pentan gewaschen. Um die adsorbierten Stoffe in Lösung zu bringen, wurde jede SPE-Säule mit 600 µl essigsauerm Methanol eluiert. Zur Entfernung des Methanols wurden die Lösungen unter Stickstoff bei 30°C eingedampft. Für die Analyse wurden die Rückstände in 200 µl 0,1 M HCl gelöst und nochmals bei 13000 g (Modell: Mikroliter, Hettich, Germany) zentrifugiert. Zur Quantifizierung der Metabolite wurden vom jetzt klaren Überstand jeweils 20 µl zur Analyse eingesetzt.

High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)

Die Analyse der Proben erfolgte mit einer HPLC-Anlage der Firma Dionex (Germany), die aus der Pumpeneinheit (Pump-P580) und dem Probengeber (Autosampler, GINA-50) bestand. Zur Darstellung der geringen Substanzmengen wurde eine Quantifizierung mit elektrochemischer Detektion mit dem DECADE der Firma ANTEC (Niederlande) durchgeführt. Die in diesem Gerät verbaut empfindliche Messzelle arbeitet mit einer sogenannten „Glassy-Carbon-Detektorfläche“ auf die im JET-Stream-Verfahren die Probe aufgegeben wird. Die Reduktion der Proben erfolgte dann bei einem Vorpotential von 800 mV und einer Temperatur von 36°C.

Detektion von HVA und 5-HIAA

Als mobile Phase wurde ein Acetat-Zitronensäurepuffer verwendet (Ansatz: 6,8 g Na-Acetat trihydrat (0,05 M), 9,45 g Zitronensäuremonohydrat (0,05 M) und 4,65 g EDTA (0,125 M) in 1000 ml Aqua bidest. Zur Entfernung nicht gelöster Pufferstoffe wurde die Lösung über Cellulose-Acetatfilter filtriert. Dem wässrigen Anteil der mobilen Phase wurden 18,5% Methanol und 2,5% Acetonitril zugesetzt. Anschließend wurde der pH-Wert mit Zitronensäure auf 3,7 eingestellt. Die Analyse wurde bei einem Fluss von 1 ml/min durchgeführt. Die analytische Säule (Dimension: 250 x 4,6 mm) war mit Inertsil (ODS2, 5 µm) gepackt. Die Wiederfindungsrate für HVA lag bei 76,6% und für 5-HIAA bei 80%; die Nachweisgrenze betragen für beide Substanzen 2,5 ng/ml. Der Intraassay-Variationskoeffizient wurde für HVA mit 7,1% und für 5-HIAA mit 6,0% bestimmt. Die Interassay-Variationskoeffizienten lagen bei 19,8% bzw. 7,31%.

Detektion von 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG; Noradrenalin-Metabolit)

Für die Quantifizierung des MHPG wurde die Methode von Minegishi & Ishizaki (1984) in modifizierter Form angewendet: 1 ml Serum wurde mit 200 µl 2 M Tris-HCl-Puffer (pH 7), 100 µl Vanillinalkohol (5 ng/ml) als interner Standard und 100 µl Aqua bidest. vermischt. Die Erstellung der Standardkurven erfolgte mit MHPG-Standardkonzentrationen von 1, 2, 4 und 8 ng/ml Blut. Zur Anreicherung des MHPG aus Serumproben wurden wieder die ISOLUTE C18 SPE-Säulen (*International Sorbent Technology, Mid Glamorgan, Great Britain*) verwendet. Zur Aktivierung des Säulenmaterials wurde mit 1 ml Methanol und 2 ml 0,4 M Tris-HCl-Puffer (pH 7) gewaschen. Nach der Probenadsorption erfolgte die Extraktion mit 300 µl Essigester. Das Eluat wurde unter Stickstoff eingeeengt und der Rückstand in 200 µl Aqua bidest. gelöst. Jeweils 20 µl wurden zur Analyse eingesetzt.

Als mobile Phase wurden 6,8 g Na-Acetat trihydrat (0,05 M), 9,45 g Zitronensäuremonohydrat (0,05 M) und 4,65 g EDTA (0,125 M) in 1000 ml Aqua bidest. gelöst. Dieser Lösung wurde 6% Acetonitril zugesetzt. Die Analyse wurde bei einem Fluss von 1 ml/min gemessen. Die analytische Säule (Dimension: 250 x 4,6 mm) war mit Inertsil (ODS2, 5 µm) gepackt. Die Wiederfindungsrate für MHPG lag bei 74,8%, die Nachweisgrenze bei 1,0 ng/ml. Die Intraassay- und Interassay-Variationskoeffizienten wurden mit 6,94% und 18,1% bestimmt (Naber 1995).

2.5 Studiendesign

Die doppelt-verblindete Studie bestand aus einem 2-wöchigen Screening- und Auswaschstadium (V1–V2), einer 6-wöchigen Akutphase (V2–V8) und einer 20-wöchigen Extensionsphase (V8–V13, s. Abbildung 2). Die Patienten wurden gleichmäßig auf die beiden Medikamentengruppen aufgeteilt. Nach dem Ausschleichen aus einer bereits bestehenden medikamentösen Therapie erfolgte eine Verabreichung von Olanzapin 15–20 mg/d oder Clozapin 25–200 mg/d in aufsteigender Dosis. Die Behandlung konnte anschließend ambulant oder stationär fortgesetzt werden. Die Dosierung konnte bei den Visiten zwischen 5–25 mg/d Olanzapin oder 100–400 mg/d Clozapin verändert werden. Nach einem vorher festgelegten Protokoll (siehe Abbildung 2) wurden die psychometrische

Testungen, Laborkontrollen und die Erhebung der Vitalparameter durchgeführt. Während der PANSS und CGI-Score zu jeder Visite erhoben wurden (V1–V13), wurde der SWN-Score bis Woche 14 zu jeder zweiten Visite (V2–V10) und schließlich am Ende der Studie in Woche 26 (V13) bestimmt. Laborkontrollen und die Erhebung der Vitalparameter erfolgten ebenfalls zu jeder Visite (V1–V13). Patienten, die die Pharmakotherapie an fünf aufeinanderfolgenden oder 30 kumulativen Tagen unterbrachen oder nicht erlaubte Medikamente einnahmen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Lorazepam bis 8 mg/d, Temazepam bis 30 mg/d, Diazepam bis 60 mg/d, Oxazepam bis 100 mg/d, Chloralhydrat bis 1500 mg/d und Biperiden bis 6 mg/d (zur Behandlung extrapyramidaler Symptomatik) waren als Begleitmedikation zugelassen. In Einzelfällen waren auch Sympathomimetika (Berotec), Antihypertensiva (Isosorbid, Dinitrat, Decodin, Propanolol, Nifedepin), Analgetika und Antibiotika erlaubt (Naber et al. 1995).

Studiendesign

Phase	Screening		Akutphase						Extensionsphase				
Visiten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Behandlungs- woche	-	0	1	2	3	4	5	6	10	14	18	22	26
Statistische Analyse			Prädiktoren						Outcome				

Abb. 2: Übersicht über das Studiendesign

2.6 Statistische Analyse

Eine Poweranalyse (zur Fallzahlberechnung) mit HVA für die Berechnung der Korrelation sowie für die Regression ging der statistischen Analyse voraus. Alle Daten wurden nach einem *intention-to-treat*-Ansatz entsprechend ausgewertet und fehlende Daten bei Ausscheidern unter Verwendung der LOCF-Methode (*last observation carried forward*) untersucht. Die Differenz der Variablen zwischen V2, V3, V4 und V6 und V8 im Vergleich zu V13 wurde auf Gruppenunterschiede (*t*-Test für unabhängige Stichproben) überprüft. Soziodemographische Daten wurden aus V1 übernommen.

Zum Interventionsbeginn erfolgte eine ausführliche Stichprobenanalyse (Clozapin vs. Olanzapin mit Vergleich der Mittelwerte (t -Test für unabhängige Stichproben) von Alter, Erkrankungsdauer und Gewicht. Weiter wurden die Geschlechtsverteilung und die Anzahl der Raucher und Alkoholtrinker, die *Drop-Out-Rate* sowie die Erkrankungsintensität gemessen mit dem PANSS-total-Score analysiert (Chi-Quadrat-Test).

Dann erfolgte ein Teilstichprobenvergleich der Ausgangswerte bei Interventionsbeginn (mittels t -Test für zwei unabhängige Stichproben) hinsichtlich Alter, Erkrankungsdauer, Gewicht, Metabolite im Plasma bei Studienbeginn, Dosis (erst ab V3), Medikamentenspiegel (erst ab V4), PANSS (-total, -positiv, -negativ, -generell), SWN-Score, CGI-Score, SAS und BPRS.

Der Verlauf der Psychopathologie, der Dosis, der Monoamin-Metabolite, der psychometrischen Testungen (PANSS-total-, PANSS-positiv-, PANSS-negativ-, CGI-, SWN-, SAS-Score) wurde über 26 Wochen dargestellt. Die Differenzen des PANSS von V2–V8 (t -Test für unabhängige Stichproben) wurden untersucht, um die Verbesserung der Psychopathologie in der Akutphase der antipsychotischen Behandlung darzustellen.

Es folgte die Berechnung einer Pearson-Produkt-Moment-Korrelation zwischen den klinischen oder biologischen Variablen sowie untereinander zur orientierenden Darstellung von Zusammenhängen zwischen den Variablen und zur Vorbereitung der Regressionsanalyse. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = .05$ festgelegt und somit alle Ergebnisse mit einem p -Wert von $p < .05$ als statistisch signifikant erachtet.

Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurden schrittweise, rückwärts gerichtete Regressionsanalysen durchgeführt. Ziel war es, auf Basis der empirischen Daten die wichtigsten Prädiktoren zu identifizieren und die Auswahl der Prädiktoren auf die einflussreichsten zu beschränken. Dabei erfolgte, im Gegensatz zu einer vorwärts gerichteten Regressionsanalyse, die Auswahl der Prädiktoren auf Basis der beta-Koeffizienten und nicht auf Basis der paarweisen Korrelationen. Alle Analysen wurden getrennt nach Medikamentengruppe durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < .05$ festgelegt. Es erfolgte eine logistische Regression zur Vorhersage der PANSS (total) Verbesserung um 30% in V13 durch soziodemographische/anamnestische Angaben zu V1 (mit Alter, Erkrankungsdauer, Nikotin, Alkohol, Kaffee, Krankheitsintensität) durch Metabolite (zu V2, zu V3 und zu V6 mit Metabolite). Es erfolgten logistische

Regressionen zur Vorhersage einer Verbesserung des PANSS-positiv und PANSS-negativ um 30% (V13) durch Monoamin-Metabolite (HVA/5-HIAA, HVA/MHPG, 5-HIAA/MHPG; V2, V3, V6). Eine logistische Regression erfolgte zur Vorhersage der PANSS-total Verbesserung um 30% (V13) durch psychometrische Maße (SWN-Score, CGI-Score, SAS, BPRS, Dosis, Plasmaspiegel; Gewicht (V2); sowie Frühe *Response* zu den Visiten V3, V4, V6, V8). Lineare Regressionen erfolgten zur Vorhersage der psychometrischen Scores (SWN-, CGI-, SAS-, BPRS-Score; zu der Visite V13) durch Metabolite (V2, V3, V6). Die Schätzgleichungen wurden mit Hilfe einer Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der zuvor als signifikant nachgewiesenen Einflussfaktoren für die Visiten V3 (Woche 1) und V6 (Woche 4) getrennt für Olanzapin und Clozapin ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem IBM SPSS Statistics 22 für Macintosh.

2.7 Fehlende Daten

Die Dauer bis zur ersten antipsychotischen Behandlung (DUP) konnte aufgrund fehlender anamnestischer Daten nicht in die Analyse einbezogen werden. Ebenso war es aufgrund fehlender Dokumentation und mangelnder Zuordnung zu den Visiten nicht möglich, einzelne Laborparameter auszuwerten. Die Daten des QoL-Scores waren nicht vorhanden. Daten zu Temperatur und Blutdruck wurden nicht berücksichtigt.

2.8 Ethikvotum

Die vorliegende Untersuchung basiert auf den Daten psychisch erkrankter Patienten, die in vollem Umfang einwilligungs- und aufklärungsfähig waren. Alle Teilnehmer konnten die Teilnahme an der Studie ablehnen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität am 11.03.1996 im Umlaufverfahren mit der Nr. 907 geprüft und beurteilt. Von Seiten der Ethikkommission bestanden keine grundsätzlichen ethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

3 Ergebnisse der Studie

3.1 Poweranalyse zur Fallzahlberechnung mit HVA

Legt man zwischen den Metaboliten und PANSS in V13 eine Korrelation mit $r=0,30$ zugrunde, so ergibt sich bei einem Alpha-Fehlerniveau von 5% und einem Beta-Fehlerniveau von 20% eine benötigte Stichprobe von $N=84$ Personen. Die erzielte *Power* läge in diesem Fall bei 80,0%, d.h. mit einer Wahrscheinlichkeit von 80,0% wäre die angenommene Korrelation mit der angegebenen Stichprobengröße signifikant nachweisbar.

Führt man eine logistische Regression zur Vorhersage der PANSS-total-Verbesserung in V13 anhand der Monoamin-Metaboliten durch und erwartet dabei ein *Odds Ratio* von $OR=3$ für mindestens einen Prädiktor ($OR=3$ entspricht in etwa der gleichen Effektgröße wie $r=0,30$), so ergibt sich bei einem Alpha-Fehlerniveau von 5% und einem Beta-Fehlerniveau von 20% eine benötigte Stichprobe von $N=42$ Personen. Die erzielte *Power* läge in diesem Fall bei 80,7%, d.h. mit einer Wahrscheinlichkeit von 80,7% wäre der angenommene Effekt mit der angegebenen Stichprobengröße signifikant nachweisbar.

3.2 Beschreibung der Interventionsgruppe zu Studienbeginn (V2)

Insgesamt nahmen 115 Probanden an der Studie teil. Die Daten von 108 Probanden lagen vollständig vor und wurden für die statistische Auswertung berücksichtigt.

3.2.1 Soziodemographische Daten

Unter den 108 Probanden waren 43 Frauen (39,8%) und 65 Männer (60,2%). 52 Probanden (22 Frauen (42,3%), 30 Männer (57,7%)) wurden mit Olanzapin behandelt und 56 Probanden (21 Frauen (37,5%), 35 Männer (62,5%)) mit Clozapin. In der Gesamtpopulation waren 72,2% ($N=78$) unter und 27,8% ($N=30$) der Probanden über 40 Jahre alt. Das Alter betrug in der Olanzapin-Gruppe im Mittel 34 Jahre ($SD=10,50$) und in der Clozapin-Gruppe 36 Jahre ($SD=10,86$). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ($t(106)=-0,81, p= .419$).

Die Dauer der Erkrankung betrug bei 47,2% ($N=50$) der Population < 5 Jahre und bei 52,8% ($N=56$) > 5 Jahre (bei 2 fehlenden Werten). Die Erkrankungsdauer in der Olanzapin-Gruppe betrug im Mittel 6,5 Jahre ($SD=5,67$) und in der Clozapin-Gruppe 9 Jahre ($SD=8,80$). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($t(106)=-0.81$, $p= .077$; siehe Abbildung 3).

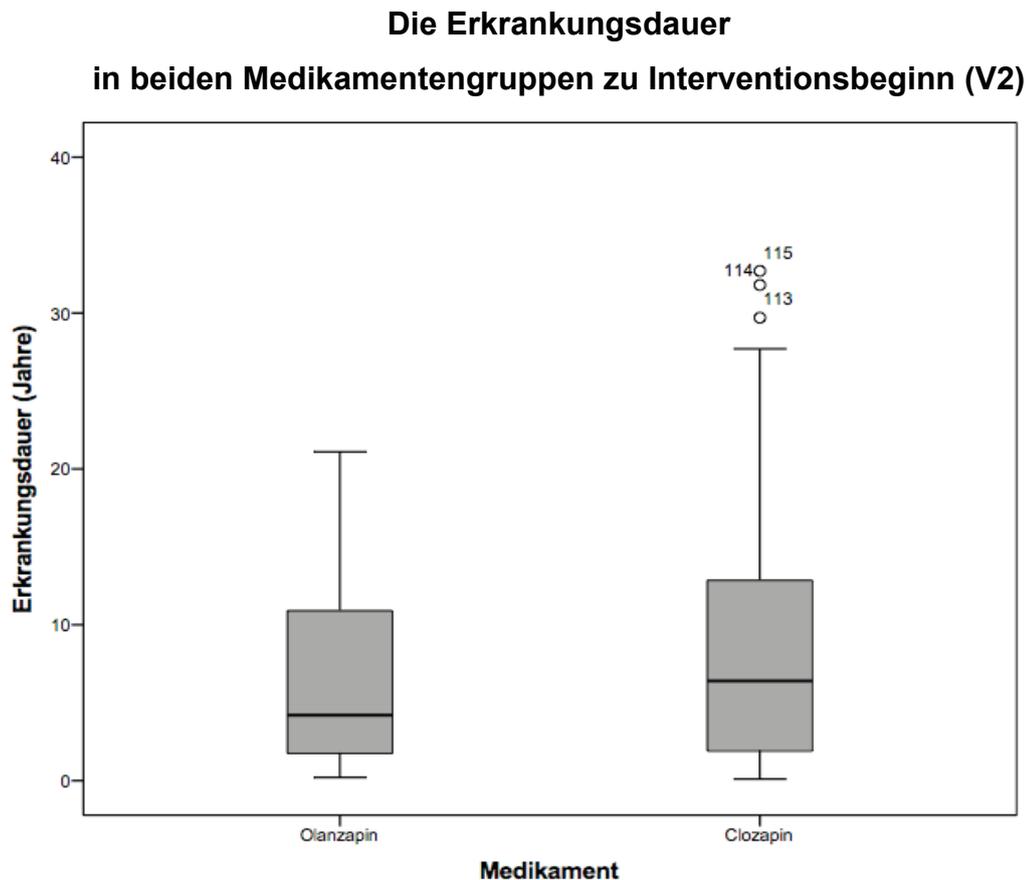


Abb. 3: Boxplots der Erkrankungsdauer in beiden Medikamentengruppen zu Interventionsbeginn, Mittelwerte, Median, Standardabweichung und Extremwerte.

3.2.2 Psychometrische Variablen

Zu Studienbeginn waren in der Gesamtpopulation 39,8% ($N=43$) der Patienten mittelschwer erkrankt (PANSS-total 30–60), in der Olanzapin-Gruppe 44,2% ($N=23$) und in der Clozapin-Gruppe 35,7% ($N=20$). Deutlich erkrankt (PANSS-total 60–90) waren in der Gesamtpopulation 38,9% ($N=42$) der Probanden. In der Olanzapin-Gruppe lag der Anteil bei 30,8% ($N=16$) und in der Clozapin-Gruppe bei 46,4% ($N=26$). Schwer erkrankt (PANSS-total > 90) waren insgesamt 21,3% ($N=23$) Probanden, 25% ($N=13$) in der Olanzapin-Gruppe, und

17,9% ($N=10$) in der Clozapin-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen bestand nicht ($\chi^2(2) = 2,84, p = .242$; siehe Abbildung 4).

Schweregrad der Erkrankung in beiden Medikamentengruppen zu Interventionsbeginn (V2)

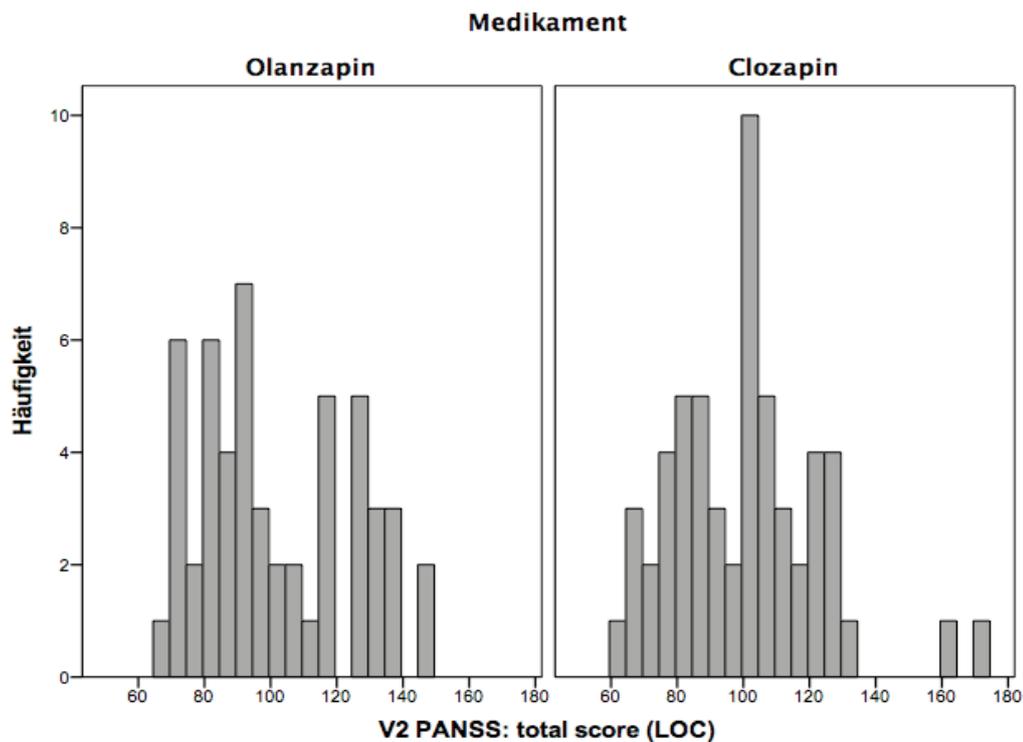


Abb. 4: Histogramme zur Häufigkeitsverteilung des PANSS- total-Scores zu Studienbeginn in beiden Medikamentengruppen. PANSS-Score 60-90 = deutlich erkrankt , PANSS Score über 90 = schwer erkrankt.

Zu Studienbeginn bestand bezüglich des mittleren PANSS-generell kein signifikanter Unterschied zwischen der Olanzapin-Gruppe ($M=50,06, SD=11,82$) und der Clozapin-Gruppe ($M=49,48, SD=12,59; t(106) = 0,23, p = .820$). Auch der PANSS-total war in der Olanzapin-Gruppe ($M = 101,25, SD=22,68$) und in der Clozapin Gruppe-Gruppe ($M = 100,27, SD=22,11$) nicht signifikant unterschiedlich ($t(106)=0,23, p= .820$). Der PANSS-positiv betrug im Mittel in der Olanzapin-Gruppe 22,88 ($SD=6,88$) und in der Clozapin-Gruppe 23,63 ($SD=5,38$); auch hier bestand kein signifikanter Unterschied ($t(106)=-0,63, p= .533$). Der PANSS-negativ lag in der Olanzapin-Gruppe im Mittel bei 28,31 ($SD=8,23$) und in der Clozapin-Gruppe bei 27,16 ($SD=7,50$); ein signifikanter Unterschied konnte nicht detektiert werden ($t(106)= 0,76, p= .450$).

Weiter fehlten signifikante Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen im BPRS (Olanzapin $M=40,88$ ($SD=14,28$), Clozapin $M=40,66$ ($SD=12,81$); $t(106)=0,09$, $p= .932$), im SWN-Score (Olanzapin $M=133$ ($SD=41,86$), Clozapin $M= 138$ ($SD=33,43$); $t(95,65)=-0,74$, $p= .460$), und im CGI-Score (Olanzapin $M=6,19$ ($SD=0,72$), Clozapin $M=6,29$ ($SD=0,62$); $t(106)=-0,72$, $p= .470$) und im SAS (Olanzapin $M=4,69$ ($SD=4,84$), Clozapin $M=4,27$ ($SD=4,68$); ($t(106) = 0,46$, $p = .644$)

3.2.3 Konsumverhalten

Es gab insgesamt 78 (72,9%) Raucher (Olanzapin-Gruppe 68,6% ($N=35$), Clozapin 76,8% ($N=43$) (bei einem fehlenden Wert) und 8,0% der Patienten konsumierten Alkohol ($N=7$) (Olanzapin-Gruppe $N=2$ (4,8%), Clozapin-Gruppe $N=5$ (11,1%). Bei 21 fehlenden Werten waren die Angaben zum Alkoholkonsum jedoch lückenhaft. 81 (78,6%) der Probanden waren Kaffeetrinker (Olanzapin-Gruppe $N=37$ (74%), Clozapin-Gruppe $N=44$ (83%)).

3.2.4 Vitalparameter

Das Gewicht betrug in der Olanzapin-Gruppe im Mittel 72,2 ($SD=13,57$) kg und in der Clozapin-Gruppe im Mittel 77,07 ($SD=15,02$) kg. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($t(106)=-1,76$, $p= .081$).

3.2.5 Medikamentendosis

Die mittlere Medikamentendosis in der Olanzapin-Gruppe betrug zu Studienbeginn (V2) 10 mg ($SD=0$) und in der Clozapin-Gruppe 25 mg ($SD=0$). In Woche 1 (V3) erhöhte sich die Dosis in der Olanzapin-Gruppe im Mittel auf 10,48 mg ($SD = 1,49$) und in der Clozapin-Gruppe auf 40,18 mg ($SD=42,29$).

Der Plasmaspiegel der Medikamente betrug in der Olanzapin-Gruppe in Woche 1 (V3) 14,59 ng/ml ($SD=0$) und in Woche 2 (V4) 25,15 ng/ml ($SD=12,81$). In der Clozapin-Gruppe lagen die Plasmakonzentration in Woche 1 (V3) bei 50,50 ng/ml ($SD=40,67$) und in Woche 2 (V4) bei 201,27 ng/ml ($SD=150,86$).

3.2.6 Monoamin-Metabolite

Das Plasma-HVA (siehe Abbildung 5) lag in der Olanzapin-Gruppe zu V2 bei durchschnittlich bei 11,6 ng/ml ($SD=6,71$) und in der Clozapin-Gruppe bei 10,66 ng/ml ($SD=5,11$). Das Plasma-5-HIAA betrug zu V2 in der Olanzapin-Gruppe 8,76 ng/ml ($SD=3,27$) und in der Clozapin-Gruppe 7,87 ng/ml ($SD=2,89$). Das Plasma-MHPG lag in der Olanzapin-Gruppe zu V2 bei 6,23 ng/ml ($SD=3,35$) und in der Clozapin-Gruppe bei 5,75 ng/ml ($SD=2,03$). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen beim Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite (HVA $t(95)=0,78$, $p= .436$; 5-HIAA $t(95)=1,43$, $p= .157$; MHPG $t(94)=0,87$, $p= .388$).

Monoamin-Metabolite- Spiegel im Serum zu Interventionsbeginn (V2)

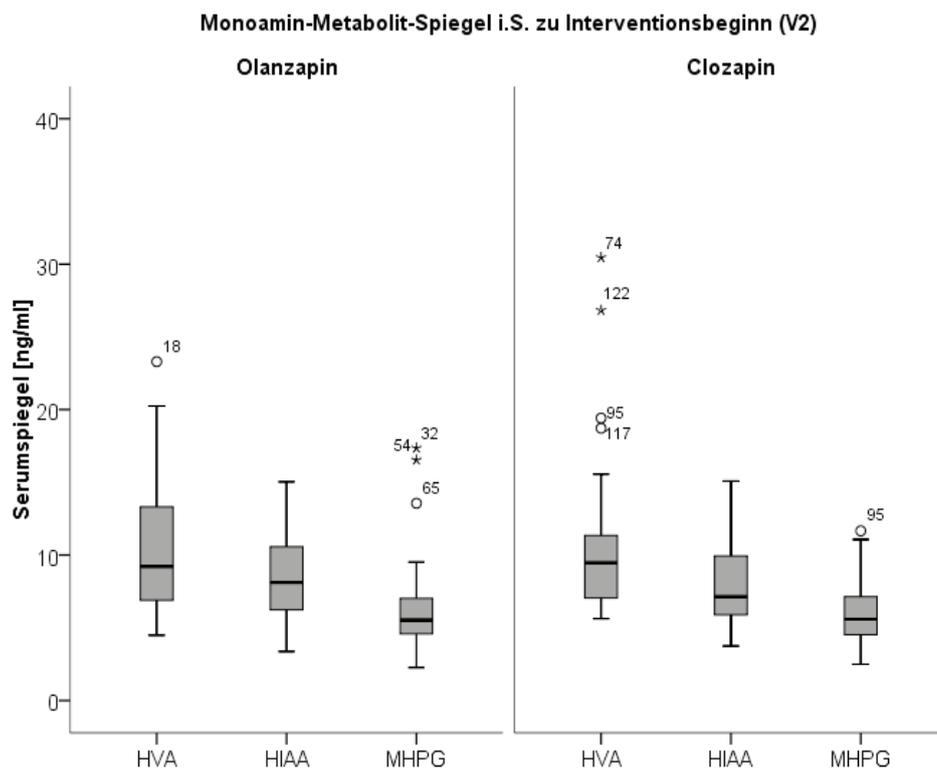


Abb. 5: Boxplots der Monoamin-Metabolite-Spiegel im Serum zu Interventionsbeginn (V2) in beiden Medikamentengruppen, Mittelwerte, Median, Standardabweichung und Extremwerte.

3.3.7 Zusammenfassung

Insgesamt überwogen bei den 108 Probanden die Männer (60,2%) gegenüber den Frauen (39,8%). Mit einem Anteil von etwa 80% in der Altersgruppe < 40

Jahre war die Population als eher jung zu bezeichnen. 80% der Probanden wiesen zu Studienbeginn einen mittelschweren und deutlich erkrankten psychopathologischen Befund auf, während nur 20% als schwer erkrankt eingestuft wurden. Die Probanden der Clozapin-Gruppe waren im Mittel länger erkrankt (9 Jahre vs. 6 Jahre), zeigten ein diskret (circa 4,5 kg) höheres Gewicht und rauchten häufiger als die Probanden der Olanzapin-Gruppe.

Bezüglich der psychometrischen Ausgangslage (PANSS-total, PANSS-generell, PANSS-positiv, PANSS-negativ, BPRS, SWN, CGI-Score) konnten zwischen den beiden Medikamentengruppen keine signifikanten Unterschiede detektiert werden, was auf eine vergleichbare Erkrankungsintensität zu hindeutet. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Monoamin-Metaboliten im Plasma.

3.4 Beschreibung der Interventionsgruppe im Studienverlauf (Woche 1–26)

3.4.1 Medikamentendosis

Die mittlere Medikamentendosis in der Olanzapin-Gruppe betrug zu Studienbeginn (V2) 10 mg und erhöhte sich zu V3 auf 10,48 mg ($SD=1,49$) und zu V4 auf 13,46 mg ($SD=2,53$) nur minimal. Ab Woche 2 (V4) bis Woche 4 (V6) veränderte sich die Olanzapin-Dosis kaum, stieg zwischen Woche 4 (V6) und Woche 6 (V8) aber noch einmal bis auf 17,93 mg ($SD=4,79$) geringfügig an. Im gesamten Studienverlauf bis Woche 26 (V13) blieb die Olanzapin-Dosis im Mittel zwischen 10–20 mg weitgehend konstant. Die individuelle Dosierung innerhalb der Gruppe zeigte sich homogen ohne hohe Standardabweichungen.

In der Clozapin-Gruppe stieg die mittlere Medikamentendosis von 25 mg (V2) auf 40,18 mg ($SD=42,29$; V3) und auf 163,84 mg ($SD=42,08$; V4) zu V4. Die deutlichsten Anstiege traten zwischen Woche 2 (V4) und Woche 6 (V8) auf, zu dem Zeitpunkt wurde das 6–7-Fache der Anfangsdosis verabreicht. Im gesamten Studienverlauf (V2–V13) nahm die Clozapin-Dosis bis Woche 6 (V8) zu und erreichte ein Dosisplateau (251,79 mg, $SD=109,74$). Danach sank die Dosis geringfügig auf 218 mg ($SD=118,35$) in Woche 26 (V13) ab. Die hohe Standardabweichung der Clozapin-Dosis belegen die die hohen interindividuellen

Dosisabweichungen bei den Probanden der Clozapin-Gruppe (Abbildung 6 und Tabelle 4).

Dosis der Medikamente von der ersten (V3) bis zur 26. Woche (V13)

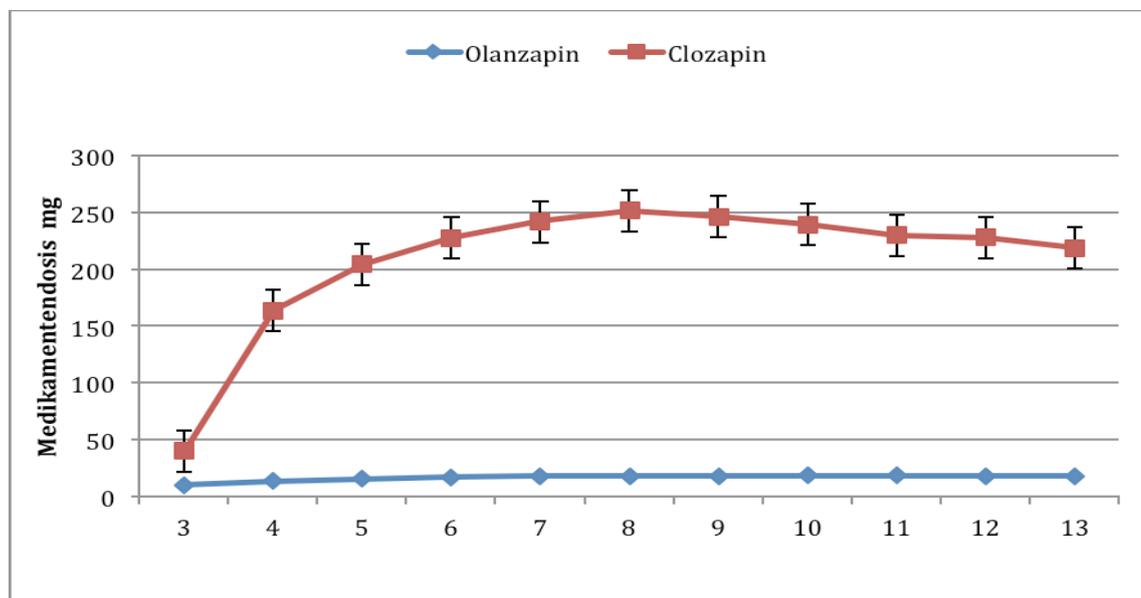


Abb. 6: Zeitlicher Verlauf der Medikamentendosis von Woche 1 (V3) bis Woche 26 (V13), Mittelwerte, Standardabweichung.

Tabelle 4: Zeitlicher Verlauf der Medikamentendosis von Woche 1 (V3) bis Woche 26 (V13)

Medikamentendosis				
	Olanzapin		Clozapin	
Visite	M	SD	M	SD
3	10,48	1,49	40,18	42,29
4	13,46	2,53	163,84	42,08
5	15,43	2,65	204,46	66,59
6	16,78	3,65	227,68	87,08
7	17,50	4,29	241,96	98,29
8	17,93	4,79	251,79	109,74
9	17,88	5,11	246,43	112,15
10	18,41	5,45	239,29	116,86
11	18,41	5,36	229,91	117,40
12	18,03	5,74	228,13	120,14
13	17,88	5,84	218,75	118,35

Im Gegensatz zur Olanzapin-Gruppe zeigte die Clozapin-Gruppe insbesondere von V3 zu V4 ($M=71,85$; $SD=30,22$) einen deutlichen Anstieg in der Medikamentendosis. Danach waren die Veränderungen geringer (V4 zu V6 $M=18,01$ $SD=39,31$) und lagen etwa auf dem Niveau der Olanzapin-Gruppe (Abbildung 7).

Prozentuale Veränderung der Medikamentendosis bis zur sechsten Behandlungswoche (V8)

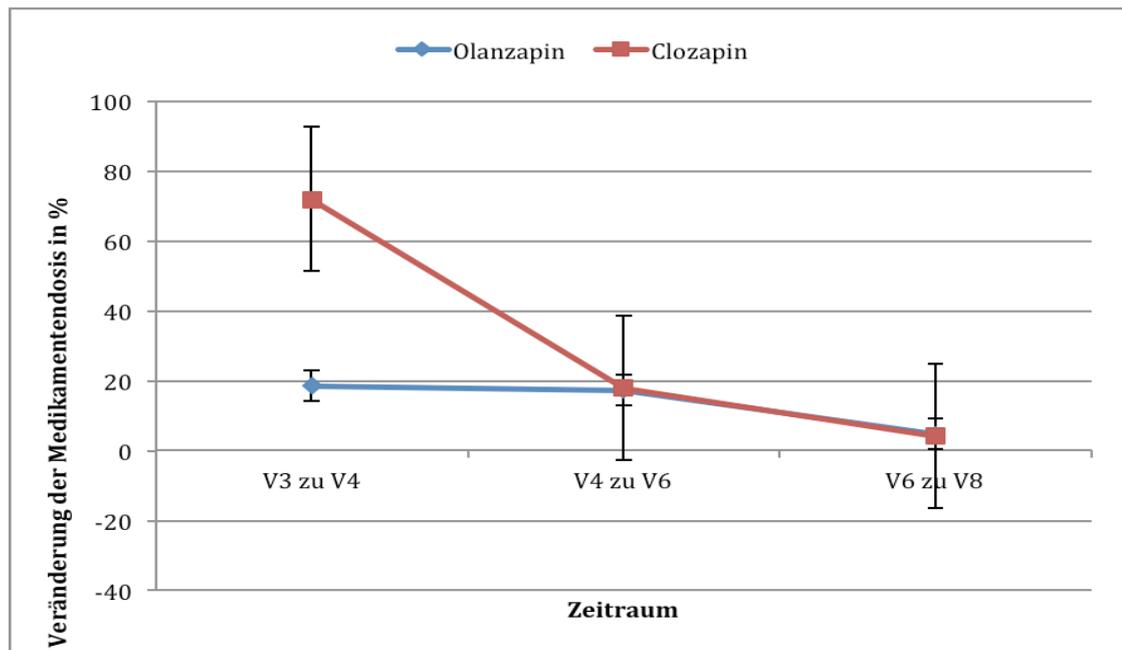


Abb. 7: Prozentuale Veränderung der Medikamentendosis von der ersten (V3) bis zur sechsten Behandlungswoche (V8) in beiden Medikamentengruppen, Mittelwerte und Standardabweichung.

Tabelle 5: Veränderung der Medikamentendosis bis Woche 6 (V8)

Prozentuale Veränderung der Medikamentendosis				
	Olanzapin		Clozapin	
Zeitraum	M	SD	M	SD
V3 zu V4	18,59	23,26	71,85	30,22
V4 zu V6	17,30	18,21	18,01	39,31
V6 zu V8	4,62	11,00	4,01	31,30

3.4.2 Medikamentenspiegel im Plasma

Der Medikamentenspiegel stieg in der Olanzapin-Gruppe von V3 nach V4 von 14,59 ng/ml auf 25,15 ng/ml ($SD=12,81$) und in der Clozapin-Gruppe von 50,50 ng/ml ($SD= 40,67$) auf 201,27 ng/ml ($SD=150,86$). Die Olanzapin-Plasmaspiegel in Woche 2 (V4) erschienen mit Konzentrationen zwischen 0 und 100 ng/ml relativ homogen, während die individuellen Clozapin-Plasmaspiegel aufgrund der hohen Dosisunterschiede zwischen 0 und 700 ng/ml schwankten (siehe Abbildung 8). Es bestand ein signifikanter Unterschied der Plasmaspiegel zwischen den beiden Medikamentengruppen ($t(48,72)=-8,15, p < .001$).

Häufigkeit der individuellen Plasmaspiegel in der zweiten Behandlungswoche (V4)

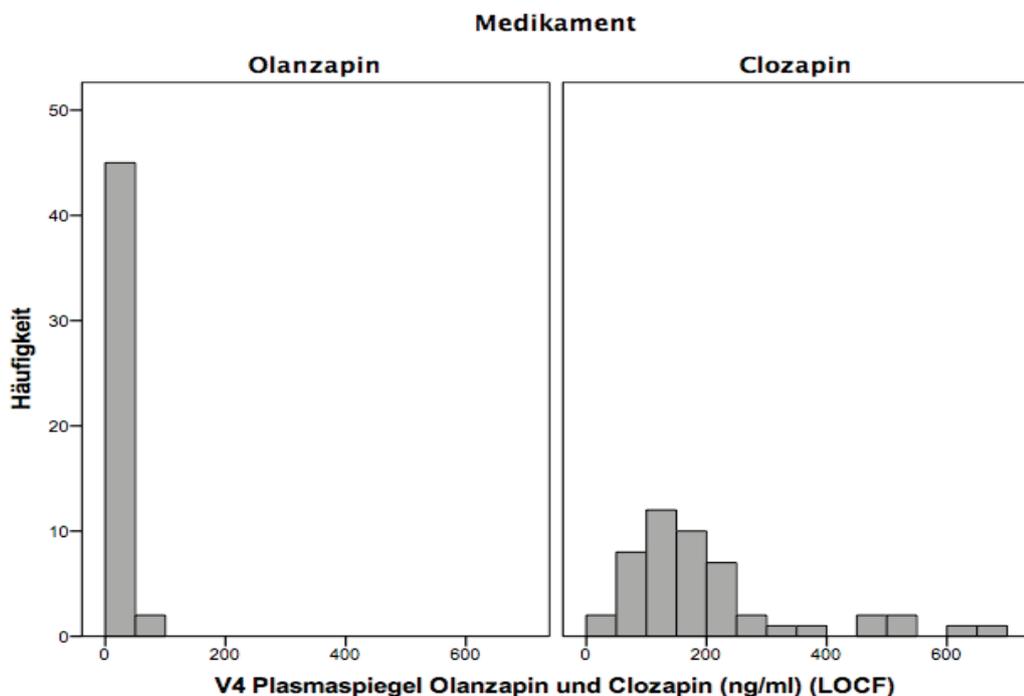


Abb. 8: Histogramme zur Häufigkeitsverteilung der Plasmaspiegel beider Medikamente in der zweiten Behandlungswoche (V4).

3.4.3 Verbesserung der Psychopathologie

Der PANSS-total fiel zwischen Woche 1 (V1) und Woche 6 (V8) sowohl in der Olanzapin-Gruppe als auch in der Clozapin-Gruppe deutlich von im Mittel 100

Punkte (Olanzapin 101,25 ($SD=22,68$), Clozapin 100,27 ($SD=22,11$)) auf 70 Punkte ab (Olanzapin 70,48 ($SD=25,47$); Clozapin 73,07 ($SD=26,97$)). Ab Woche 6 (V8) bis Woche 26 (V13) blieb der PANSS dann nahezu unverändert (V13: Olanzapin 68,69 ($SD=25,44$); Clozapin 70,07 ($SD=28,01$)). Damit fand die wesentliche Verbesserung des PANSS-total in den ersten 6 Wochen der Behandlung statt. Äquivalent verhielten sich der PANSS-positiv und PANSS-negativ in beiden Medikamentengruppen. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Verlauf des PANSS-total bei Probanden mit einer Erkrankungsdauer $<$ und $>$ 5 Jahre (Daten nicht gezeigt).

Die prozentuale PANSS-total Verbesserung lag in der Olanzapin-Gruppe bei rund 33% zwischen Woche 1 (V2) und Woche 6 (V8) und in der Clozapin-Gruppe bei 30%. In der Clozapin-Gruppe wurde zwischen Woche 2 (V4) und Woche 4 (V6) eine maximale Verbesserung um 12,35% ($SD=14,60$) erzielt. Zwischen Woche 2 (V6) und Woche 4 (V8) kam es zu einem merklichen Rückgang der Verbesserung des PANSS (3,23% ($SD=11,95$)). In der Olanzapin-Gruppe verbesserte sich der PANSS relativ gleichmäßig (V2–V3 $M=9,85$ ($SD=11,81$), V3–V4 $M=9,21$ ($SD=15,32$); siehe Abbildung 9 und Tabelle 6).

Prozentuale Veränderung des PANSS-total-Scores bis zur sechsten Behandlungswoche (V8)

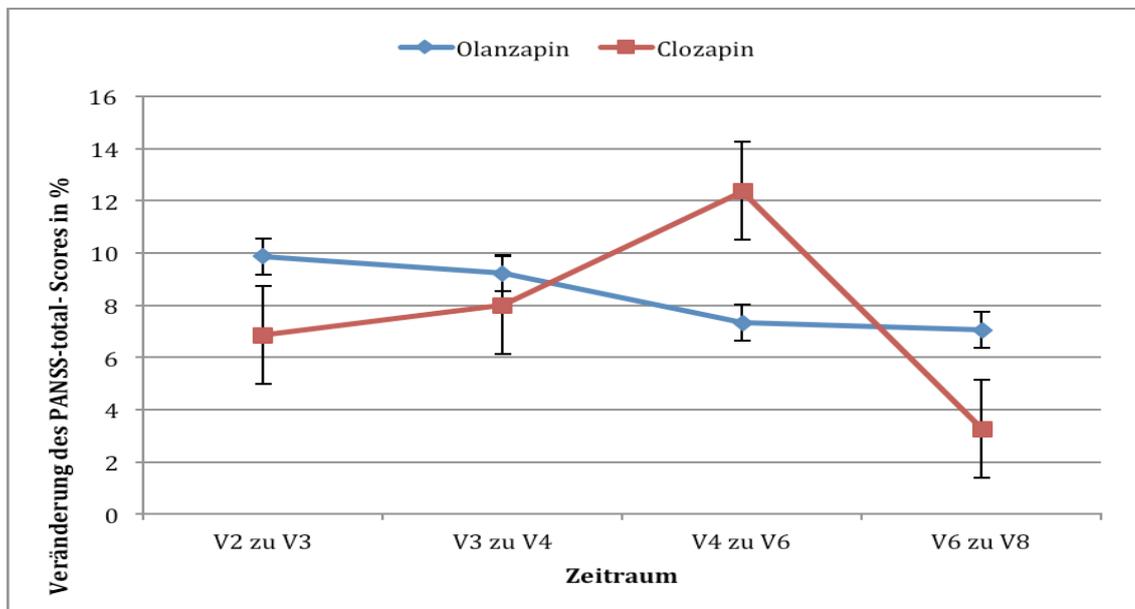


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der prozentuale PANSS-total-Score Veränderung in der Akutphase (V2-V8, 1-6 Woche) in beiden Interventionsgruppen, Mittelwerte und Standardabweichung.

Tabelle 6: Prozentuale Veränderung des PANSS-total-Scores bis Woche 6 (V8)

Prozentuale Veränderung des PANSS-total				
	Olanzapin		Clozapin	
Zeitraum	M	SD	M	SD
V2 zu V3	9,85	11,81	6,84	10,17
V3 zu V4	9,21	15,32	7,97	10,31
V4 zu V6	7,30	13,59	12,35	14,60
V6 zu V8	7,03	14,35	3,23	11,95

Veränderung des PANSS-negativ vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13)

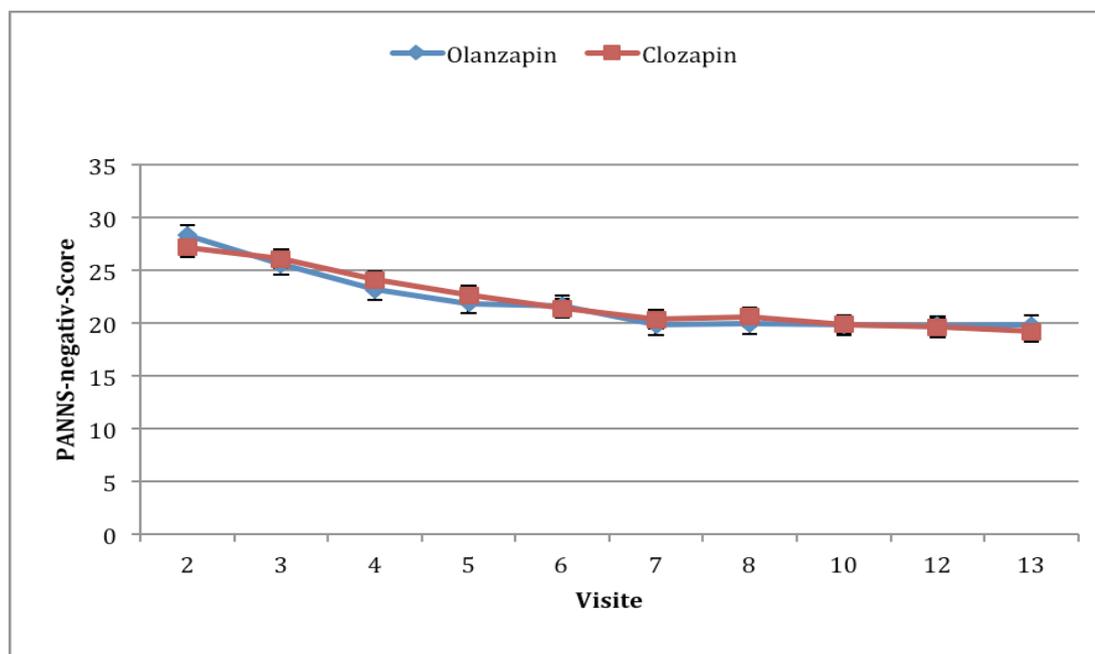


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf des PANSS-negativ-Scores in den Medikamentengruppen vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13), Mittelwerte und Standardabweichung.

Tabelle 7: PANSS-negativ vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13) in beiden Medikamentengruppen

PANSS-negativ				
	Olanzapin		Clozapin	
Visite	M	SD	M	SD
2	28,31	8,23	27,16	7,50
3	25,56	6,98	26,09	6,30
4	23,15	7,25	24,05	6,20
5	21,83	7,25	22,63	6,19
6	21,63	6,74	21,39	6,49
7	19,83	6,50	20,32	6,67
8	19,94	6,33	20,59	7,00
10	19,79	6,58	19,88	7,26
12	19,75	6,89	19,57	7,57
13	19,81	6,49	19,16	7,49

Veränderung des PANSS-positiv-Score vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13)

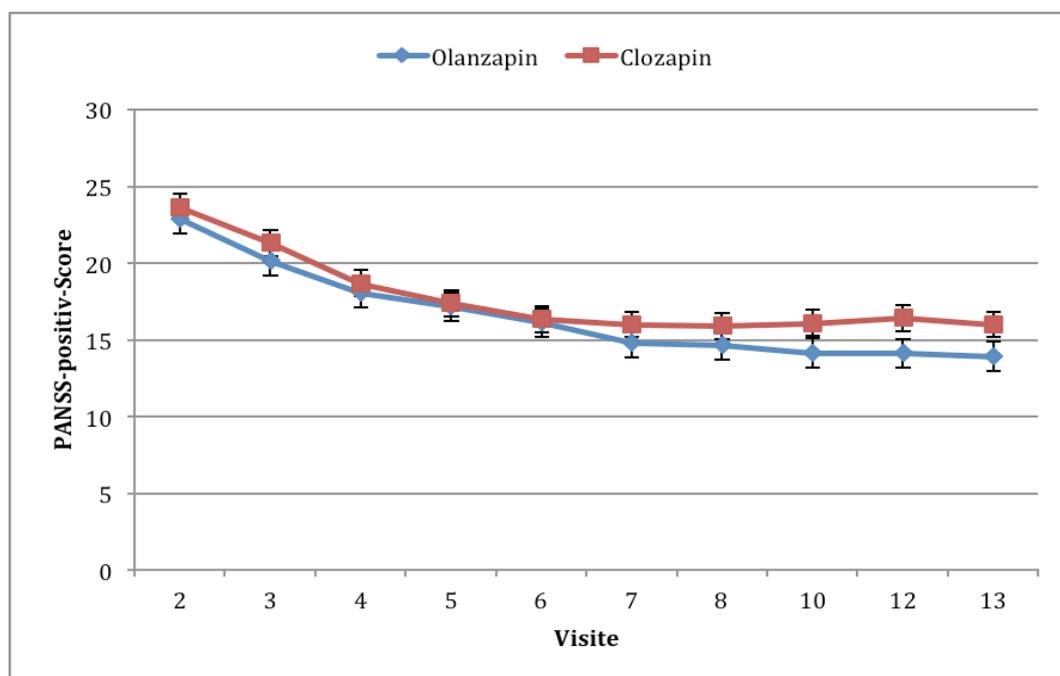


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf des PANSS-positiv-Scores in den Medikamentengruppen vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13), Mittelwerte und Standardabweichung.

Tabelle 8: PANSS-positiv vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13) in beiden Medikamentengruppen

PANSS-positiv				
	Olanzapin		Clozapin	
Visite	M	SD	M	SD
2	22,88	6,88	23,63	5,38
3	20,10	7,25	21,29	6,01
4	18,02	7,23	18,66	6,81
5	17,13	6,79	17,36	6,68
6	16,10	7,04	16,32	7,38
7	14,79	6,86	15,98	7,53
8	14,63	6,97	15,88	7,60
10	14,13	6,56	16,07	7,88
12	14,10	6,60	16,39	7,96
13	13,90	6,79	15,98	7,96

3.4.4 Monoamin-Metabolite

3.4.4.1 HVA

Das Plasma-HVA betrug in der Olanzapin-Gruppe zu V2 im Mittel 11,6 ng/ml ($SD=6,71$) und in der Clozapin-Gruppe 10,66 ng/ml ($SD=5,11$). Zwischen Woche 1 (V2) und Woche 2 (V3) stieg das Plasma-HVA in der Olanzapin-Gruppe bereits etwas an (bis auf 12,18 ng/ml), während er in der Clozapin-Gruppe nahezu konstant blieb. Zwischen Woche 2 (V3) und Woche 4 (V6) zeigte sich in beiden Medikamentengruppen ein deutlicher Anstieg (Olanzapin-Gruppe 16,31 ng/ml ($SD=8,22$); Clozapin-Gruppe 16,61 ng/ml ($SD=11,29$), wobei der Anstieg in der Clozapin-Gruppe steiler war. Zwischen Woche 4 (V6) und Woche 26 (V13) blieb das Plasma-HVA in beiden Medikamentengruppen dann nahezu unverändert (Abbildung 12 und Tabelle 9).

HVA Plasmaspiegel in beiden Medikamentengruppen im Studienverlauf (V2-V13)

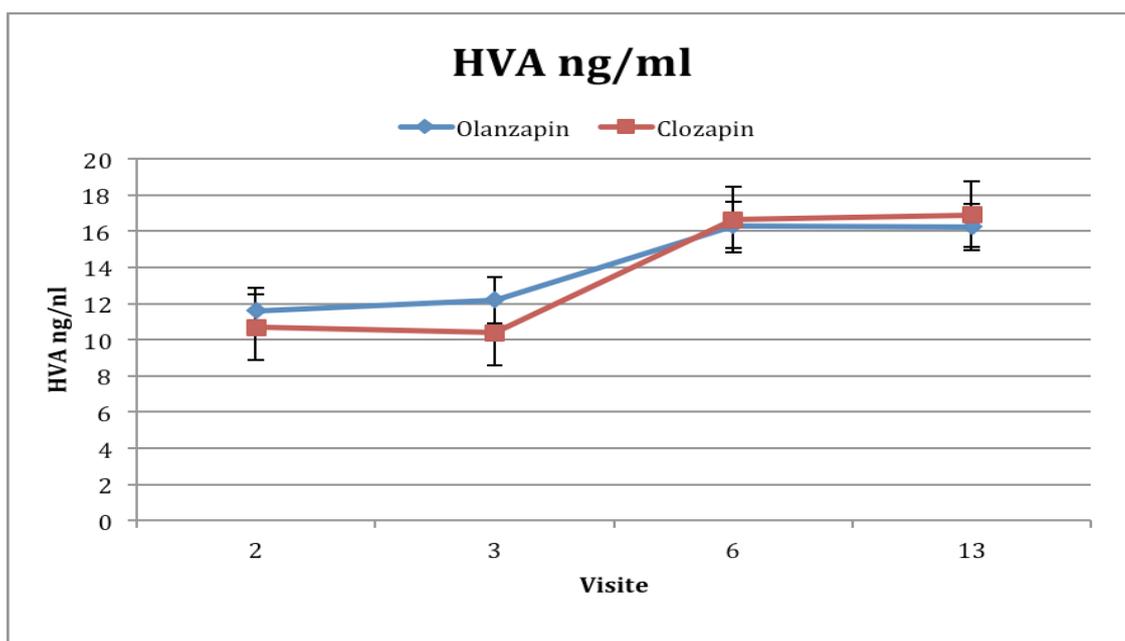


Abb.12: Zeitlicher Verlauf des mittleren HVA Plasmaspiegels von der 1. Woche (V2) bis zur 26. Woche (V13) in beiden Interventionsgruppen, Mittelwerte, Standardabweichung.

Tabelle 9: HVA-Plasmaspiegel in beiden Medikamentengruppen im Studienverlauf (V2-V13)

HVA(ng/ml)				
	Olanzapin		Clozapin	
Visite	M	SD	M	SD
2	11,60	6,71	10,66	5,11
3	12,18	6,78	10,37	5,42
6	16,31	8,22	16,61	11,29
13	16,22	8,07	16,90	11,85

3.4.4.2 5-HIAA

Das Plasma-5-HIAA betrug zu Studienbeginn (V2) in der Olanzapin-Gruppe 8,76 ng/ml ($SD=3,27$) und in der Clozapin-Gruppe 7,87 ng/ml ($SD=2,89$). In der Olanzapin-Gruppe stieg das Plasma-5-HIAA bis Woche 4 (V6) auf 9,98 ng/ml ($SD=3,58$) an und fiel bis Woche 26 (V13) auf 9,65 ng/dl ($SD=3,85$) diskret wie-

der ab. In der Clozapin-Gruppe stieg das Plasma-5-HIAA von Woche 1 (V2) bis Woche 2 (V3) auf 8,25 ng/ml ($SD=2,75$) und von Woche 2 (V3) bis Woche 4 (V6) auf 9,93 ng/ml ($SD=3,92$) an. Am Studienende (V13) betrug der Wert 8,86 ng/ml ($SD=3,91$) (Abbildung 13 und Tabelle 10).

**5-HIAA Plasmaspiegel im Studienverlauf (V2-V13)
in beiden Medikamentengruppen**

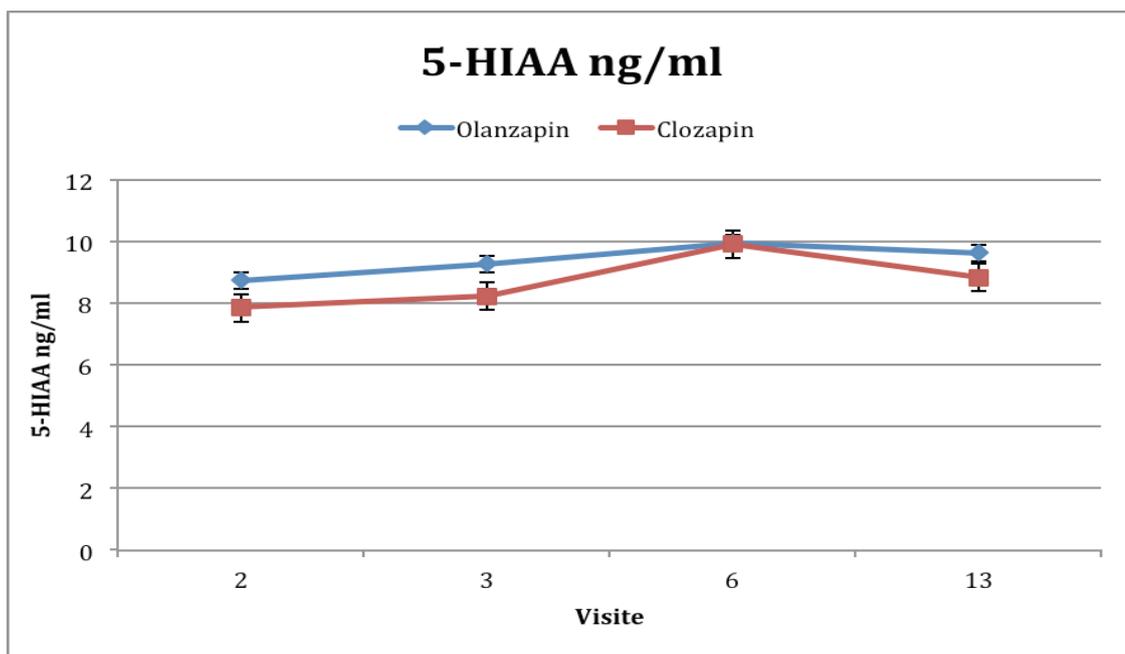


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf des mittleren 5-HIAA Plasmaspiegels von der 1. Woche (V2) bis zur 26. Woche (V13) in beiden Interventionsgruppen, Mittelwerte und Standardabweichung.

Tabelle 10: 5-HIAA-Plasmaspiegel in beiden Medikamentengruppen im Studienverlauf (V2-V13)

5-HIAA (ng/ml)				
	Olanzapin		Clozapin	
Visite	M	SD	M	SD
2	8,76	3,27	7,87	2,89
3	9,30	3,50	8,25	2,75
6	9,98	3,58	9,93	3,92
13	9,65	3,85	8,86	3,91

3.4.4.3 MHPG

In der Olanzapin-Gruppe lag das Plasma-MHPG zu V2 bei 6,23 ng/ml ($SD=3,35$) und in der Clozapin-Gruppe bei 5,75 ng/ml ($SD=2,03$). Das Plasma-MHPG sank zunächst in beiden Medikamentengruppen von Woche 1 (V2) bis Woche 2 (V3) diskret ab (Olanzapin 6,03 ng/dl ($SD=2,48$); Clozapin 5,64 ng/dl ($SD=2,18$)). In der Olanzapin-Gruppe stieg das Plasma-MHPG ab Woche 2 (V3) bis Woche 26 (V13) langsam, aber stetig bis auf 6,46 ng/dl ($SD=2,69$) an. Der Anstieg war in der Clozapin-Gruppe von Woche 2 (V3) bis Woche 4 (V6) zunächst deutlich steiler (auf 6,02 ng/dl ($SD=3,13$)). Ab da blieb das Plasma-MHPG bis Woche 26 (V13) jedoch fast unverändert (6,03 ng/ml ($SD=2,62$)) (Abbildung 14 und Tabelle 11).

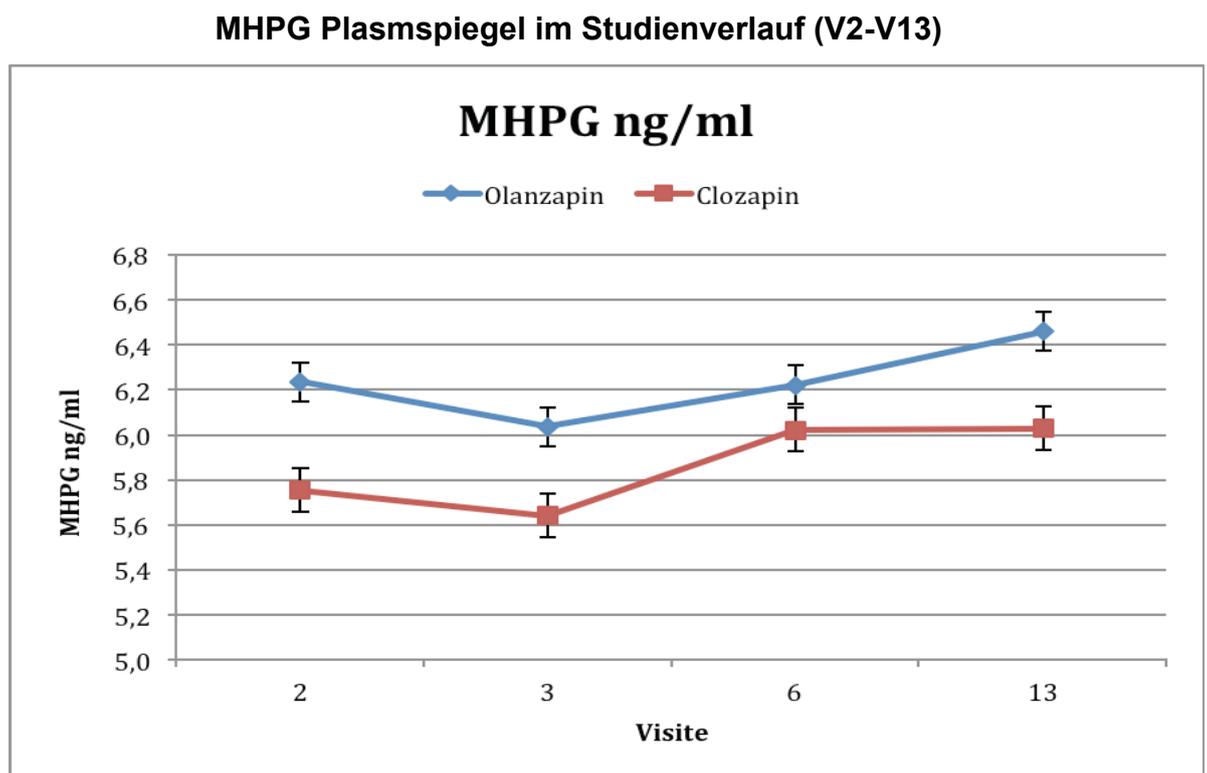


Abb. 14: Zeitlicher Verlauf des MHPG-Plasmaspiegel im Studienverlauf (V2-V13) in beiden Interventionsgruppen, Mittelwerte und Standardabweichung.

Tabelle 11: MHPG-Plasmaspiegel in beiden Medikamentengruppen im Studienverlauf (V2-V13)

MHPG (ng/ml)				
	Olanzapin		Clozapin	
Visite	M	SD	M	SD
2	6,23	3,35	5,75	2,03
3	6,03	2,48	5,64	2,18
6	6,22	2,48	6,02	3,13
13	6,46	2,69	6,03	2,62

3.4.5 Vergleich der Medikamentendosis und Monoamin-Metabolite im Studienverlauf

In beiden Medikamentengruppen stieg das Plasma-HVA zeitgleich mit der Erhöhung der Medikamentendosis bis Woche 4 (V6) deutlich an und blieb dann bis zum Studienende (V13) weitgehend konstant. Das Plasma-5-HIAA zeigte nur eine leichte Erhöhung parallel zur Dosiserhöhung der Medikamente, wobei der Anstieg in der Clozapin-Gruppe diskret steiler war. Das Plasma-MHPG blieb unabhängig von der Dosis der Medikation konstant und zeigte kaum eine Veränderung (siehe Abbildung 15 und 16 sowie Tabelle 12 und 13).

Tabelle 12: Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zur Medikamentendosis (V2-V13) – Olanzapin-Gruppe

Verlauf in der Olanzapin-Gruppe				
	Konzentration ng/ml			Medikamentendosis mg
Visite	5-HIAA	HVA	MHPG	Olanzapin
2	8,76	11,60	6,23	
3	9,30	12,18	6,03	10,48
6	9,98	16,31	6,22	16,78
13	9,65	16,22	6,46	17,88

**Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite
im Vergleich zur Medikamentendosis von Olanzapin im Studienverlauf
(V2-V13)**

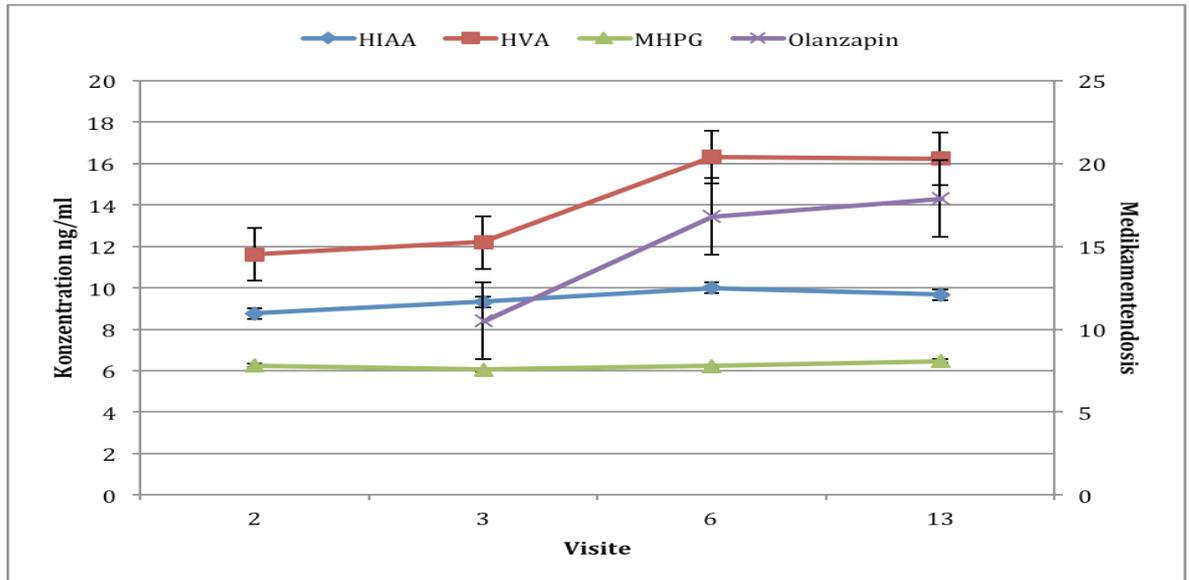


Abb.15: Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zur Medikamentendosis (V2-V13) – Olanzapin-Gruppe, Mittelwerte und Standardabweichung.

**Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite
im Vergleich zur Medikamentendosis von Clozapin im Studienverlauf
(V2-V13)**

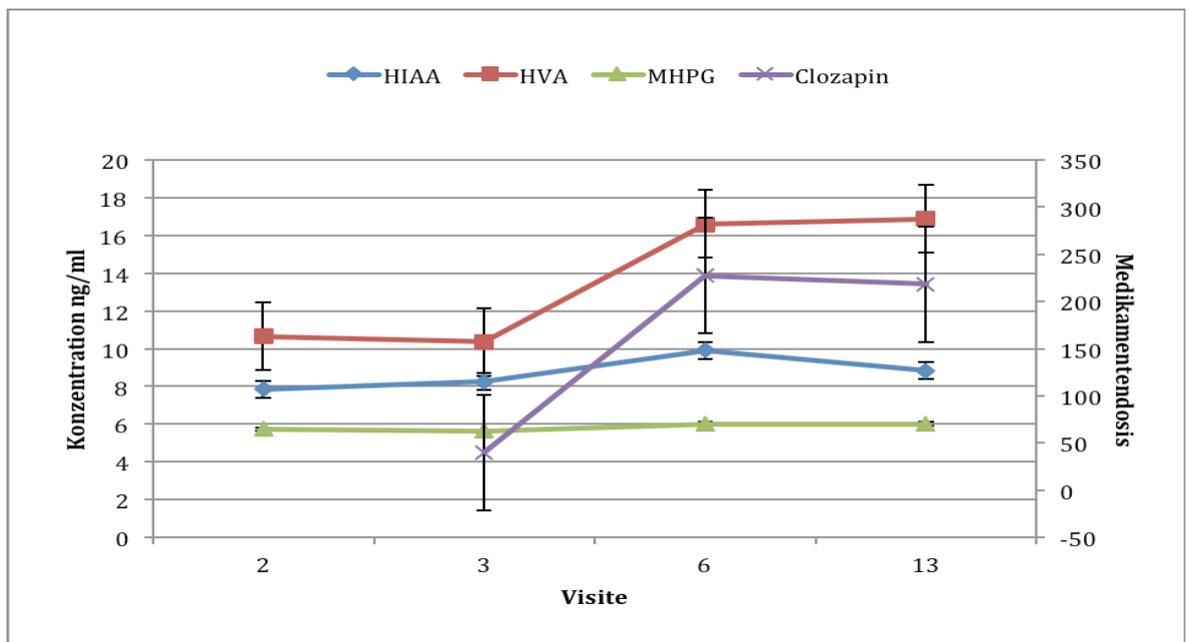


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zur Medikamentendosis (V2-V13) – Clozapin-Gruppe, Mittelwerte und Standardabweichung.

Tabelle 13: Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zur Medikamentendosis (V2-V13) – Clozapin-Gruppe

Verlauf in der Clozapin-Gruppe				
Visite	Konzentration ng/ml			Medikamentendosis mg
	5-HIAA	HVA	MHPG	Clozapin
2	7,87	10,66	5,75	
3	8,25	10,37	5,64	40,18
6	9,93	16,61	6,02	227,68
13	8,86	16,90	6,03	218,75

3.4.6 Vergleich des PANSS-total und der Monoamin-Metabolite im Studienverlauf

Die Verbesserung des PANSS-total (in beiden Gruppen um die 30%) stand in beiden Medikamentengruppen in einem deutlichen zeitlichen Zusammenhang zur Erhöhung des Plasma-HVA. Das Plasma-5-HIAA veränderte sich im Studienzeitraum nur diskreten und das Plasma-MHPG blieb weitgehend konstant (siehe Abbildung 16 und 17 sowie Tabelle 13 und 14).

Tabelle 14: Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zum PANSS-total (V2–V13) – Olanzapin-Gruppe

Verlauf in der Olanzapin-Gruppe				
Visite	Konzentration ng/ml			PANSS-total
	5-HIAA	HVA	MHPG	
2	8,76	11,60	6,23	101,25
3	9,30	12,18	6,03	91,08
6	9,98	16,31	6,22	76,42
13	9,65	16,22	6,46	68,69

**Plasmaspiegel der Monoamin-Metaboliten
im Vergleich zum PANSS-total-Score im Studienverlauf unter Olanzapin**

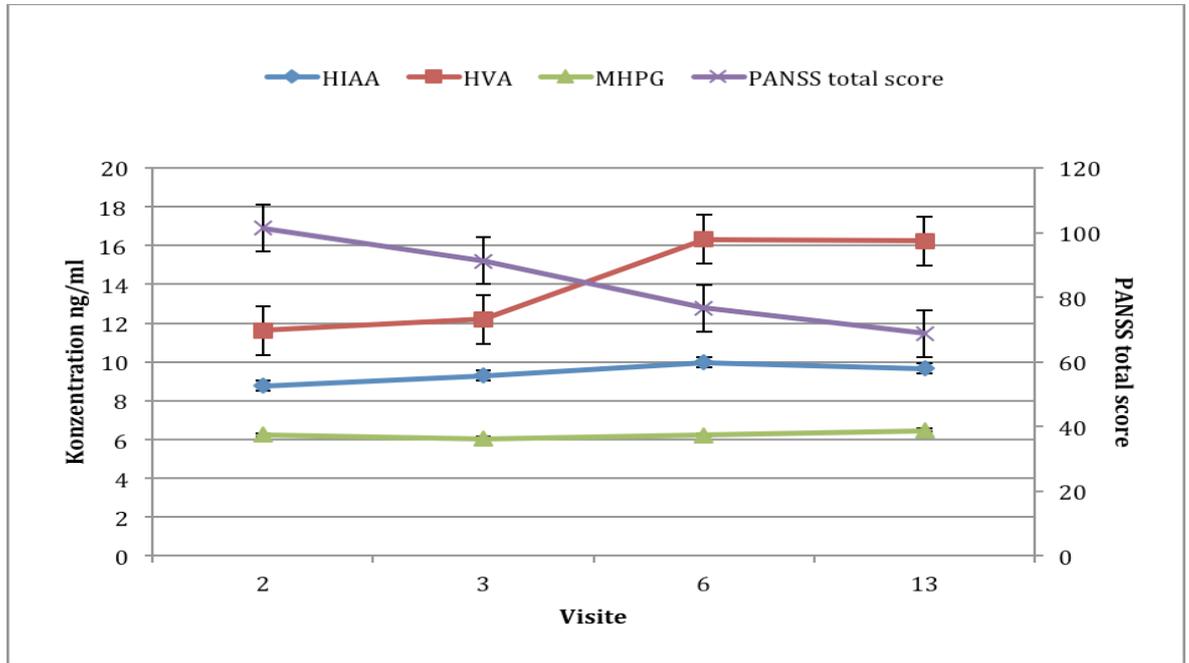


Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zum PANSS-total (V2-V13) – Olanzapin-Gruppe, Mittelwerte und Standardabweichung.

**Plasmaspiegel der Monoaminmetaboliten
im Vergleich zum PANSS-total-Score im Studienverlauf unter Clozapin**

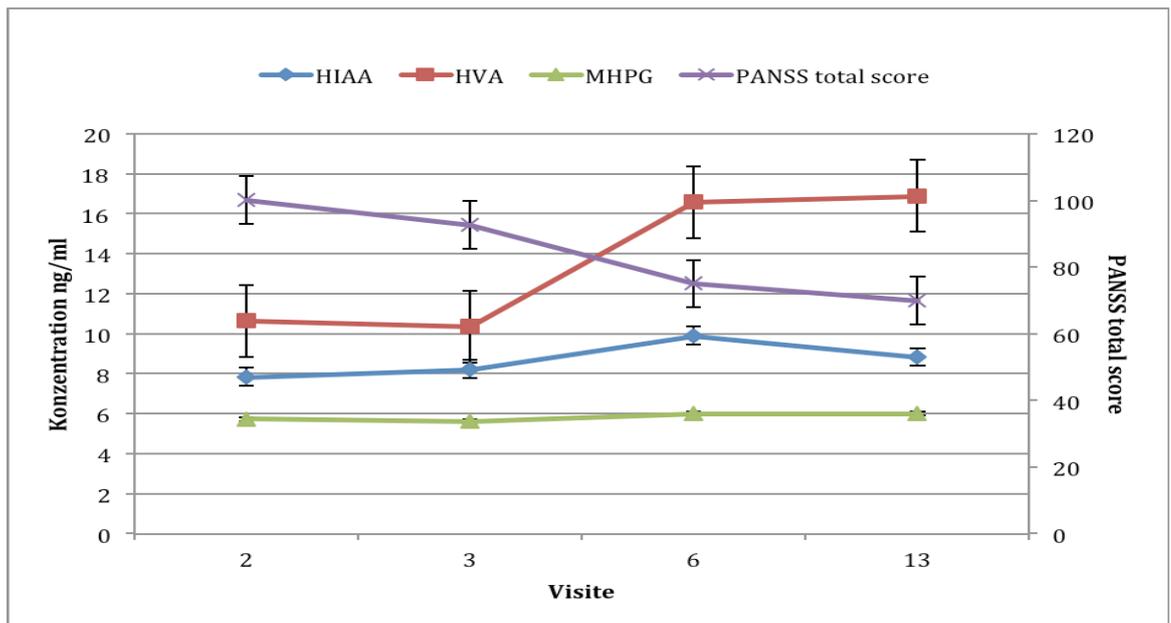


Abb.18: Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zum PANSS-total (V2-V13) – Clozapin-Gruppe, Mittelwerte und Standardabweichung.

Tabelle 15: Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zum PANSS-total (V2-V13) – Clozapin-Gruppe

<i>Verlauf in der Clozapin-Gruppe</i>				
	Konzentration ng/ml			PANSS-total
Visite	5-HIAA	HVA	MHPG	
2	7,87	10,66	5,75	100,27
3	8,25	10,37	5,64	92,75
6	9,93	16,61	6,02	75,18
13	8,86	16,90	6,03	70,07

3.4.7 Drop-out-Rate

Bei den 108 in die statistische Auswertung eingegangenen Probanden betrug die *Drop-out-Rate* von V2–V8 21,3% und von V8–V13 45,9%. Insgesamt (V2–V13) lag die *Drop-out-Rate* bei 57,4%, so dass bei V8 noch 85 Probanden (Olanzapin $N=43$, Clozapin $N=42$) und bei V13 noch 46 (Olanzapin $N=23$ und Clozapin $N=23$) teilnahmen. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der *Drop-out-Rate* zwischen den Medikamentengruppen.

3.4.8 Zusammenfassung

Die Olanzapin-Dosis betrug zum Studienbeginn im Mittel 10 mg und veränderte sich im Laufe der Studie nur geringfügig (10–20 mg). Dagegen stieg die verabreichte Clozapin-Dosis bis Woche 6 (V8) von 25 mg auf 250 mg um das 10-Fache an. Die individuelle Clozapin-Dosierung war sehr heterogen, was auch die breit gestreuten Plasmaspiegel von Clozapin erklärt.

Die Verbesserung der Psychopathologie (PANSS-total) verlief in beiden Medikamentengruppen parallel und zeichnete sich bis Woche 4 (V6) durch eine deutliche Verbesserung um circa 30% aus; danach zeigte der PANSS-total kaum noch Veränderungen. Der Verlauf war unabhängig von der Erkrankungsdauer.

Das Plasma-HVA und Plasma-5-HIAA stiegen in beiden Medikamentengruppen verzögert zwischen Woche 1 (V3) und Woche 4 (V6) Woche an, wobei der Anstieg in der Clozapin-Gruppe diskret steiler erschien. Das Plasma-MHPG blieb im Studienverlauf nahezu unverändert. Zwischen den Medikamentengruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verbesserung des PANSS-total und des Verlaufs der Monoamin-Metabolite.

Die deutliche Verbesserung der Psychopathologie (Woche 1–4 (V3–V6)) stand im zeitlichen Zusammenhang zur Steigerung der Medikamentendosis (vor allem in der Clozapin-Gruppe) sowie zum Anstieg des Plasma-HVA (deutlich) und Plasma-5-HIAA (diskret). Zwischen Woche 4 (V6) und Woche 6 (V8) Woche erreichten die Medikamentendosis und der PANSS-total zusammen mit dem Plasma-HVA ein Plateau und blieben bis zum Ende der Studie nahezu unverändert. Insgesamt gab es eine hohe *Drop-Out-Rate* (57%, V2–V13) ohne signifikante Unterschiede in beiden Medikamentengruppen.

3.5 Pearson-Produkt-Moment-Korrelation der klinischen und biologischen Prädiktoren

3.5.1 Korrelationen zwischen Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen

Die Mittelwerte der Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen PANSS-total-, PANSS negativ, PANSS-positiv, PANSS-generell, CGI-Score, BPRS und SAS korrelierten in der Olanzapin- und in der Clozapin-Gruppe sowohl vom Studienbeginn (V2) bis Woche 6 (V8) wie auch bis zum Studienende (V13) signifikant positiv miteinander. Dagegen zeigten die Ergebnisse aller Testverfahren zu allen Zeitpunkten eine signifikante negative Korrelation zum SWN-Score.

3.5.2 Korrelationen zwischen Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen und pharmakologischen Variablen

Die Korrelationsanalysen zwischen Medikamentendosis/Plasmaspiegel und Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen (PANSS-total, PANSS-positiv, PANSS-negativ, PANSS-generell, BPRS, SWN-, SAS und CGI-Score) fanden getrennt für die Olanzapin- und Clozapin-Gruppe in der Akutphase der Behandlung (Studienbeginn bis Woche 6 (V2–V8) und zum Studienende V13 statt.

3.5.2.1 Medikamentendosis

3.5.2.1.1 Olanzapin-Gruppe

In Tabelle 16 sind auftretende signifikante Korrelationen der untersuchten Parameter zur Medikamentendosis gelistet.

Tabelle 16: Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit der Medikamentendosis in der Olanzapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Medikamentendosis (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
Woche 1 (V3)	PANSS-positiv (V3)	positiv	$r(52)=0,40$, $p = .003$
	BPRS (V3)	positiv	$r(52)=0,31$, $p = .024$
Woche 2 (V4)	SAS (V4)	negativ	$r(52)=-0,23$, $p = .095$
	PANSS-total (V13)	negativ	$r(52)=-0,36$, $p = .008$
	PANSS-positiv (V13)	negativ	$r(52)=-0,37$, $p = .006$
	PANSS-generell (V13)	negativ	$r(52)=-0,39$, $p = .004$
	BPRS (V13)	negativ	$r(52)=-0,42$, $p = .002$
	SAS (V13)	negativ	$r(52)=-0,03$, $p = .004$
Woche 4 (V6)	SAS (V6)	negativ	$r(52)=-0,29$, $p = .035$
	Plasmaspiegel (V6)	positiv	$r(47)=0,34$, $p = .018$
	PANSS-positiv (V13)	negativ	$r(52)=-0,29$, $p = .033$
	BPRS (V13)	negativ	$r(52)=-0,25$, $p = .067$
	SAS (V13)	negativ	$r(52)=-0,33$, $p = .015$
	SWN-Score (V13)	negativ	$r(51)=-0,25$, $p = .077$
Woche 6 (V8)	SAS (V8)	negativ	$r(52)=-0,26$, $p = .061$
	Plasmaspiegel (V8)	positiv	$r(47)=0,53$, $p < .001$
	PANSS-positiv (V13)	negativ	$r(52)=-0,24$, $p = .093$
	SWN-Score (V13)	negativ	$r(51)=-0,24$, $p = .085$
	SAS (V13)	negativ	$r(52)=-0,25$, $p = .079$

3.5.2.1.2 Clozapin

In Tabelle 17 sind auftretende signifikante Korrelationen der untersuchten Parameter zur Medikamentendosis gelistet.

Tabelle 17: Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit der Medikamentendosis in der Clozapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Medikamenten-dosis (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
Woche 2 (V4)	PANSS-total (V4)	negativ	$r(52)=-0,29$, $p= .026$
	PANSS-positiv (V4)	negativ	$r(52)=-0,25$, $p= .058$
	PANSS-generell (V4)	negativ	$r(52)=-0,33$, $p= .011$
	PANSS-total (V13)	negativ	$r(56)=-0,31$, $p= .017$
	PANSS-negativ (V13)	negativ	$r(56)=-0,27$, $p= .042$
	PANSS-generell (V13)	negativ	$r(56)=-0,35$, $p= .007$
	PANSS-positiv (V13)	negativ	$r(56)=-0,22$, $p= .092$
	BPRS (V13)	negativ	$r(56)=-0,29$, $p= .025$
Woche 4 (V6)	SWN-Score (V6)	positiv	$r(55)=0,24$, $p= .067$
	Plasmaspiegel (V6)	positiv	$r(49)=0,41$, $p= .003$
	SWN-Score (V13)	positiv	$r(55)=0,27$, $p= .043$
Woche 6 (V8)	PANSS-positiv (V8)	positiv	$r(56)=-0,23$, $p= .086$
	Plasmaspiegel (V8)	positiv	$r(49)=0,42$, $p= .002$
	SWN-Score (V8)	positiv	$r(55)= 0,26$, $p= .049$
	PANSS-total (V13)	negativ	$r(56)=-0,26$, $p= .056$
	PANSS-negativ (V13)	negativ	$r(56)=-0,25$, $p= .064$
	PANSS-generell (V13)	negativ	$r(56)=-0,26$, $p= .053$
	BPRS (V13)	negativ	$r(56)=-0,27$, $p= .045$
	SWN-Score (V13)	negativ	$r(55)=0,24$, $p= .077$

3.5.2.2 Medikamenten-Plasmaspiegel

3.5.2.2.1 Olanzapin-Gruppe

In Tabelle 18 sind auftretende signifikante Korrelationen der untersuchten Parameter zum Medikamenten-Plasmaspiegel gelistet.

Tabelle 18: Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit den Medikamenten-Plasmaspiegeln in der Olanzapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Medikamenten-Plasmaspiegel (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
Woche 1 (V3)	SWN-Score (V13)	positiv	$r(3)=0,99, p= .089^*$
Woche 4 (V6)	Medikamentendosis(V6)	positiv	$r(47)=0,34, p= .018$
	SWN-Score (V13)	negativ	$r(46)=-0,48, p= .001$
Woche 6 (V8)	SWN (V8)	negativ	$r(46)=0,25, p= .091$
	Medikamentendosis(V8)	negativ	$r(46)=-0,52, p< .001$
	SWN (13)	negativ	$r(46)=-0,37, p= .011$

*Validität fraglich da nur drei Plasmaspiegel vorlagen

3.5.2.2.2 Clozapin-Gruppe

In Tabelle 19 sind auftretende signifikante Korrelationen der untersuchten Parameter zum Medikamenten-Plasmaspiegel gelistet.

Tabelle 19: Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit den Medikamenten-Plasmaspiegeln in der Clozapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Medikamenten-Plasmaspiegel (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
Woche 1 (V3)	SWN-Score (V13)	positiv	$r(3)=0,99, p= .089^*$
Woche 2 (V4)	PANSS-positiv (V4)	positiv	$r(49)=0,24, p= .089$

	SWN-Score (V4)	positiv	$r(49)=-0,29, p= .041$
	SWN-Score (V13)	negativ	$r(49)=-0,26, p= .070$
Woche 4 (V6)	PANSS-total (V6)	positiv	$r(49)=0,258, p= .073$
	PANSS-positiv (V6)	positiv	$r(49)=0,35, p= .012$
	PANSS-generell (V6)	positiv	$r(49)=0,27, p= .057$
	BPRS (V6)	positiv	$r(49)=0,31, p= .028$
	Clozapin-Dosis (V6)	positiv	$r(49)=0,41, p= .003$
	PANSS-positiv (V13)	positiv	$r(49)=0,27, p= .057$
Woche 6 (V8)	PANSS-total (V8)	positiv	$r(49)=0,32, p= .024$
	PANSS-positiv (V8)	positiv	$r(49)=0,44, p= .002$
	PANSS-generell (V8)	positiv	$r(49)=0,30, p= .035$
	BPRS (V8)	positiv	$r(49)=0,36, p= .009$
	Clozapin-Dosis (V8)	positiv	$r(49)=0,42, p= .002$
	Clozapin-Dosis (V13)	positiv	$r(49)=0,42, p= .002$
	PANSS-positiv (V13)	positiv	$r(49)=0,25, p= .078$

*Validität fraglich da nur drei Plasmaspiegel vorlagen

3.5.3 Korrelation zwischen Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen und dem Gewicht

3.5.3.1 Olanzapin-Gruppe

In Tabelle 20 sind auftretende signifikante Korrelationen der untersuchten Parameter zum Gewicht gelistet.

Tabelle 20: Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit dem Gewicht in der Olanzapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Gewicht (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
Beginn (V2)	PANSS-negativ (V13)	positiv	$r(52)=0,25, p= .072$
Woche 1 (V3)	PANSS-negativ (V13)	positiv	$r(52)=0,23, p= .091$
Woche 2 (V4)	PANSS-negativ (V13)	positiv	$r(52)=0,24, p= .083$
Woche 4 (V6)	CGI-Score (V6)	positiv	$r(52)=0,28, p= .040$

Woche 6 (V8)	PANSS-negativ (V8)	positiv	$r(52)=0,27, p= .049$
	PANSS-negativ (V13)	positiv	$r(52)=0,25, p= .073$

3.5.3.2 Clozapin-Gruppe

Bei der Berechnung der Korrelationen zwischen den Visiten V2 zu V13, V3 zu V13, V4 zu V13 und V6 zu V13 ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

In Tabelle 21 sind auftretende signifikante Korrelationen der untersuchten Parameter zum Gewicht gelistet.

Tabelle 21: Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit dem Gewicht in der Clozapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Gewicht (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
Beginn (V2)	PANSS-total (V2)	negativ	$r(56)=-0,26, p= .048$
	PANSS-positiv (V2)	negativ	$r(56)=-0,25, p= .061$
	PANSS-generell (V2)	negativ	$r(56)=-0,25, p= .063$
	BPRS (V2)	negativ	$r(56)=-0,24, p= .067$
Woche 1 (V3)	PANSS-total (V3)	negativ	$r(56)=-0,23, p= .077$
Woche 2 (V4)	PANSS-total (V4)	negativ	$r(56)=-0,28, p= .036$
	PANSS-generell (V4)	negativ	$r(56)=-0,31, p= .017$
	PANSS-negativ (V4)	negativ	$r(56)=-0,23, p= .077$
	BPRS (V4)	negativ	$r(56)=-0,25, p= .059$
	CGI-Score (V4)	negativ	$r(56)=-0,25, p= .056$
Woche 4 (V6)	PANSS-generell (V6)	negativ	$r(56)=-0,24, p= .072$
Woche 6 (V8)	PANSS-generell (V8)	negativ	$r(56)=-0,25, p= .059$
	PANSS-generell (V13)	negativ	$r(56)=-0,24, p= .075$

3.5.4 Korrelationen der Eigen-/ Fremdbeurteilungsskalen zu den Monoamin-Metaboliten

3.5.4.1 Olanzapin-Gruppe

Die Monoamin-Metabolite zu Studienbeginn (V2) und in Woche 1 (V3) korrelierten in keinem Fall signifikant mit dem PANSS oder anderen psychometrischen Testungen in Woche 26 (V13). Erst ab Woche 4 (V6) kam es zu signifikanten Zusammenhängen. In Tabelle 22 sind auftretende signifikante Korrelationen der untersuchten Parameter zu den Monoamin-Metaboliten gelistet. Exemplarisch werden auch Zusammenhänge gelistet, die das Signifikanzniveau nicht ganz erreichen.

Tabelle 22: Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit den Monoamin-Metaboliten in der Olanzapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
5-HIAA (V2)	PANSS-total (V2)	positiv	$r(46)=0,36$, $p= .013$
	PANSS-negativ (V2)	positiv	$r(46)=0,37$, $p= .012$
	BPRS (V2)	positiv	$r(46)=0,35$, $p= .015$
	PANSS-generell (V2)	positiv	$r(46)=0,34$, $p= .021$
MHPG (V2)	PANSS-generell (V2)	negativ	$r(44)=-0,31$, $p= .042$
	BPRS (V2)	negativ	$r(44)=-0,25$, $p= .091$
5-HIAA/MHPG (V2)	PANSS-total (V2)	positiv	$r(44)=0,44$, $p= .003$
	PANSS-negativ (V2)	positiv	$r(44)=0,35$, $p= .020$
	PANSS-generell (V2)	positiv	$r(44)=0,51$, $p< .001$
5-HIAA (V3)	PANSS-total (V3)	positiv	$r(46)=0,31$, $p= .034$
	PANSS-negativ (V3)	positiv	$r(46)=0,31$, $p= .039$
	PANSS-generell (V3)	positiv	$r(46)=0,32$, $p= .031$
	BPRS (V3)	positiv	$r(46)=0,31$, $p= .034$
	SAS (V3)	positiv	$r(46)=0,31$, $p= .033$
HVA/5-HIAA (V3)	PANSS-total (V3)	negativ	$r(46)=-0,31$, $p= .034$
	PANSS-negativ (V3)	negativ	$r(46)=-0,30$, $p= .042$

	PANSS-generell (V3)	negativ	$r(46)=-0,31, p= .035$
	BPRS (V3)	negativ	$r(46)=-0,26, p= .072$
	SAS (V3)	negativ	$r(46)=-0,27, p= .060$
HVA/MHPG (V3)	PANSS-negativ (V3)	positiv	$r(44)=0,33, p= .029$
5-HIAA/MHPG (V3)	SAS(V3)	positiv	$r(44)=0,41, p= .006$
	BPRS(V3)	positiv	$r(44)=0,28, p= .059$
HVA (V6)	SWN-Score (V6)	positiv	$r(45)=0,40, p= .006$
	CGI-Score (V6)	negativ	$r(46)=-0,28, p= .058$
	PANSS-Positiv (V13)	negativ	$r(46)=-0,31, p= .038$
	SWN-Score (V13)	positiv	$r(45)=0,25, p= .094$
HVA (V3-V6)	CGI (V6)	positiv	$r(46)=0,26, p= .072$
5-HIAA (V2-V3)	SAS (V13)	negativ	$r(46)=0,28, p= .057$
5-HIAA (V3-V6)	CGI-Score (V6)	positiv	$r(46)=0,37, p= .011$
HVA/5-HIAA (V6)	SWN-Score	positiv	$r(45)=0,35, p= .017$
	CGI-Score (V6)	negativ	$r(46)=-0,30, p= .040$
	BPRS (V6)	negativ	$r(46)=-0,26, p= .074$
	PANSS-positiv (V6)	negativ	$r(46)=-0,30, p= .040$
HVA/MHPG (V6)	SWN-Score (V6)	positiv	$r(43)=0,26, p= .090$

3.5.4.2 Clozapin-Gruppe

Die Monoamin-Metabolite zu Studienbeginn (V2)) korrelierten in keinem Fall signifikant mit dem PANSS oder anderen psychometrischen Testungen in Woche 26 (V13). Erst ab Woche 2 (V4) kam es zu signifikanten Zusammenhängen. In Tabelle 23 sind auftretende signifikante Korrelationen der untersuchten Parameter zu den Monoamin-Metaboliten gelistet.

Tabelle 23: Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
MHPG (V2)	PANSS-positiv (V2)	negativ	$r(52)=-0,03, p= .025$
HVA/MHPG (V2)	BPRS (V2)	positiv	$r(51)=-0,25, p= .068$
HVA (V3)	SAS (V3)	negativ	$r(51)=-0,27, p= .054$
HVA (V2/V3)	PANSS-positiv (V3)	negativ	$r(51)=-0,28, p= .047$
	SAS (V3)	positiv	$r(51)=0,23, p= .094$
HVA (V2-V3)	SAS (V3)	positiv	$r(51)=0,31, p= .023$
MHPG (V3)	PANSS-generell	positiv	$r(52)=0,23, p= .094$
MHPG (V2-V3)	PANSS-positiv (V3)	negativ	$r(52)=-0,33, p= .018$
MHPG (V2/V3)	PANSS-positiv (V3)	negativ	$r(52)=-0,30, p= .030$
HVA/MHPG (V3)	PANSS-generell (V3)	negativ	$r(51)=-0,30, p= .033$
	CGI-Score (V3)	negativ	$r(51)=-0,28, p= .041$
	PANSS-generell (V13)	negativ	$r(51)=-0,29, p= .033$
5-HIAA (V3-V6)	CGI-Score (V6)	positiv	$r(51)=0,38, p= .005$
5-HIAA (V3/V6)	CGI-Score (V6)	negativ	$r(51)=0,32, p= .020$
5-HIAA (V6)	SWN-Score (V13)	positiv	$r(50)=0,28, p= .050$
5-HIAA/MHPG (V6)	SWN-Score (V13)	positiv	$r(50)=0,30, p= .035$

3.5.5 Korrelationen der Monoamin-Metabolite zu pharmakologischen Variablen

3.5.5.1 Medikamentendosis

3.5.5.1.1 Olanzapin-Gruppe

Es konnten weder in Woche 1 (V3) noch in Woche 4 (V6) signifikante Korrelationen zwischen Monoamin-Metaboliten und pharmakologischen Variablen detektiert werden.

3.5.5.1.2 Clozapin-Gruppe

In Tabelle 24 sind auftretende signifikante Korrelationen Clozapin-Dosis zu den Monoamin-Metaboliten gelistet.

Tabelle 24: Korrelationen der Clozapin-Dosis mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
HVA (V3)	Clozapin-Dosis (V3)	positiv	$r(51)=0,28$, $p= .043$
HVA/MHPG (V3)	Clozapin-Dosis (V3)	positiv	$r(51)=0,33$, $p= .017$
HVA (V6)	Clozapin-Dosis (V13)	positiv	$r(51)=0,28$, $p= .046$
HVA/5-HIAA (V6)	Clozapin-Dosis (V13)	positiv	$r(51)=0,31$, $p= .025$
HVA/MHPG (V6)	Clozapin-Dosis (V13)	positiv	$r(51)=0,38$, $p= .007$

3.5.5.2 Plasmaspiegel

3.5.5.2.1 Olanzapin-Gruppe

In Woche 1 (V3) wurden keine signifikanten Korrelationen der Monoamin-Metabolite zu den Olanzapin-Plasmaspiegeln detektiert. In Tabelle 25 sind auftretende signifikante Korrelationen der Olanzapin-Plasmaspiegel zu den Monoamin-Metaboliten gelistet.

Tabelle 25: Korrelationen der Olanzapin-Plasmaspiegel mit den Monoamin-Metaboliten in der Olanzapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
MHPG (V3-V6)	Plasmaspiegel (V6)	negativ	$r(40)=-0,36$, $p= .020$
MHPG (V3-V6)	Plasmaspiegel (V13)	negativ	$r(40)=-0,38$, $p= .016$
MHPG (V3/V6)	Plasmaspiegel (V13)	negativ	$r(40)=-0,38$, $p= .017$

3.5.5.2.2 Clozapin-Gruppe

In Tabelle 26 sind auftretende signifikante Korrelationen der Clozapin-Plasmaspiegel zu den Monoamin-Metaboliten gelistet.

Tabelle 26: Korrelationen der Clozapin-Plasmaspiegel mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
HVA/MHPG (V2)	Plasmaspiegel (V13)	positiv	$r(45)=0,32$, $p= .030$
5-HIAA/MHPG (V2)	Plasmaspiegel (V13)	positiv	$r(45)=0,30$, $p= .043$
HVA (V3)	Plasmaspiegel (V3)	negativ	$r(3)=-0,99$, $p= .078^*$
	Plasmaspiegel (V13)	positiv	$r(45)=0,42$, $p= .004$
HVA/MHPG (V3)	Plasmaspiegel (V13)	positiv	$r(45)=0,47$, $p= .001$
HVA/MHPG (V6)	Plasmaspiegel (V6)	positiv	$r(45)=0,38$, $p= .010$
	Plasmaspiegel (V13)	positiv	$r(45)=0,47$, $p= .001$
HVA (V6)	Plasmaspiegel (V13)	positiv	$r(45)=0,30$, $p= .043$
HVA/5-HIAA (V6)	Plasmaspiegel (V13)	positiv	$r(45)=0,39$, $p= .009$

*Validität fraglich da nur drei Plasmaspiegel vorlagen

3.5.6 Korrelation der Monoamin-Metaboliten zum Gewicht

3.5.6.1 Olanzapin-Gruppe

Zwischen dem Gewicht zu Studienbeginn (V2) bestand keine signifikante Korrelation zu Monoamin-Metaboliten-Konzentrationen (V2, V13).

3.5.6.2 Clozapin-Gruppe

Zwischen dem Gewicht zu Studienbeginn (V2) bestanden kaum signifikante Korrelationen zu Monoamin-Metaboliten-Konzentrationen (V2, V13). Lediglich der Quotient HVA/MHPG ($r(51)=0,28$, $p= .043$) korrelierte signifikant positiv mit der Variable Gewicht (V2) .

3.5.7 Korrelationen der Monoamin-Metabolite zu anamnestischen Daten

3.5.7.1 Alter

3.5.7.1.1 Olanzapin-Gruppe

In Tabelle 27 sind auftretende signifikante Korrelationen des Alters der Probanden (V2) zu den Monoamin-Metaboliten gelistet.

Tabelle 27: Korrelationen des Alters der Probanden (V2) mit den Monoamin-Metaboliten in der Olanzapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
HVA (V2)	Alter (V2)	negativ	$r(46)=-0,29$, $p= .045$
5-HIAA/MHPG (V2)		negativ	$r(44)=-0,35$, $p= .019$
HVA/5-HIAA (V2)		positiv	$r(46)=0,40$, $p= .005$
MHPG (V3)		positiv	$r(44)=0,30$, $p= .046$
5-HIAA/MHPG (V3)		negativ	$r(44)=-0,32$, $p= .031$

3.5.7.1.2 Clozapin-Gruppe

In Tabelle 28 sind auftretende signifikante Korrelationen des Alters der Probanden (V2) zu den Monoamin-Metaboliten gelistet.

Tabelle 28: Korrelationen des Alters der Probanden (V2) mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
HVA (V2-V3)	Alter (V2)	negativ	$r(51)=-0,36$, $p= .008$
HVA (V2/V3)		negativ	$r(51)=-0,29$, $p= .035$
HVA/ (V2/V6)		negativ	$r(51)=-0,27$, $p= .048$

3.5.7.2 Dauer der Erkrankung

3.5.7.2.1 Olanzapin-Gruppe

In Tabelle 29 sind auftretende signifikante Korrelationen der Dauer der Erkrankung (V2) zu den Monoamin-Metaboliten gelistet.

Tabelle 29: Korrelationen der Dauer der Erkrankung (V2) mit den Monoamin-Metaboliten in der Olanzapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
MHPG (V2)	Dauer der Erkrankung (V2)	positiv	$r(44)=0,33, p= .026$
5-HIAA/MHPG (V2)		negativ	$r(44)=-0,30, p= .046$
MHPG (V3)		positiv	$r(44)=0,38, p= .011$
5-HIAA/MHPG (V3)		negativ	$r(44)=-0,37, p= .013$

3.5.7.2.2 Clozapin-Gruppe

In Tabelle 30 sind auftretende signifikante Korrelationen der Dauer der Erkrankung (V2) zu den Monoamin-Metaboliten gelistet.

Tabelle 30: Korrelationen der Dauer der Erkrankung (V2) mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
HVA (V3)	Dauer der Erkrankung (V2)	positiv	$r(50)=0,36, p= .010$
HVA/5-HIAA (V3)		positiv	$r(50)=0,38, p= .006$

3.5.8 Korrelation der Monoamin-Metabolite untereinander

3.5.8.1 Olanzapin-Gruppe

In Tabelle 31 sind auftretende signifikante Korrelationen der Monoamin-Metaboliten untereinander gelistet.

Tabelle 31: Korrelationen der Monoamin-Metaboliten untereinander in der Olanzapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
HVA/5-HIAA (V2)	HVA (V2)	positiv	$r(46)=0,67$, $p < .001$
	5-HIAA (V2)	negativ	$r(46)=-0,46$, $p = .001$
HVA/MHPG (V2)	HVA (V2)	positiv	$r(44)=0,84$, $p < .001$
	HVA/5-HIAA (V2)	positiv	$r(44)=0,53$, $p < .001$
	MHPG (V2)	negativ	$r(44)=-0,48$, $p = .001$
5-HIAA/MHPG (V2)	HVA (V2)	positiv	$r(44)=0,30$, $p = .046$
	5-HIAA (V2)	positiv	$r(44)=0,72$, $p < .001$
	HVA/MHPG (V2)	positiv	$r(44)=0,61$, $p < .001$
	MHPG (V2)	negativ	$r(44)=-0,61$, $p < .001$
HVA/5-HIAA (V3)	HVA (V3)	positiv	$r(46)=0,65$, $p < .001$
	5-HIAA (V3)	negativ	$r(46)=-0,48$, $p = .001$
HVA/MHPG (V3)	HVA (V3)	positiv	$r(44)=0,84$, $p < .001$
	HVA/5-HIAA (V3)	positiv	$r(44)=0,49$, $p = .001$
	MHPG (V3)	negativ	$r(44)=-0,48$, $p = .001$
5-HIAA/MHPG (V3)	5-HIAA (V3)	positiv	$r(44)=0,65$, $p < .001$
	HVA/5-HIAA (V3)	negativ	$r(44)=-0,32$, $p = .034$
	HVA/MHPG (V3)	positiv	$r(44)=0,52$, $p < .001$
	MHPG (V3)	negativ	$r(44)=-0,66$, $p < .001$
HVA/5-HIAA (V6)	HVA (V6)	positiv	$r(46)=0,54$, $p < .001$
	5-HIAA (V6)	negativ	$r(46)=-0,64$, $p < .001$
HVA/MHPG (V6)	HVA (V6)	positiv	$r(44)=0,85$, $p < .001$
	HVA/5-HIAA (V6)	positiv	$r(44)=0,42$, $p = .005$
	MHPG (V6)	negativ	$r(44)=-0,53$, $p < .001$

5-HIAA/MHPG (V6)	HVA (V6)	positiv	$r(44)=0,32, p= .033$
	5-HIAA (V6)	positiv	$r(44)=0,74, p< .001$
	HVA/MHPG (V6)	positiv	$r(44)=0,61, p< .001$
	HVA/5-HIAA (V6)	negativ	$r(44)=-0,34, p= .024$
	MHPG (V6)	negativ	$r(44)=-0,59, p< .001$

3.5.8.2 Clozapin-Gruppe

In Tabelle 32 sind auftretende signifikante Korrelationen der Monoamin-Metaboliten untereinander gelistet.

Tabelle 32: Korrelationen der Monoamin-Metaboliten untereinander in der Clozapin-Gruppe

Die p-Werte der signifikanten Korrelationen werden fett dargestellt.

Metabolit (Zeitpunkt)	Parameter (Zeitpunkt)	Art der Korrelation	Signifikanz
HVA/5-HIAA (V2)	HVA (V2)	positiv	$r(51)=0,82, p< .001$
	5-HIAA (V2)	negativ	$r(51)=-0,59, p< .001$
HVA/MHPG (V2)	HVA (V2)	positiv	$r(51)=0,84, p< .001$
	HVA/5-HIAA (V2)	positiv	$r(51)=0,68, p< .001$
	MHPG (V2)	negativ	$r(51)=-0,50, p< .001$
5-HIAA/MHPG (V2)	HVA/5-HIAA (V2)	negativ	$r(51)=-0,40, p= .004$
	5-HIAA (V2)	positiv	$r(51)=0,72, p< .001$
	HVA/MHPG (V2)	positiv	$r(51)=0,28, p= .046$
	MHPG (V2)	negativ	$r(51)=-0,63, p< .001$
HVA/5-HIAA (V3) V3	HVA (V3)	positiv	$r(51)=0,81, p< .001$
	5-HIAA (V3)	negativ	$r(51)=-0,49, p< .001$
HVA/MHPG (V3)	HVA (V3)	positiv	$r(51)=0,81, p< .001$
	HVA/5-HIAA (V3)	positiv	$r(51)=0,75, p< .001$
	MHPG (V3)	negativ	$r(51)=-0,44, p= .001$
5-HIAA/MHPG (V3)	5-HIAA (V3)	positiv	$r(51)=0,60, p< .001$
	HVA/5-HIAA (V3)	negativ	$r(51)=-0,32, p= .024$
	HVA/MHPG (V3)	positiv	$r(51)=0,31, p= .029$

	MHPG (V3)	negativ	$r(51)=-0,60, p < .001$
5-HIAA (V6)	HVA (V6)	positiv	$r(51)=0,48, p < .001$
MHPG (V6)	HVA (V6)	positiv	$r(51)=0,30, p = .032$
	5-HIAA (V6)	positiv	$r(51)=0,36, p = .009$
HVA/5-HIAA (V6)	HVA (V6)	positiv	$r(51)=0,71, p < .001$
HVA/MHPG (V6)	HVA (V6)	positiv	$r(51)=0,76, p < .001$
	HVA/5-HIAA (V6)	positiv	$r(51)=0,72, p < .001$
5-HIAA/MHPG (V6)	5-HIAA (V6)	positiv	$r(51)=0,57, p < .001$
	HVA/MHPG (V6)	positiv	$r(51)=0,50, p < .001$
	MHPG (V6)	negativ	$r(51)=-0,44, p = .001$

3.5.9 Zusammenfassung der Pearson-Produkt-Moment-Korrelation

Die Korrelationen der Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen miteinander zeigten zu allen untersuchten Zeitpunkten (V2–V8 und V13) eine positive Korrelation zwischen dem PANSS-total, PANSS-negativ, PANSS-positiv, PANSS-generell, CGI-Score, BPRS und SAS; dagegen korrelierten alle Testergebnisse negativ mit den Resultaten des SWN-Scores.

Die Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen wiesen signifikante negative Korrelationen zu der Medikamentendosis in beiden Gruppen auf, was die Verbesserung der Psychopathologie widerspiegelt. Auch die Plasmaspiegel zeigten weitgehend negative Korrelationen zu den Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen (Ausnahme SWN-Score). Die Korrelationen der Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen zu den Monoamin-Metaboliten waren heterogen und werden in der Diskussion ausführlich besprochen. Gleiches gilt für die Korrelationen der Medikamentendosis/bzw. Plasmaspiegel und die Monoamin-Metabolite. Das Körpergewicht der Patienten korrelierte mit einigen wenigen Parametern der Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen bzw. der Monoamin-Metabolite, die Korrelationen waren in den Medikamentengruppen verschieden. Zwischen den untersuchten Monoamin-Metaboliten und Körpergewicht bestand keine signifikante Korrelation. Auch das Alter und die Dauer der Erkrankung korrelierten in den Medikamentengruppen verschieden mit diversen Parametern der Monoamin-Metabolite. Bei der Korrelation der Monoamin-Metabolite untereinander waren

die beiden Medikamentengruppen dagegen vergleichbar. Zu den untersuchten Zeitpunkten (V2, V3 und V6) bestand eine signifikant positive Korrelation zwischen HVA/5-HIAA und HVA und eine signifikant negative Korrelation zu 5-HIAA sowie eine positive Korrelation zwischen HVA/MHPG und HVA/5-HIAA bzw. HVA. 5-HIAA/MHPG korrelierte positiv mit HVA, 5-HIAA, HVA/MHPG sowie HVA/5-HIAA (V3). Alle Metaboliten-Quotienten korrelierten negativ mit MHPG zu allen Zeitpunkten; dabei nahm die Korrelation von V2 nach V6 zu. In der Clozapin-Gruppe trat eine positive Korrelation zwischen MHPG, HVA und 5-HIAA bei V6 auf.

3.6 Ergebnisse der Regressionsanalysen

Die Ergebnisse der schrittweise, rückwärtsgerichteten logistischen Regression für die prädiktiven Variablen für ein günstiges *Outcome* (Verbesserung der Psychopathologie nach 26 Wochen um mindestens 30% erhoben mit dem PANSS-total-Score) bei einer Therapie mit Olanzapin/Clozapin schließen die Daten von 108 Patienten ein. Für jeden Zeitpunkt wurden mehrere binäre logistische Regressionen mit mehreren Prädiktorvariablen durchgeführt. Im folgenden sind die (tendenziell) signifikanten Ergebnisse hervorgehoben.

3.6.1 Klinische Prädiktoren

3.6.1.1 Psychopathologie über Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen

3.6.1.1.1 Frühe *Response*

Die frühe *Response* (errechnet aus PANSS in V_x (Woche(x)) – PANSS in V13 (Woche 26)/PANSS in $V(x)$) konnte für Woche 3, Woche 4 und Woche 6 als robuster Prädiktor für ein günstiges *Outcome* nach 26 Wochen in beiden Medikamentengruppen identifiziert werden (Olanzapin-Gruppe: Woche 1 (V3) $p=.001$, Woche 2 (V4) $p=.006$, Woche 4 (V6) $p= .001$, Woche 6 (V8) $p< .001$; Clozapin-Gruppe Woche 2 (V4) $p= .026$, Woche 4 (V6) $p= .003$, Woche 6 (V8) $p= .007$, siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Frühen Response für die Prädiktion eines günstigen Outcomes nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
V3	OR=1,15 [1,06; 1,26], $p = .001$	OR=1,04 [0,96; 1,12], $p = .347$
V4	OR=1,14 [1,04; 1,25], $p = .006$	OR=1,10 [1,01; 1,20], $p = .026$
V6	OR=1,16 [1,06; 1,27], $p = .001$	OR=1,07 [1,02; 1,12], $p = .003$
V8	OR=1,11 [1,05; 1,17], $p < .001$	OR=1,11 [1,03; 1,20], $p = .007$

3.6.1.1.2 PANSS-negativ

Die PANSS-negativ in Woche 4 (V6) zeigte in der Olanzapin-Gruppe ein tendenziell signifikantes Ergebnis ($p = .080$, siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des PANSS-negativ für die Prädiktion eines günstigen Outcomes nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
V2	OR=1,05 [0,94; 1,18], $p = .394$	OR=1,08 [0,95; 1,23], $p = .238$
V3	OR=1,14 [0,96; 1,36], $p = .140$	OR=1,07 [0,93; 1,24], $p = .330$
V4	OR=1,01 [0,79; 1,28], $p = .945$	OR=1,06 [0,83; 1,34], $p = .637$
V6	OR=1,14 [0,98; 1,32], $p = .080$	OR=1,10 [0,91; 1,33], $p = .319$
V8	OR=1,05 [0,80; 1,39], $p = .720$	OR=1,12 [0,89; 1,41], $p = .320$

3.6.1.1.3 PANSS-positiv

Der PANSS-positiv erwies sich ausschließlich für die Clozapin-Gruppe in Woche 2 (V4) ($p = .030$) und in Woche 6 (V8) ($p = .005$) zur Vorhersage des Outcomes in Woche 26 als geeignet (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des PANSS-positiv für die Prädiktion eines günstigen Outcomes nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
V2	OR=1,10 [0,93; 1,32], $p = .272$	OR=0,91 [0,75; 1,10], $p = .321$
V3	OR=1,18 [0,94; 1,48], $p = .157$	OR=0,89 [0,72; 1,09], $p = .259$

V4	OR=1,11 [0,85; 1,45], p= .450	OR=0,70 [0,51; 0,97], p= .030
V6	OR=1,18 [0,87; 1,58], p= .285	OR=0,85 [0,60; 1,21], p= .381
V8	OR=1,22 [0,78; 1,90], p= .386	OR=0,37 [0,19; 0,74], p= .005

3.6.1.1.4 Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika (SWN-Score)

Der SWN-Score in der Akutphase der Therapie wies keine signifikanten Ergebnisse für ein günstiges *Outcome* nach 26 Woche auf (siehe Tabelle 36).

Tabelle 36: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des SWN-Scores für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
V2	OR=1,00 [0,99; 1,02], p= .854	OR=1,01 [0,99; 1,03], p= .451
V4	OR=1,01 [0,98; 1,03], p= .473	OR=1,00 [0,97; 1,03], p= .888
V6	OR=1,00 [0,96; 1,03], p= .924	OR=0,99 [0,96; 1,02], p= .471
V8	OR=0,99 [0,95; 1,03], p= .647	OR=0,98 [0,95; 1,02], p= .443

3.6.1.1.5 Clinical Global Impression-Score (CGI-Score)

Der CGI-Score zeigte ausschließlich für die Olanzapin-Gruppe in Woche 2 (V4) ($p= .033$) einen signifikanten Werte (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des CGI-Scores für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
V2	OR=0,61 [0,19; 1,94], p= .404	OR=1,44 [0,42; 4,98], p= .565
V3	OR=0,70 [0,21; 2,35], p= .563	OR=0,83 [0,26; 2,63], p= .746
V4	OR=3,20 [1,10; 9,30], p= .033	OR=0,35[0,10; 1,19], p= .092
V6	OR=0,91[0,16; 5,24], p= .912	OR=0,45 [0,12; 1,71], p= .241
V8	OR=0,47[0,09; 2,35], p= .354	OR=0,29 [0,05, 1,72], p= .171

3.1.1.1.6 Brief-Psychiatric-Rating-Score (BPRS)

Der BPRS erwies sich ausschließlich für die Clozapin-Gruppe in Woche 2 (V4) ($p= .006$) und in Woche 6 (V8) ($p= .007$) zur Vorhersage des *Outcomes* in Woche 26 als geeignet (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des BPRS für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
V2	OR=0,98 [0,88; 1,09], $p= .696$	OR=1,01 [0,91; 1,12], $p= .845$
V3	OR=0,93 [0,81; 1,07], $p= .329$	OR=1,01 [0,91; 1,12], $p= .834$
V4	OR=0,95 [0,78; 1,15], $p= .577$	OR=1,32 [1,08; 1,61], $p= .006$
V6	OR=0,96 [0,74; 1,24], $p= .752$	OR=1,18 [0,95; 1,46], $p= .132$
V8	OR=1,00 [0,76; 1,32], $p= .974$	OR=1,53 [1,12; 2,08], $p= .007$

3.6.1.2 Gewicht

Das Gewicht der Patienten in der Akutphase der Therapie erwies sich als ungeeignet, ein günstiges *Outcome* nach 26 Wochen vorherzusagen (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des Gewichtes für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
V2	OR=0,98 [0,94; 1,03], $p= .405$	OR=1,01 [0,97; 1,06], $p= .598$
V3	OR=0,99 [0,94; 1,05], $p= .755$	OR=1,01 [0,97; 1,05], $p= .734$
V4	OR=0,96 [0,89; 1,02], $p= .193$	OR=1,01 [0,95 ;1,08], $p= .675$
V6	OR=0,98 [0,90; 1,06], $p= .563$	OR=1,01 [0,96; 1,07], $p= .614$
V8	OR=0,97 [0,90; 1,05], $p= .430$	OR=1,02 [0,95; 1,10], $p= .518$

3.6.1.3 Medikamentöse Therapie

Lediglich in Woche 1 (V3) in der Olanzapin- und in der Woche 4 (V6) in der Clozapin-Gruppe ergaben sich tendenziell signifikante Ergebnisse. Die Analyse des Plasmaspiegels in der Akutphase der Therapie zeigte keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Medikamentendosis und des Plasmaspiegels für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
Medikamentendosis		
V3	OR=1,44 [0,94; 2,20], $p= .091$	OR=1,00 [0,98; 1,01], $p= .650$
V4	OR=1,28 [0,88; 1,87], $p= .194$	OR=0,97 [0,94;1,00], $p=.055$
V6	OR=0,94 [0,64; 1,39], $p= .762$	OR=0,99 [0,98; 1,00], $p= .192$
V8	OR=0,80 [0,60; 1,05], $p= .111$	OR= 0,99 [0,98; 1,01], $p= .245$
Plasmaspiegel		
V4	OR=1,01 [0,94; 1,09], $p= .813$	OR=1,00 [1,00; 1,01], $p= .659$
V6	OR=0,96 [0,90; 1,03], $p= .263$	OR=1,00 [1,00; 1,01], $p= .600$
V8	OR=1,00 [1,06; 0,95], $p= .943$	OR=1,00 [1,00; 1,01], $p= .342$

3.6.1.4 Erkrankungsintensität und Erkrankungsdauer

Für die Erkrankungsintensität und -dauer ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse für ein günstiges *Outcome* nach 26 Wochen. Lediglich für die Clozapin-Gruppe ergab sich ein tendenziell signifikantes Ergebnis für die Erkrankungsintensität (siehe Tabelle 41).

Tabelle 41: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Erkrankungsintensität und -dauer für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
Erkrankungsintensität	OR=1,65 [0,64; 4,27], $p= .304$	OR=2,37 [0,96; 5,88], $p= .062$
Dauer der Erkrankung	OR=0,95 [0,80; 1,12], $p= .529$	OR=0,98 [0,85; 1,12], $p= .752$

3.6.1.5 Soziodemographische und anamnestische Patientenmerkmale

Das Alter, das Geschlecht, der Nikotin-Status, der Alkohol-Status und der Kaffee-Konsum (V1) spielten für das *Outcome* nach 26 Wochen in beiden Medikamentengruppen keine Rolle (siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit soziodemographischer Parameter für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
Alter	OR=0,99 [0,91; 1,08], $p= .803$	OR=0,93 [0,82; 1,05], $p= .262$
Geschlecht	OR=1,41 [0,31; 6,46], $p= .655$	OR=1,20 [0,26; 5,49], $p= .817$
Nikotin	OR=0,88 [0,14; 5,45], $p= .890$	OR=0,23 [0,03; 1,80], $p= .162$
Alkohol	OR=1,36 [0,06; 29,23], $p= .845$	OR=4,51 [0,34; 59,61], $p= .253$
Kaffee	OR=0,54 [0,09; 3,25], $p= .499$	OR=4,28 [0,38; 47,69], $p= .237$

3.6.1.6 Nebenwirkungen/Simpson-Angus-Score (SAS)

In der Clozapin-Gruppe war der SAS zu Studienbeginn (V2) ($p= .024$) und in Woche 1 (V3) ($p= .009$) als Prädiktor für das *Outcome* in Woche 26 geeignet. Für die Olanzapin-Gruppe ergab sich lediglich ein tendenziell signifikantes Ergebnis ($p= .108$) in Woche 1 (V3) (siehe Tabelle 43).

Tabelle 43: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des SAS für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

	Olanzapin	Clozapin
V2	OR=1,04 [0,90; 1,20], $p= .572$	OR=1,17 [1,02; 1,34], $p= .024$
V3	OR=1,14 [0,97; 1,34], $p= .108$	OR=1,22 [1,05; 1,42], $p= .009$
V4	OR=1,07 [0,76; 1,51], $p= .708$	OR=1,23 [0,80; 1,89], $p= .350$
V6	OR=1,05 [0,72; 1,54], $p= .797$	OR=1,00 [0,71; 1,40], $p= .983$
V8	OR=0,93 [0,62; 1,41], $p= .749$	OR=0,73 [0,43; 1,22], $p= .230$

3.6.2 Biologische Prädiktoren

3.6.2.1 Monoamin-Metabolite

Für HVA ergaben sich für beide Medikamentengruppen in Woche 4 (V6) (Olanzapin-Gruppe $OR=1,35$ [1,06; 1,73], $p= .015$; Clozapin-Gruppe $OR=1,21$ [1,00; 1,46], $p = .045$) ein signifikanter Wert. 5-HIAA und MHPG spielten für das *Outcome* nach 26 Wochen in beiden Medikamentengruppen keine Rolle (siehe Tabelle 44).

Tabelle 44: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit von HVA, 5-HIAA und MHPG für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

		Olanzapin	Clozapin
HVA	V2	$OR=1,2$ [0,71; 2,30], $p= .410$	$OR=1,05$ [0,60; 1,83], $p= .847$
	V3	$OR=1,46$ [0,72; 2,96], $p= .292$	-
	V6	$OR=1,35$ [1,06; 1,73], $p= .015$	$OR=1,21$ [1,00; 1,46]; $p= .045$
5-HIAA	V2	$OR=0,88$ [0,42; 1,85], $p= .752$	$OR=0,93$ [0,49; 1,77], $p= .830$
	V3	$OR=0,59$ [0,23; 1,47], $p= .258$	$OR=0,58$ [0,17; 1,99], $p= .390$
	V6	$OR=0,87$ [0,30; 2,55], $p= .806$	$OR=0,57$ [0,02; 1,626], $p= .295$
MHPG	V2	$OR=1,09$ [0,784; 1,53], $p= .589$	$OR=0,83$ [0,35; 1,94], $p= .677$
	V3	$OR=1,65$ [0,83; 3,28], $p= .152$	$OR=0,43$ [0,08; 2,22], $p= .319$
	V6	$OR=1,12$ [0,44; 2,82], $p= .800$	$OR=0,76$ [0,55; 1,04], $p= .096$

3.6.2.2 Monoamin-Metabolit-Quotienten (HVA/5-HIAA, HVA/MHPG, 5-HIAA/MHPG)

Der HVA/5-HIAA-Quotient zeigte in der Clozapin-Gruppe in Woche 4 (V6) ein deutlich signifikantes ($p= .022$) und in Woche 1 (V3) ein tendenziell signifikantes Ergebnis ($p= .108$). Der HVA/MHPG- und der 5-HIAA/MHPG-Quotient erwiesen sich in der Olanzapin-Gruppe in Woche 4 (V6) ($p= .022$ bzw. $p= .029$) geeignet zur Vorhersage eines günstigen *Outcomes* (siehe Tabelle 45).

Tabelle 45: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Quotienten HVA/5-HIAA, HVA/MHPG und 5-HIAA/MHPG für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

		Olanzapin	Clozapin
HVA/ 5-HIAA	V2	OR=0,58 [0,03, 9,65], $p= .710$	OR=2,13 [0,26,17,05], $p= .476$
	V3	OR=0,10 [0,00; 2,61], $p= .169$	OR=0,44 [0,16; 1,19], $p= .108$
	V6	OR=0,84 [0,02; 26,79], $p= .924$	OR=0,15 [0,03; 076], $p= .022$
HVA/ MHPG	V2	OR=0,40 [0,06; 2,37], $p= .317$	OR=0,49 [0,09; 2,59], $p= .407$
	V3	OR=0,49 [0,05; 4,26], $p= .522$	-
	V6	OR=0,28[0,10; 0,83], $p= .022$	OR=0,54 [0,08; 3,72], $p= .538$
5-HIAA/ MHPG	V2	OR=2,68[0,29; 24,32], $p= .381$	OR=2,34 [0,15; 36,49], $p= .542$
	V3	OR=5,14 [0,34; 77,37], $p= .236$	OR=4,92 [0,01; 1596,18], $p= .589$
	V6	OR=3,5 [1,14; 10,96], $p= .029$	OR=1,93 [0,04; 81,97], $p= .730$

3.6.2.3 Monoamin-Metabolit-Quotienten (V2/V3, V2/V6, V3/V6 für HVA, 5-HIAA und MHPG)

Der HVA-Quotient V2/V3 zeigte in beiden Medikamentengruppen keine signifikanten Ergebnisse. Die HVA-Quotienten V2/V6 und V3/V6 erwiesen sich dagegen als Prädiktoren für die Vorhersage eines günstigen *Outcomes* in Woche 26 für die Clozapin-Gruppe als geeignet ($p= .005$ bzw. $p= .007$).

Die 5-HIAA-Quotienten V2/V3, V2/V6 und V3/V6 erwiesen sich in beiden Medikamentengruppen als ungeeignete Prädiktoren zur Vorhersage eines günstigen *Outcomes* in Woche 26.

Für die MHPG-Quotienten V2/V6 und V3/V6 wurden in beiden Medikamentengruppen tendenziell signifikante Ergebnisse dokumentiert. Lediglich in der Clozapin-Gruppe erreichte der MHPG-Quotient V2/V6 statistische Signifikanz ($p= .036$) (siehe Tabelle 46). Für den MHPG-Quotienten V2/V3 ergab sich ein tendenziell signifikantes Ergebnis in der Clozapin-Gruppe. Die Ergebnisse der Quotienten MHPG V2/V3 und HVA V2/V6 wiesen hohe Grenze des Konfidenzintervalls auf, das ein Anzeichen für schlecht schätzbare und somit schlecht verallgemeinerbare Ergebnisse sind.

Tabelle 46: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Quotienten V2/V3, V2/V6 und V3/V6 für HVA, 5-HIAA und MHPG für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen

Meta-bolit	Quotient	Olanzapin	Clozapin
HVA	V2/V3	OR=0,11 [0,00; 14,40], $p= .377$	OR=0,00 [0,00; 4,55], $p= .115$
	V2/V6	OR=0,03 [0,00; 2,94], $p= .138$	OR=268,72 [5,54; 13026,31], $p= .005$
	V3/V6	OR=0,00 [0,00; 45,73], $p= .276$	OR=0,00 [0,00; 0,18], $p= .007$
5-HIAA	V2/V3	OR=0,11[0,00; 21551,01], $p= .728$	OR=319,03 [0,00; 121169226,14], $p= .379$
	V2/V6	-	OR=1,73[0,03; 92,81], $p= .786$
	V3/V6	OR=0,15 [0,00; 1802,56], $p= .692$	OR=0,69 [0,00; 4411082679,74], $p= .573$
MHPG	V2/V3	OR=64,18[0,01; 297194,29], $p= .334$	-
	V2/V6	-	OR=0,03 [0,00; 0,81], $p= .036$
	V3/V6	OR=0,00 [0,00; 2,15], $p= .059$	OR=10,17 [0,75; 137,89], $p= .081$

3.6.2.4 Monoamin-Metabolit-Differenzen (V2-V3, V2-V6, V3-V6 für HVA, 5-HIAA und MHPG)

Die HVA-Differenz V2-V3 zeigte in der Clozapin-Gruppe ein signifikantes Ergebnis ($p= .025$), alle anderen HVA-Differenzen (V2-V6, V3-V6) waren als Prädiktoren zur Vorhersage eines günstigen *Outcomes* nicht geeignet. Das Gleiche

gilt für die 5-HIAA-Differenz V3-V6. Bei MHPG zeigte nur die Differenz V3-V6 ein signifikantes Ergebnis ($p = .039$) in der Olanzapin-Gruppe.

Tabelle 47: Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Differenzen V2-V3, V2-V6 und V3-V6 für HVA, 5-HIAA und MHPG für die Prädiktion eines günstigen Outcomes nach 26 Wochen

Metabolit	Differenz	Olanzapin	Clozapin
HVA	V2-V3	OR=1,06 [0,60; 1,87], $p = .833$	OR=1,22 [1,02; 1,46], $p = .025$
	V3-V6	OR=1,47 [0,88; 2,43], $p = .134$	OR=0,95 [0,61; 1,46], $p = .818$
5-HIAA	V2-V3	OR= 1,61 [0,46; 5,65], $p = .450$	OR= 0,410 [0,09; 1,84], $p = .245$
	V3-V6	OR=0,54[0,21; 1,38], $p = .202$	OR=0,47[0,10; 2,09], $p = .327$
MHPG	V2-V3	OR=0,67 [0,18; 2,43], $p = .553$	-
	V3-V6	OR=1,69 [1,02; 2,78], $p = .039$	OR=0,80 [0,15; 4,17], $p = .796$

3.6.3 Regressionsanalysen: Monoamin-Metabolite – PANSS-positiv-, PANSS-negativ-Score und BPRS-, SWN-, SAS-, CGI-Score

3.6.3.1 PANSS-positiv-Score

In der folgenden Tabelle 48 werden die (tendenziell) signifikanten Ergebnisse der schrittweise rückwärtsgerichteten, logistischen Regressionsanalyse der Monoamin-Metabolite in der Akutphase (V2, V3, V6) für die Prädiktion eines günstigen Outcomes (Verbesserung des PANSS-positiv um 30% nach 26 Wochen (V13) in beiden Medikamentengruppen dokumentiert.

Während für die Clozapin-Gruppe schon zu Studienbeginn (V2) Faktoren definiert werden konnten, gelang dies in der Olanzapin-Gruppe erst ab Woche 4 (V6).

Tabelle 48: Regressionsanalyse der Monoamin-Metabolite in der Akutphase (V2, V3, V6) für die Prädiktion eines günstigen Outcomes (Verbesserung des PANSS-positiv-Score um 30% nach 26 Wochen (V13)).

Olanzapin		
V6	HVA	OR=1,65 [1,11; 2,46], $p= .013$
	5-HIAA	OR=0,60 [0,34; 1,06], $p= .082$
	HVA/MHPG	OR=0,12 [0,02; 0,72], $p= .020$
	5-HIAA/MHPG	OR=20,48 [1,16; 360,37], $p= .039$
Clozapin		
V2	HVA	OR=0,77 [0,58; 1,02], $p= .077$
	HVA/5-HIAA	OR=4,78 [1,07; 21,32], $p= .040$
	5-HIAA/MHPG	OR=5,79 [1,53; 21,88], $p= .010$
V3	MHPG	OR=1,63[1,02; 2,60], $p= .037$
	5-HIAA/MHPG	OR=5,08 [1,29; 20,07], $p= .020$
	HVA V2-V3	OR=2,16 [1,12; 4,15], $p= .021$
	HVA V2/V3	OR=2,16 [1,12; 4,15], $p= .021$
V6	HVA/5-HIAA	OR=0,49 [0,21; 1,16], $p= .107$
	HVA V3-V6	OR=0,83[0,95; 0,73], $p= .009$
	HVA V2/V6	OR=12,5 [1,09; 143,51], $p= .042$
	MHPG V2/V6	OR=0,05 [0,00; 0,77], $p= .032$
	MHPG V3/V6	OR=16,75 [1,00; 278,82], $p= .049$

3.6.3.1 PANSS-negativ-Score

In der folgenden Tabelle 49 werden die (tendenziell) signifikanten Ergebnisse der schrittweise rückwärtsgerichteten logistischen Regressionsanalyse der Monoamin-Metabolite in der Akutphase (V2, V3, V6) für die Prädiktion eines günstigen Outcomes (Verbesserung des PANSS-negativ um 30% nach 26 Wochen (V13)) in beiden Medikamentengruppen dokumentiert.

Für Olanzapin ergaben sich zu Studienbeginn (V2) keine signifikanten Ergebnisse. Die sehr großen Konfidenzintervalle sind ein Anzeichen für schlecht schätzbare und somit schlecht verallgemeinerbare Ergebnisse.

Tabelle 49: Regressionsanalyse der Monoamin-Metabolite in der Akutphase (V2, V3, V6) für die Prädiktion eines günstigen Outcomes (Verbesserung des PANSS-negativ-Score um 30% nach 26 Wochen (V13))

Olanzapin		
V6	5-HIAA V3-V6	OR=0,64 [0,42; 0,98], $p = .040$
	MHPG V3-V6	OR=9,84 [0,75; 128,43], $p = .081$
	MHPG V3/V6	OR=0,00 [0,00; 6,95], $p = .087$
Clozapin		
V2	5-HIAA	OR=0,61 [0,34; 1,101], $p = .102$
V2	MHPG	OR=1,90 [0,91; 3,97), $p = .084$
V2	5-HIAA/MHPG	OR=26,29 [1,18; 585,96), $p = .039$

3.6.3.3 Andere Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen

In der folgenden Tabelle 50 werden die (tendenziell) signifikanten Ergebnisse der schrittweise linearen Regressionsanalyse der Monoamin-Metabolite in der Akutphase (V2, V3, V6) für die Prädiktion der psychometrischen Scores (BPRS, SWN-Score, SAS, CGI-Score) in beiden Medikamentengruppen dokumentiert.

In der Olanzapin-Gruppe wurden für V2 keine (tendenziell) signifikanten Ergebnisse erzielt, in der Clozapin-Gruppe war das für den SAS und für den CGI-Score der Fall. Auch zu V3 gab es in der Olanzapin-Gruppe für keinen der Scores (tendenziell) signifikante Prädiktoren. In der Clozapin-Gruppe fehlten Faktoren für den BPRS, SAS und CGI-Score. Zum Zeitpunkt V6 wurden in der Olanzapin-Gruppe keine signifikanten Prädiktoren für den BPRS und SAS gefunden. In der Clozapin-Gruppe fehlten Faktoren für den SWN-Score und SAS.

Tabelle 50: Lineare Regressionsanalyse der Monoamin-Metabolite in der Akutphase (V2, V3, V6) für die Prädiktion der Psychometrischen Scores für BPRS, CGI-Score SAS, SWN-Score (V13).

Olanzapin-Gruppe		
V6	SWN-Score	HVA $p = .048$
		MHPG V3/V6 $p = .034$
	CGI-Score	HVA $p = .084$

		HVA/5-HIAA $p= .045$
		HVA/MHPG $p= .031$
		5-HIAA/MHPG $p= .015$
Clozapin-Gruppe		
V2	BPRS	HVA/5-HIAA $p= .094$
		5-HIAA/MHPG $p= .079$
	SWN-Score	HVA $p= .045$
		HVA/5-HIAA $p= .047$
V3	SWN-Score	MHPG $p= .096$
		HVA/5-HIAA $p= .031$
		HVA/MHPG $p= .037$
V6	BPRS	5-HIAA $p= .095$
	CGI-Score	HVA $p= .005$
		HVA/5-HIAA $p= .010$
		HVA V2/V6 $p= .013$
		MHPG V2/V6 $p= .098$
		MHPG V3/V6 $p= .021$

3.6.4 Zusammenfassung der Regressionsanalysen

Tabelle 51 fasst die Ergebnisse noch einmal nach Medikamentengruppen und Zeitpunkten zusammen.

Tabelle 51: Zusammenfassung der Ergebnisse der schrittweise rückwärts gerichteten logistischen und linearen Regressionsanalysen

Olanzapin-Gruppe		
PANSS-total >30% (V13)	V3	Frühe Response, SAS, Olanzapin-Dosis*
	V4	CGI, Frühe Response
	V6	HVA, HVA/MHPG, 5-HIAA/MHPG, MHPG V3-V6, Frühe Response, PANSS-negativ*

PANSS-positiv >30% (V13)	V6	HVA, HVA/MHPG, 5-HIAA/MHPG, 5-HIAA*
PANSS-negativ >30% (V13)	V6	5-HIAA V3-V6, MHPG V3-V6*, MHPG V3/V6*
SWN-Score (V13)	V6	HVA, MHPG V3/V6
CGI-Score (V13)	V6	HVA/5-HIAA, HVA/MHPG, 5-HIAA/MHPG, HVA*
Clozapin-Gruppe		
PANSS-total >30% (V13)	V2	SAS, Erkrankungsintensität*
	V3	SAS, HVA V2-V3, PANSS-positiv*,HVA/5-HIAA*
	V4	Frühe Response, PANSS-positiv, BPRS, CGI*, SAS* Clozapin-Dosis*
	V6	Frühe Response, Erkrankungsintensität, HVA, HVA/5-HIAA, MHPG, HVA V2/V6, HVA V3/V6, MHPG V2/V6, MHPG V3/V6*
PANSS-positiv >30% (V13)	V2	HVA/5-HIAA, 5-HIAA/MHPG, HVA*
	V3	HVA V2-V3, HVA V2/V3, MHPG, 5-HIAA/MHPG
	V6	HVA V3-V6, HVA V2/V6, MHPG V2/V6, MHPG V3/V6
PANSS-negativ >30% (V13)	V2	5-HIAA/MHPG, MHPG*
SWN-Score (V13)	V2	HVA, HVA /5-HIAA
	V3	HVA/MHPG, HVA/MHPG, MHPG*
CGI-Score (V13)	V6	HVA, HVA/5-HIAA, HVA V2/V6, MHPG V3/V6, MHPG V2/V6*
BPRS V13	V2	HVA/HIAA*, 5-HIAA/MHPG*
	V6	5-HIAA*

*marginal signifikant

3.7 Definition der Schätzgleichung

Nach Berechnung einer binäre logistischen Regression der signifikanten Ergebnisse aus der schrittweise, rückwärts errechneten Regressionsanalyse erstellen wir eine Schätzgleichung für die Medikamente Olanzapin und Clozapin für die 1. (Visite 3) und 4. Behandlungswoche (Visite 6).

Die in die Erstellung der Schätzgleichung eingehenden Faktoren sind in Tabelle 52 (Olanzapin-Gruppe) und 53 (Clozapin-Gruppe) gelistet.

Tabelle 52: Faktoren für die Erstellung der Schätzgleichungen für die Olanzapin-Gruppe zum Zeitpunkt V3 und V6

Olanzapin		
V3	Frühe Response	OR=1,15[1,06; 1,26], p= .001
	SAS	OR=1,14[0,97; 1,34], p= .108
	Dosis der Medikation	OR=1,44[0,94; 2,20], p= .091
V6	HVA	OR=2,20 [1,02; 4,73], p= .044
	HVA/MHPG	OR=0,01 [0,00; 0,89], p= .045
	5-HIAA/MHPG	OR=165,53 [1,03; 26683,60), p= .049
	MHPG V3-V6	OR=9,02 [1,24; 65,47), p= .030
	PANSS-negativ	OR=1,25 [0,92; 1,71], p= .158
	Frühe Response	OR=1,39 [1,03;1,88], p= .029

Tabelle 53: Faktoren für die Erstellung der Schätzgleichungen für die Clozapin-Gruppe zum Zeitpunkt V3 und V6

Clozapin		
V3	Erkrankungsintensität	OR=3,45[0,96; 12,40], p= .057
	HVA/5-HIAA	OR=0,53[0,18; 1,53], p= .241
	HVA V2 -V3	OR=1,16 [0,96; 1,40], p= .132
	PANSS-positiv	OR=0,87 [0,74; 1,01], p= .063
	SAS	OR=1,10 [0,93; 1,30], p= .262
V6	Erkrankungsintensität	OR=3,23[0,47; 22,41], p= .235
	HVA	OR=1,77[1,11; 2,85], p= .018

MHPG	OR=0,60 [0,36;1,00], p= .048
HVA/5-HIAA	OR=0,02 [0,00, 0,47], p= .015
HVA V2/V6	OR=68049,78 [47,63; 97227929,94], p= .003
HVA V3/V6	OR=0,00[0,00; 0,38], p= .024
MHPG V2/V6	OR=0,01[0,00; 1,42], p= .068
MHPG V3/V6	OR=125,45[0,32; 48611,32), p = .112
Frühe Response	OR=1,18 [1,05; 1,32], p= .007

Die Regressionsgewichte der Prädiktorvariablen können positiv oder negativ sein. Wenn das dazugehörige *Odds-Ratio* unter 1 liegt, sind die Gewichte negativ. Nimmt der Wert solcher Prädiktoren zu, nimmt der Wert im Kriterium (Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PANSS-total-Verbesserung $\geq 30\%$) ab.

$P(y=1)$ ist die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer PANSS-total-Verbesserung $\geq 30\%$ nach 26 Wochen. Der *Cut-Off*-Wert wurde auf 0,5 bzw. 50% festgelegt, d.h. bei einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 50% wurde entschieden, dass in Woche 26 (V13) eine Verbesserung im PANSS-total-Score um mindestens 30% im Vergleich zum Wert aus V2 bei den Patienten zu erwarten ist. e^z ist die Basis des natürlichen Logarithmus (ungefähr 2,718).

Schätzungsgleichung für das Modell der logistischen Regression

$$P(y = 1) = \frac{1}{1 + e^z}$$

Schätzungsgleichung für Olanzapin zu V3 (Woche 1)

$$z = 0,14 * X1 + 0,13 * X2 + 0,37 * X3 - 5,90$$

X1=Frühe *Response* (PANSS V2 - V3/PANSS V3); X2=SAS; X3=Dosis von Olanzapin

Schätzgleichung für Olanzapin zu V6 (Woche 4)

$$z=0,79 * X4 - 4,94 * X5 + 5,11 * X6 + 2,20 * X7 + 0,22 * X8 + 0,33 * X9 - 19,17$$

X4=HVA; X5=HVA/MHPG; X6=5-HIAA/MHPG; X7=MHPG V3-V6, X8=PANSS-negativ; X9=Frühe *Response* (PANSS V2 - PANSS V6/PANSS V6)

Schätzgleichung für Clozapin zu V3 (Woche 1)

$$z=1,24 * X10 - 0,64 * X11 + 0,15 * X12 - 0,15 * X13 + 0,10 * X2$$

X2=SAS; X10=Erkrankungsintensität (V1); X11=HVA/5-HIAA; X12=HVA V2-V3; X13=PANSS positiv

Schätzgleichung für Clozapin zu V6 (Woche 4)

$$z=1,17 * X10 + 0,57 * X4 - 0,51 * X14 - 3,85 * X15 + 11,13 * X16 - 7,47 * X17 - 4,71 * X18 + 4,83 * X19 + 0,16 * X9 - 11,03$$

X10=Erkrankungsintensität (V1); X14=MHPG X4=HVA; X9=Frühe *Response* (PANSS V2 - PANSS V6/PANSS V6); X15=HVA/5-HIAA; X16=HVA V2/V6; X17=HVA V3/V6; X18=MHPG V2/V6; X19=MHPG V3/V6

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Schätzgleichungen für Olanzapin in V3 liegt statistisch bei 73,1% und in V6 bei 88,6%. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Schätzgleichungen für Clozapin in V3 beträgt statistisch 84,3% und in V6 94,1%.

4 Diskussion

Die Wahl der antipsychotischen Therapie sollte nach einer genauen Diagnose und Indikationsstellung sowie unter einer Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden (Ücok & Gaebel 2008). Dazu sind Variablen zur Vorhersage des Therapieerfolges notwendig. In der aktuellen Forschung gibt es Hinweise auf diverse Prädiktorvariablen.

Hauptfragestellung dieser Studie war, ob es in der antipsychotischen Behandlung Schizophrener mit Olanzapin und Clozapin, zur Abschätzung des Therapieerfolges klinische und biologische Prädiktorvariablen gibt (Fragen 1).

Diese Hauptfrage führten zur den Hypothesen der vorgelegten Untersuchung, dass sich klinische (Hypothese 1) und biologische (Hypothese 2 und 3) Prädiktorvariablen in der Akutphase (die ersten 6 Wochen) der antipsychotischen Behandlung mit Olanzapin und Clozapin identifizieren lassen, die eine Vorhersage der Entwicklung der Psychopathologie (30% Verbesserung des PANSS-total-Scores) nach 26 Wochen erlauben. Ziel ist eine individuelle Kosten-Nutzen-Abwägung der antipsychotischen Therapie bei der langfristigen Behandlung von schizophrenen Patienten mit den genannten Antipsychotika zu ermöglichen. Durch die Erstellung einer Schätzgleichung soll in Zukunft die Entscheidung über die Art und Dauer der antipsychotischen Therapie im klinischen Alltag erleichtert werden.

Grundlage der explorativen Analyse bildeten die Daten von 108 selektierten Patienten, die innerhalb von 26 Wochen bei 13 Visiten erhoben wurden. Mit den klinischen und biologischen Variablen (V2–V8;Woche 0–6) wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, um die Parameter zu identifizieren, die sinnvollerweise in der schrittweisen, rückwärtsgerichteten, binär logistischen Regression berücksichtigt werden sollten. Durch dieses Verfahren wurde der Stellenwert signifikanter Prädiktoren ermittelt. Anschließend wurden für Woche 1 und 4 Schätzgleichungen zur Vorhersage der Verbesserung der Psychopathologie nach 26 Wochen unter Clozapin und Olanzapin erstellt. Insbesondere sollte der Stellenwert der Monoamin-Metaboliten HVA, 5-HIAA und MHPG als potentielle Prädiktoren der Entwicklung der Psychopathologie im Rahmen einer antipsychotischen Behandlung Schizophrener eingehend untersucht werden. Daher wurden ergänzend in schrittweisen, linearen Regressionsanalysen Monoamin-

Metabolite im Plasma (bis Woche 6) für die Prädiktion der Psychopathologie gemessen anhand der CGI-, BPRS-, SWN-Scores zum Studienende (26. Woche) identifiziert.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Studiendesign und Stichprobe

Der mittlere PANSS-total-Score betrug zu Beginn der Intervention in der Olanzapin-Gruppe 101,25 und in der Clozapin-Gruppe 100,27. Beide Werte sprechen für eine deutlich erkrankte Population (Kay et al. 1987).

Die Krankheitsintensität, das subjektive Wohlbefinden und die extrapyramidale Symptomatik, gemessen mit Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen zu Studienbeginn, wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen auf. Auch hinsichtlich Alter und Geschlecht waren die Gruppen nicht signifikant verschieden. Die Psychopathologie, gemessen anhand des PANSS-total-Scores, verbesserte sich in beiden Medikamentengruppen um circa 30 % bis Woche 4 (V6). Danach zeigte der PANSS-Score kaum noch Veränderungen. Probanden mit einer Erkrankungsdauer von über und unter fünf Jahren zeigten keinerlei Unterschiede hinsichtlich dieses Verlaufs. Die Medikamentengruppen unterschieden sich weder hinsichtlich der Verbesserung des PANSS-Scores noch bezüglich des Verlaufs der Monoamin-Metabolite im Plasma. Die Erkrankungsdauer betrug in der Olanzapin-Gruppe im Mittel 6,5 Jahre und in der Clozapin-Gruppe 9 Jahre. Dieser Unterschied zwischen den Medikamentengruppen war marginal signifikant. Die höhere Erkrankungsdauer in der Clozapin-Gruppe war zu erwarten, da Clozapin in der antipsychotischen Therapie als Reservemedikament vor allem bei chronischen Verläufen der Schizophrenie eingesetzt wird, üblicherweise nachdem die aktuell gängigen Antipsychotika der zweiten Generation keinen Therapieerfolg aufweisen konnten (Lieb et al. 2012). Weiterhin betrug das Gewicht in der Olanzapin-Gruppe im Mittel 72,2 kg, während die Probanden in der Clozapin-Gruppe im Mittel 77,07 kg wogen. Das marginal höhere Körpergewicht ist am ehesten durch die längere Erkrankungsdauer und der Gewichtszunahme unter der antipsychotischen Therapie in der Clozapin-Gruppe zu erklären (Bandelow 2012, Möller et al. 2008, Ücok & Gaebel 2008).

Insgesamt ergab sich in beiden Medikamentengruppen eine vergleichbare, überdurchschnittlich hohe Drop-Out-Rate (21,3% von Studienbeginn (V2) bis Woche 6 (V8) bzw. von 57% von Studienbeginn bis zum Ende der Studie (V2–V13). Die hohe Drop-out-Rate kann durch die geringe Compliance aufgrund der Erkrankung, durch die lange Studiendauer von 26 Wochen sowie durch die strengen Ein- und Ausschlusskriterien erklärt werden. Weiter haben möglicherweise die längeren Intervalle der Visiten nach Woche 6, aber auch die Nebenwirkungen der Medikamente eine Rolle gespielt. Die hohe Drop-Out-Rate kann als einer der wesentlichen Schwachpunkte der Studie betrachtet werden.

4.1.2 Identifikation von Prädiktorvariablen

4.1.2.1 Pharmakologische Variablen

Die **Medikamentendosis** in Woche 1 (V3) für die Olanzapin- (marginal signifikant) und in Woche 2 (V4) für die Clozapin-Gruppe wurde in die Regressionsanalyse aufgenommen und erwies sich erwartungsmäßig als signifikante Prädiktorvariable. Die Medikamentendosis als Vorhersageparameter für die Verbesserung der Psychopathologie ist gut untersucht (z.B. Perry et al. 1999, Perry et al. 2001, Mauri et al. 2005, Bishara et al. 2013, Miller et al. 1994, Simpson et al. 1999). Die signifikante negative Korrelation der Medikamentendosis mit der Entwicklung der Psychopathologie zu allen untersuchten Zeitpunkten lässt sich aus den physiologischen Abläufen erklären. Die vorliegenden Befunde untermauern den Stellenwert der Medikamentendosis. Hypothese 1 konnte folglich für beide Gruppen bestätigt werden.

In der vorliegenden Untersuchung konnten die **Medikamenten-Plasmaspiegel** nicht in die Gruppe der Prädiktorvariablen aufgenommen werden. Dies widerspricht Befunden aus der Literatur (z.B. Perry et al. 2001, Mauri et al. 2005, Miller et al. 1994). Am ehesten ist der fehlende Zusammenhang durch den verzögerten Anstieg des Plasmaspiegels besonders unter Clozapin und dem damit späteren Erreichen eines effektiven therapeutischen Bereiches zu erklären. Eine schnellere Aufdosierung oder die Analyse eines späteren Behandlungszeit-

punkts hätte ein signifikantes Ergebnis erwarten lassen. Weiter waren die Datensätze zu den Plasmaspiegeln gerade in der Akutphase lückenhaft, was die Aussagekraft der vorliegenden Befunde hinsichtlich der fehlenden Eignung dieses Parameters als Prädiktorvariable weiter einschränkt. Hypothese 1 konnte daher für den Medikamenten-Plasmaspiegel in der vorliegenden Studie für die Akutphase (erste 6 Wochen) der antipsychotischen Behandlung nicht bestätigt werden.

4.1.2.2 Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen

Die **frühe Verbesserung der Psychopathologie** (PANSS-total-Score) in Woche 1 (**Frühe Response**) konnte erwartungsgemäß in beiden Medikamentengruppen als valider Prädiktor für die Entwicklung der Psychopathologie identifiziert werden (Olanzapin-Gruppe ab 1. Woche; Clozapin-Gruppe ab 2. Woche). Die frühe Response gilt in der Literatur als einer der stärksten Prädiktoren für die Vorhersage der Psychopathologie im weiteren Verlauf. Dieser Zusammenhang wurde nicht nur für Olanzapin und Clozapin, sondern auch für andere Antipsychotika (May et al. 1980, Leucht et al. 2008, O’Gorman et al. 2001) gefunden. Beispielhaft werden hier die Studien von Stauffer et al. (2011) mit 225 schizophrenen ausführlicher genannt. Die frühe Response nach zwei Wochen war ein robuster Prädiktor für das Ansprechen nach 12 Wochen in der Behandlung mit Olanzapin. Während Semiz et al. (2007) in einer 16-wöchigen offenen Studie mit 97 therapieresistenten schizophrenen Patienten eine frühe *Response* innerhalb von 4 Wochen als Prädiktor für das therapeutische Outcome identifizierten. Hypothese 1 konnte folglich für die Frühe *Response* für beide Medikamenten-Gruppen bestätigt werden. Damit hat die Variable in diesem Kontext einen Stellenwert, der mit der Medikamentendosis vergleichbar ist. Die in der Literatur angegebene Zeitspanne, in der eine *Response* als Prädiktor für eine Verbesserung der Psychopathologie dienen kann, reicht von drei Tagen bis vier Wochen (Semiz et al. 2007, Leucht et al. 2008, O’Gorman et al. 2001, May et al. 1980). Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie (Gaebel & Falkai 2006) empfehlen einen Medikamentenwechsel bei *Non-Response* nach 2–4 Wochen. Die vorliegenden Daten geben Hinweise darauf, dass für Olanzapin und Clozapin ein Behandlungswechsel bei *Non-Response* bereits nach 1-2 Wochen angezeigt sein könnte. Eine medikamentöse Umstel-

lung sollte allerdings unter Berücksichtigung multipler Einflussfaktoren (psychopathologischer Status, Komedikation, medikamentöse Vorgeschichte, Labor- und Medikamentenspiegelkontrolle) genau abgewogen werden. In diesem Kontext könnte eine frühe *Response* aber eine wichtige Entscheidungshilfe darstellen.

In der Clozapin-Gruppe trat ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem **PANSS-positiv-Score** in der 1. (V3) und 2. (V4) Woche und der Vorhersage der Verbesserung der Psychopathologie (PANSS-total-Score) in Woche 26 (V13) auf. Möglicherweise ist die Ausprägung der Positiv-Symptomatik zu Behandlungsbeginn ausschlaggebend für den Behandlungserfolg. Dieser Zusammenhang wurde bereits für Zotepin von Lin et al. (2007) beschrieben, was darauf hindeutet dass sich der PANSS-positiv-Score zu Behandlungsbeginn als Prädiktor für den Erfolg verschiedener Antipsychotika-Therapien eignen könnte. Bei den vorliegenden signifikanten Korrelationen von PANSS-positiv-Score mit pharmakologischen Variablen scheint dieser Zusammenhang plausibel. Hypothese 1 konnte hier folglich bestätigt werden.

In der Clozapin-Gruppe ergaben sich signifikante Ergebnisse für **die Verbesserung des PANSS-positiv-Scores um 30%** bereits zu Studienbeginn. Die Ergebnisse für Plasma-HVA und seiner Differenzen und Quotienten (1. (V3) und 4. Woche (V6)) lassen sich durch den medikamentösen Einfluss auf den Dopamin-Metabolismus physiologisch gut erklären. Die signifikanten Ergebnisse für die Quotienten HVA/5-HIAA und 5-HIAA/MHPG deutet auf den entscheidenden Einfluss der Monoamine-Verhältnisse auf die Entwicklung des PANSS-positiv-Scores schon zu Studienbeginn hin. Dabei zeigte sich in den Korrelationen ein relativer Anstieg des Plasma-HVA zu -5-HIAA und -MHPG. Die Ergebnisse werden untermauert durch die Studie von Szymanski et al. (1993), bei der sie Monoamin-Metabolite im Liquor bei 19 therapierefraktären schizophrenen Patienten in der Behandlung mit Clozapin untersuchten. HVA/5-HIAA Ratio vor Behandlung sagte die Therapieresponse voraus. Bereits Wieselgren et al. (1998) zeigten, dass Patienten mit ständig niedrigem HVA/5-HIAA Quotienten unter Antipsychotika ein schlechteres Outcome nach fünf Jahren als diejenigen mit erhöhtem Quotienten hatten. Sie postulierten, dass die Veränderung des HVA und 5-HIAA im Liquor unter Antipsychotika einen prädiktiven Wert bzgl. der Prognose der Schizophrenie haben könnte. Die Vergleichbarkeit ist durch

die Untersuchung im Liquor limitiert. Die Ergebnisse für die Quotienten 5-HIAA/MHPG sowie die MHPG V2/V3 und MHPG V3/V6 deuten jedoch auf einen wachsenden Einfluss des Serotonin- und Noradrenalin-Metabolismus hin, können hier aber bei fehlender Studienlage nicht weiter interpretiert und müssen daher kritisch hinterfragt werden. In der Olanzapin-Gruppe ergaben sich vergleichbare Ergebnisse erst in der 4. Woche (V6; HVA, HVA/MHPG, 5-HIAA, 5-HIAA/MHPG). Hier zeigten die Korrelationen kaum Zusammenhänge zu Plasma-HVA in der Akutphase, so dass das Ergebnis nachvollziehbar ist. Die unterschiedliche Wertigkeit der Monoamin-Metabolite, ihrer Quotienten und Differenzen im Plasma für die Vorhersage der Positiv-Symptomatik ist neu. Jedoch erscheint eine parallele Entwicklung der Höhe der Medikamentendosis, der Plasmaspiegel der Metaboliten und der Verbesserung der Positiv-Symptomatik logisch. Einerseits verdeutlichen die Befunde die Bedeutung des Ausgangswertes der Monoamin-Metabolite bei Behandlungsbeginn für das *Outcome* der Therapie, andererseits aber auch den Einfluss der Medikamente Olanzapin und Clozapin auf den Monoamin-Metabolismus bereits zu einem frühen Therapiezeitpunkt. Veränderungen der Positiv-Symptomatik, die als Zeichen einer Antipsychotika-Responsivität gelten (Andreasen 1997) und daher als Indikator für den Therapieerfolg gewertet werden können, sollten in Zukunft größere Beachtung geschenkt werden.

Bei der Regressionsanalyse für die Olanzapin-Gruppe erwies sich ein höherer **PANSS-negativ-Score** in Woche 4 (V6) als signifikanter Prädiktor für eine Verbesserung des PANSS-total-Scores um 30 % nach 26 Wochen (V13). Derzeit existieren keine Studien, die die Negativ-Symptomatik als Prädiktor für das Outcome einer Clozapin- und Olanzapin-Therapie thematisieren. Semiz et al. (2007) identifizierten in einer offenen Studie mit 97 therapieresistenten schizophrenen Patienten die Negativ-Symptomatik als Prädiktor für das Therapie-Outcome nach vier Wochen. Die Behandlung erfolgte mit unterschiedlichen Antipsychotika, so dass der Vergleich der Studien als eingeschränkt zu werten ist. Die Negativ-Symptomatik gilt im Vergleich zur Positiv-Symptomatik als schwerer behandelbar (Andreasen 1997). Nur vereinzelt fanden sich Zusammenhänge zur Medikamentendosis (Clozapin) und zu Monoamin-Metaboliten. Hypothese 1 für den PANSS-negativ-Score in der Olanzapin-Gruppe wurde zwar angenommen. Das Ergebnis sollte aber kritisch hinterfragt werden.

Die Monoamin-Metabolite 5-HIAA V3-V6, MHPG V3-V6 und MHPG (Olanzapin-Gruppe) und 5-HIAA/ MHPG und Plasma-MHPG zu Studienbeginn (V2) (Clozapin-Gruppe) erwiesen sich als Prädiktoren des **PANSS-negativ-Scores nach 26 Wochen (V13)**. In beiden Medikamentengruppen scheint daher das Plasma 5-HIAA an der Entwicklung der Negativ-Symptomatik beteiligt zu sein. Diese Befunde könnten auf einen Zusammenhang zwischen dem Serotonin-Umsatz und der Ausprägung der Negativ-Symptomatik bereits zu Behandlungsbeginn hindeuten. Serotonin spielt aufgrund seiner antriebs- und affektmodulierenden Eigenschaften eine wichtige Rolle (Frazer & Hensler 1999). Möglicherweise beeinflusst Serotonin daher auch die Negativ-Symptomatik, wie die Ergebnisse für Plasma-5-HIAA verdeutlichen. Bislang wurden Monoamin-Metabolite in diesem Kontext nicht untersucht. Korrelationen zu Studienbeginn und in der 1. Wochen waren heterogen. Daher bedürfen die Ergebnisse weiterer Klärung. In wie weit der Noradrenalin-Metabolit MHPG hier einen Einfluss auf den PANSS-negativ-Score hat, bleibt unklar. Studien hierzu fehlen.

Die Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Vorhersagewert des **PANSS-generell-Scores** für den PANSS-total-Score nach 26 Wochen (V13), obwohl die vorangegangenen Analysen signifikante Korrelationen zwischen den beiden Testungen, zu Dosis und Plasmaspiegel ergeben hatten. Auch in der Literatur gibt es keine Hinweise dafür, dass sich der PANSS-generell-Score als Prädiktor für die Entwicklung der Psychopathologie eignet. Allerdings wurde der PANSS-generell-Score bisher kaum für derartige Analysen eingesetzt. Nach aktueller Studienlage kann der Stellenwert des PANSS-generell-Scores als Vorhersagevariable für den zu erwartenden psychopathologischen Verlauf nicht sicher eingeschätzt werden, scheint jedoch weniger bedeutsam als der PANSS-positiv und –negativ-Score. Hypothese 1 für den PANSS-generell-Score konnte nicht bestätigt werden.

In der Regressionsanalyse fanden sich für die Clozapin-Gruppe in Woche 4 (V6) und in der 6. Woche (V8) **BPRS-Score**-basierte Prädiktoren, die einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Entwicklung der Psychopathologie anhand des PANSS-total-Scores nach 26 Wochen (V13) leisten. In der Clozapin-Gruppe ergaben sich marginal signifikante Ergebnisse für HVA/5-HIAA, 5-HIAA/MHPG zu Studienbeginn (V2) und 5-HIAA in der 4. Woche (V6) für die

Vorhersage des **BPRS-Scores nach 26 Wochen (V13)**. Da die Korrelationen zu Monoamin-Metaboliten gering waren, überrascht das Ergebnis. Der Grund lässt sich nicht plausibel erklären. In der Olanzapin-Gruppe zeigten Korrelationen heterogene Zusammenhänge. Die Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass die Erhebung des psychopathologischen Befundes anhand des PANSS-total-Scores besser mit biologischen Parametern korrespondiert als mit dem BPRS-Score. Untersuchungen zu BPRS als Prädiktor des therapeutischen *Outcome* und der Zusammenhang zu Monoamin-Metaboliten fehlen. Durch die signifikante Korrelation zum PANSS-total-Score scheinen diese Zusammenhänge aber plausibel. Hypothese 1 konnte für den BPRS-Score in der vorliegenden Studie angenommen werden.

Die Ausprägung der extrapyramidalen Symptomatik, **Simpson Angus Score (SAS)**, zu Studienbeginn (Clozapin, V2) und in der ersten 1. Woche (Olanzapin, V3) konnte als signifikanter Prädiktor für die Verbesserung der Psychopathologie Verwendung finden. Positive Korrelationen ergaben sich zwar mit Plasma-HVA in der 1. Woche (V3) und dem Quotienten HVA V2/V3 in der Clozapin-Gruppe. Jedoch blieb der positive Zusammenhang mit den Medikamentendosen und der Verbesserung der Psychopathologie in der akuten Behandlungsphase (erste 6 Wochen) aus, dass am ehesten mit der Wirksamkeit der antipsychotischen Behandlung zusammenhängt. Die positive Korrelation des SAS-Scores zum Plasma-5-HIAA und zum Quotienten 5-HIAA/MHPG in der Olanzapin-Gruppe kann nicht erklärt werden, da die Ausprägung der extrapyramidalen Symptomatik durch die Blockade der Dopamin-Rezeptoren verursacht wird (Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2014, Möller et al. 2008). Die Eignung des SAS-Scores als Prädiktor der Psychopathologie wurde bereits in der Literatur diskutiert (Lieberman et al. 1994). Die vorliegenden Befunde unterstützen den Stellenwert des SAS-Scores als Prädiktorvariable zur Vorhersage der Entwicklung der Psychopathologie an einem sehr frühen Behandlungszeitpunkt (Studienbeginn und 1. Woche). Hypothese 1 konnte daher bestätigt werden. In wie weit Monoamin-Metabolite mit der Ausprägung der extrapyramidalen Symptomatik zusammenhängen, sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Für den **CGI-Score** ergaben sich signifikante Ergebnisse in der Olanzapin und Clozapin (marginal signifikant)-Gruppe in der 2. Woche (V4) für die Vorhersage der Verbesserung des PANSS-total-Scores um 30% zum Studienende (V13). In der Literatur existiert nur eine Studie zur Eignung des CGI-Scores als Prädiktorvariable unter Ziprasidon (Masand et al. 2011), Daten für Olanzapin und Clozapin fehlen. Der CGI-Score korrelierte jedoch in den ersten 6 Wochen weder mit den Medikamentendosen noch mit dem Plasmaspiegel signifikant. Dass der ärztliche klinische Eindruck zu einem frühen Therapiezeitpunkt nicht unbedingt mit pharmakologischen Parametern zusammenhängt, ist möglich. Hypothese 1 wurde in der vorliegenden Studie angenommen. Die Ergebnisse könnten daraufhin deuten, dass der CGI-Score an einem sehr frühen Behandlungszeitpunkt (2. Woche) sensitiver eine Vorhersage über das Therapie-*Outcome* treffen kann, als andere psychometrische Erhebungsverfahren. Damit gewinnt die strukturierte Erhebung der ärztlichen Einschätzung der Psychopathologie eine bedeutende Rolle in diesem Kontext und könnte einen ähnlichen Stellenwert wie die Frühe *Response* oder die Medikamentendosis einnehmen.

Für den **CGI-Score nach 26 Wochen (V13)** erwiesen sich Plasma-HVA, HVA/5-HIAA in beiden Medikamentengruppen sowie HVA/MHPG und 5-HIAA/MHPG in Woche 4 (V6) in der Olanzapin-Gruppe und HVA V2/V6, und MHPG V2/V6 und MHPG V3/V6 in der Clozapin-Gruppe als signifikante Prädiktoren. Zum einen belegen die Ergebnisse, dass insbesondere das Verhältnis der Monoamin-Metaboliten als Quotienten zueinander eine wichtige Rolle bei der Vorhersage der Verbesserung der Psychopathologie spielen könnten. Der CGI-Score und Monoamin-Metabolite zeigten nur vereinzelt signifikante Zusammenhänge. Daher müssen die Ergebnisse in anderen Studien auf ihre Plausibilität geprüft werden.

Der Score für das **Subjektive Wohlbefinden unter Neuroleptika (SWN)** schied als Prädiktorvariable für die Verbesserung der Psychopathologie zu Studienende (26 Woche) in beiden Medikamenten-Gruppen aus. Dieser Befund widerspricht einzelnen Hinweisen in der Literatur. So konnten Schennach-Wolff et al. (2010b) in ihrer Studie mit 285 Patienten mit schizophrener Erkrankung im Rahmen einer multizentrischen Untersuchung die frühe Verbesserung auf der SWN-K-Score innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung als signifi-

kanten Prädiktor für die Response identifizieren. Die Ergebnisse werden durch das Review von Vothknecht (2011) mit 52 Publikationen und 54 Studien untermauert. Der SWN-Score wurde hier jedoch nicht in die Gruppe der Prädiktorvariablen für die Vorhersage der Verbesserung der Psychopathologie (PANSS-total-Score) aufgenommen. Hypothese 1 konnte daher für den SWN Score nicht bestätigt werden. Für die Vorhersage des **SWN-Scores in der 26. Woche (V13)** ergaben sich in der Olanzapin-Gruppe HVA, MHPG V3/V6 (4. Woche, V6) und in der Clozapin-Gruppe HVA, HVA/5-HIAA (Studienbeginn, V2) und HVA/MHPG, HVA/MHPG, MHPG (1. Woche, V3). Das Ergebnis für das Plasma-HVA und seine Quotienten erscheinen logisch, da auch die Medikamentendosis und -plasmaspiegel negativ mit dem SWN-Score korrelierten (ab Woche 4). Das überraschende Ergebnis für den Quotienten MHPG V3/V6 liefert erste Hinweise, dass auch die Veränderung des Noradrenalin-Metabolismus im Verlauf der Akutbehandlung den SWN-Score beeinflussen könnte. Bislang fehlen Untersuchungen zur Klärung von Zusammenhängen zwischen dem SWN-Score und Monoamin-Metaboliten. In den Korrelationen zeigte der SWN-Score erst in der 4. Woche (V6) erste signifikante Zusammenhänge zu Medikamentendosen und Monoamin-Metaboliten. Möglicherweise gewinnt der SWN-Score erst nach der Akutphase der Behandlung (nach 6 Wochen) als Vorhersage-Variable an Bedeutung. Die Untersuchung der Variablen nach der Akutphase, war jedoch nicht Gegenstand dieser Studie.

4.1.2.3 Anamnestische Daten

Eine höhere **Krankheitsintensität** zu Interventionsbeginn erwies sich in der Clozapin-Gruppe als signifikante Prädiktorvariable für die Vorhersage des PANSS-total-Scores um 30% nach 26 Wochen. Das Ergebnis entspricht Studien aus der Literatur (Crespo-Facorro et al. 2007 & 2013, Zhang 2014). Dies lässt sich möglicherweise durch eine höhere Wahrscheinlichkeit der Verbesserung der Psychopathologie um 30% bei schwerer erkrankten Probanden erklären. Hypothese 1 konnte folglich für die Krankheitsintensität bestätigt werden.

Die **Dauer der Erkrankung** korrelierte in der Olanzapin-Gruppe positiv mit dem Plasma-MHPG und negativ mit dem Quotienten 5-HIAA/MHPG zu Studienbe-

ginn (V2) und in Woche 1 (V3) sowie in der Clozapin-Gruppe positiv mit dem Plasma HVA und dem Quotienten HVA/5-HIAA. Das Ergebnis für die Clozapin-Gruppe ist bei der bekannten antidopaminergen Wirkung des Medikamentes nachvollziehbar, während die positive Korrelation zum Plasma-MHPG in der Olanzapin-Gruppe bei der eher untergeordneten Rolle des Noradrenalin-Stoffwechsels im Rahmen der antipsychotischen Behandlung nicht erklärt werden kann. Das Ergebnis verdeutlicht aber, dass die Dauer der Erkrankung einen Einfluss auf die Konzentration und Quotienten der Monoamin-Metabolite im Plasma haben könnte. Da bei zunehmender Dauer der Erkrankung von einer länger dauernden antipsychotischen Therapie auszugehen ist, könnte das Plasma-MHPG bei antipsychotischen Langzeitbehandlung an Bedeutung zunehmen. Zu berücksichtigen ist, dass in der vorliegenden Studie die Patienten der Clozapin-Gruppe eine marginal signifikant längere Erkrankungsdauer aufwiesen, möglicherweise weil das Antipsychotikum erst bei chronischen Verläufen der Schizophrenie und als Reservemedikament indiziert ist (Lieb et al. 2012). Die Erkrankungsdauer zeigte jedoch keinen Einfluss auf die Medikamentendosis, auf die Erkrankungsintensität und auf die Frühen Response der antipsychotischen Behandlung. Bei der Beurteilung der vorliegenden Befunde sollte bedacht werden, dass die Studienpopulation durch die strengen Einschlusskriterien durchschnittlich weniger schwer erkrankt waren als der Durchschnitt der an Schizophrenie Erkrankten in der Normalpopulation. Die Dauer der Erkrankung als Prädiktorvariable für die Vorhersage des Therapieerfolges wurde in der Literatur bereits diskutiert (Malla et al. 2006), schied in der vorliegenden Studie als Prädiktorvariable jedoch aus. Hypothese 1 wurde verworfen.

4.1.2.4 Soziodemographische Prädiktoren

In der vorliegenden Studie schieden **Alter** und **Geschlecht** als Prädiktorvariable aus. Dennoch scheinen sie eine Rolle in der Krankheitsmanifestation und Prognose der Schizophrenie zu spielen (Semiz et al. 2007, Usall et al. 2007). Hypothese 1 musste hier für diesen Zusammenhang jedoch verworfen werden. In der Olanzapin-Gruppe korrelierte das Alter negativ mit dem Plasma-HVA und dem Quotienten 5-HIAA/MHPG sowie positiv mit dem Quotienten HVA/5-HIAA bereits zu Studienbeginn. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Alter einen Einfluss auf den HVA-Spiegel vor Behandlungsbeginn und im frühen Behandlungsverlauf haben könnte. Möglicherweise hängt die positive Korrelation

zwischen dem Alter und dem Plasma-HVA in der Clozapin-Gruppe mit einem verzögerten Abbau und der Ausscheidung des Medikamentes zusammen (Müller & Eckert 2000). Die in der Olanzapin-Gruppe auftretende Korrelation des Alters mit dem Quotienten 5-HIAA/MHPG weist darauf hin, dass auch das Verhältnis der Monoamin-Metabolite zu einander sich mit dem Alter verändert und dass diese Veränderungen Einfluss auf die antipsychotische Behandlung haben können. Ein jüngeres Lebensalter (Semiz et al. 2007) wurde bereits als Prädiktorvariable für einen günstigen Therapieverlauf diskutiert, erwies sich jedoch als ungeeignet.

4.1.2.5 Biologische Prädiktorvariablen am Beispiel der Monoamin-Metabolite

4.1.2.5.1 Homovanellinsäure (HVA)

Die signifikanten Korrelationen zwischen Plasma-HVA mit den Medikamentendosen und den Plasmaspiegeln ab der ersten Behandlungswoche in der Clozapin-Gruppe zeigen den engen Zusammenhang zwischen antipsychotischer Behandlung und dem Dopamin-Umsatz. Die HVA-Differenzen und Quotienten korrelieren zu diesem Zeitpunkt signifikant mit der Psychopathologie und erscheinen sensitiver als das isoliert Plasma-HVA, das erst ab der 4. Woche (V6) signifikant korreliert. In der Olanzapin-Gruppe zeigten sich keine eindeutigen Korrelationen dieser Parameter. In beiden Medikamentengruppen wurde der HVA-Plasmaspiegel in der Regressionsanalyse als signifikanter Prädiktor für die Verbesserung der Psychopathologie nach 26 Wochen (V13) (PANSS-total- und PANSS-positiv-Score, HVA in V6), für den CGI-Score (V13) (marginal signifikant) und für den SWN-Score (Olanzapin-Gruppe, HVA in V6; Clozapin ,HVA in V2) identifiziert. Bei dem über den gesamten Studienverlauf miteinander korrelierenden PANSS- und CGI-, SWN-Scores handelt es sich um valide Testinstrumente zur Erhebung der Verbesserung der Psychopathologie. Daher ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich, zeigt aber, dass das Plasma-HVA in der Lage ist, auch für andere psychometrische Testungen als Prädiktor zu dienen. Ein solcher Zusammenhang wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die Ergebnisse unterstreichen die bekannte Rolle dieses Dopamin-Metaboliten in der antipsychotischen Therapie (z.B. Mazure et al. 1991, Wode Helgodt et al. 1977, Davila et al. 1988, Yoshimura et al. 2005, Green et al. 1993a & 1993b).

Das dopaminerge System spielt eine prominente Rolle bei der Ätiopathogenese und Behandlung der Schizophrenie (Lau et al. 2013, Brisch et al. 2014). Die Eignung des Dopamin-Metaboliten HVA als Prädiktor für die Vorhersage der Psychopathologie wurde in der Literatur bereits beschrieben (Madras et al. 2013). Green et al. (1993a & 1993b) identifizierten den HVA-Plasmaspiegel als Prädiktor für eine Response auf Clozapin. Sumiyoshi et al. (1997a) hoben die Rolle des HVA-Plasmapiegels für die Positiv-Symptomatik bei schizophrenen Patienten unter Clozapin-Respondern hervor. Mazure et al. (1991 & 1997) und Yoshimura et al. (2003) fanden, dass hohe prätherapeutische HVA-Plasmaspiegel mit einer guten Response korrelieren. Hypothese 2 und 3 konnten für Plasma-HVA daher bestätigt werden. Die Verteilung des Dopamins im ZNS und im peripheren Gewebe wird kontrovers diskutiert. Der Anteil des peripheren Dopamins im sympathisch innerviertem Gewebe wird auf 1–5 % geschätzt (Bell 1987). Amin (1995) schätzte mit Hilfe des „Central-dopaminergic-Index (CDI), dass ca. 30% der HVA-Plasmakonzentration aus zentralen Neuronen stammen. In wie weit die Bestimmung des Plasma-HVA den zentralen Dopamin-Umsatz widerspiegelt, kann nur geschätzt werden (Amin et al. 1995). Im Studienverlauf kam es unter Erhöhung der Medikamentendosis zu einem verzögerten Anstieg des Plasma-HVA und einer parallelen Verbesserung der Psychopathologie. Unter der Annahme, dass die Verbesserung der Psychopathologie die zentrale Wirkung der antipsychotischen Medikation widerspiegelt, ist davon auszugehen, dass das Plasma-HVA in diesem Zusammenhang eine zentrale Position einnimmt. Es erscheint plausibel, dass das Plasma-HVA den zentralen Dopamin-Metabolismus in ausreichender Weise abbildet (Amin et al. 1995).

4.1.2.5.2 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA)

Es ergaben sich (marginal) signifikante Ergebnisse für 5-HIAA-basierte Parameter in der 4. Woche für die Verbesserung des PANSS-positiv-Scores (Olanzapin) und für den BPRS-Score zu Studienende (V13) (Clozapin). In den Korrelationen zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zu pharmakologischen Parametern und nur vereinzelt negative Korrelationen zur Verbesserung der Psychopathologie in der Olanzapin-Gruppe. Bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass isolierte Plasma-5-HIAA-Werte eine Verbesserung der Psychopa-

thologie der Schizophrenie frühzeitig anzeigen können. Hypothese 2 wurde daher für Plasma-5-HIAA verworfen. Serotonin ist ein weit verbreiteter Neurotransmitter, der zwar in weiten Teilen des Gehirns vorkommt, der sich jedoch hauptsächlich außerhalb des ZNS befindet. So findet sich 90% des Serotonins in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes (Rodenbeck et al. 2005). Da Antipsychotika auch in diesen Organen wirken, können sie den 5-HIAA-Spiegel im Blut beeinflussen, der daher eher den peripheren Serotonin-Umsatz widerspiegelt. Etwa 10% des 5-HIAA im Plasma und Urin stammen aus zentralen Anteilen. Deshalb gilt die Bestimmung des Plasma-5-HIAA als schlechter Indikator für den zentralen Serotonin-Umsatz (Lambert et al. 1995). Studien von Scheepers et al. (2001) zeigten jedoch, dass auch der Liquor-5-HIAA nicht mit dem Verlauf der Psychopathologie bei Schizophrenen korreliert. Im Studienverlauf zeigte der Anstieg des 5-HIAA-Spiegels nur eine eingeschränkte Parallelität zur Erhöhung der Medikamentendosis und der Verbesserung der Psychopathologie. Diese Befunde deuten an, dass die Bestimmung des Plasma-5-HIAA vermutlich nicht ausreicht, um den Stellenwert dieses Serotonin-Metaboliten für die antipsychotische Therapie zu untersuchen. Möglicherweise gewinnt das Plasma-5-HIAA erst nach der sechswöchigen Akutphase der Behandlung an Bedeutung für den Behandlungsverlauf. Zur Analyse des Stellenwertes von 5-HIAA in diesem Kontext bedarf es weiterer Studien mit Bestimmung des 5-HIAA im Liquor oder im Urin und des Liquor-Plasma-Index. Die Untersuchungen des Plasma-5-HIAA unter weiteren antipsychotischen Medikamenten sowie die Verwendung anderer psychometrischer Testverfahren (PANSS-positiv-Score, BPRS) sind daher sinnvoll.

4.1.2.5.3 Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG)

Das Plasma-MHPG in der Clozapin-Gruppe erwies sich als Prädiktorvariable für die Verbesserung der Psychopathologie um 30 % nach 26 Wochen (V13) (PANSS-total- und PANSS-positiv-Score). Die Ergebnisse für die Vorhersage des PANSS-negativ- und SWN-Scores blieben marginal signifikant. Die Korrelationen zeigten keine plausiblen Zusammenhänge zu pharmakologischen und psychometrischen Variablen. Im Studienverlauf zeigte Plasma-MHPG kaum Veränderungen. In der Literatur finden sich bislang nur vereinzelt und kontroverse Hinweise für diesen Zusammenhang (Maas et al. 1993, Kaneko et al.

1992, Goto 2009, Mazure et al. 1991, Eben et al. 1978). Es ergaben sich nur diskrete Hinweise für Plasma-MHPG (Green et al. 1993b), MHPG im Liquor (van Kammen 1989, 1994 & 1996) und im Urin (Joseph et al. 1979) als Prädiktoren der Verbesserung der Psychopathologie. Der Effekt des Plasma-MHPG als Prädiktor für die Entwicklung der Psychopathologie unter Antipsychotikatherapie ist daher nicht abschliessend geklärt. Bei der vorliegenden Studie scheinen die signifikanten Ergebnisse nicht plausibel. Daher wird Hypothese 2 für Plasma-MHPG verworfen. Weitere Studien sind notwendig. MHPG wird sowohl zentral im Locus caeruleus als auch peripher in der Nebennierenrinde gebildet (Frazer & Hensler 1999). In wie weit der zentrale Umsatz im Plasma wiedergespiegelt wird kontrovers diskutiert (Elsworth et al. 1982, Helmeste et al. 1979, Kessler et al. 1976). Andere Studien postulieren, dass der Liquor-Plasma-Index eher geeignet ist, den zentralen MHPG-Umsatz zu erfassen (Polinsky et al. 1984, Kopin et al. 1983). Leckman et al. (1980) fanden unter Clonidin den MHPG-Plasmaspiegel als Indikator des zentralen Noradrenalin-Umsatzes. Hier korrelierte Plasma-MHPG nicht mit pharmakologischen und psychometrischen Variablen und zeigte keine signifikante Veränderung im Studienverlauf. Daher scheint die Bestimmung des Plasma-MHPG als Indikator für den zentralen Noradrenalin-Umsatz eher ungeeignet. Weitere Studien zu dieser Thematik sind notwendig, um den Stellenwert des Plasma-MHPG besser einschätzen zu können.

4.1.2.5.4 Quotienten der Monoamin-Metaboliten

4.1.2.5.4.1 Der Quotient HVA/5-HIAA

In der Olanzapin-Gruppe ergaben sich signifikante Korrelationen zu pharmakologischen und psychometrischen Variablen ab der 1. Woche (V3). Diese Zusammenhänge ergaben sich in der Clozapin-Gruppe erst in der 4. Woche (V6) am ehesten auf Grund seiner langsamen Aufdosierung. Der Quotient HVA/5-HIAA zu Studienbeginn (V2) und in der 1. Woche (V3) (marginal signifikant) erwies sich in der Clozapin-Gruppe als signifikanter Prädiktor der Verbesserung der Psychopathologie (PANSS-total- und PANNS-positiv-Score (V13)) und in beiden Medikamentengruppen für die Vorhersage des CGI-Scores nach 26 Wochen (V13). Unter Berücksichtigung des Stellenwerts des HVA, scheint die-

ser Zusammenhang plausibel. Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass das Verhältnis der Monoamin-Metabolite, d.h. der relative Anstieg von HVA zu 5-HIAA, damit der Umsatz der Monoamine, in diesem Zusammenhang entscheidend ist und sensibler erscheint als die Betrachtung eines einzelnen Parameters (Szymanski et al. 1993, Liebermann et al. 1994). Denn für die Analyse des isolierten Plasma 5-HIAA ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Das signifikante Ergebnis für den CGI-Score deutet daraufhin, dass der Quotient auch für die Vorhersage von anderen psychometrischen Verfahren verwendet werden kann. Der Quotient HVA/5-HIAA im Liquor (Lieberman et al. 1994, Wieselgren & Lindström et al. 1998, Lindström et al. 1996) wurde bereits als signifikanter Prädiktor für den Therapieerfolg in der antipsychotischen Behandlung diskutiert. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen der vorliegenden Studie ist jedoch limitiert, da der Quotient im Liquor bestimmt und andere Antipsychotika verabreicht wurden. Dennoch erscheinen die Ergebnisse hier plausibel, so dass Hypothese 2 und 3 für den Quotienten HVA/5-HIAA bestätigt wurde.

4.1.2.5.4.2 Der Quotient HVA/MHPG

Der Quotient wurde für die Verbesserung des PANSS-total- und –positiv-Scores um 30% sowie für den CGI- (V13) (Olanzapin-Gruppe, MHPG,V6) und SWN-Score (V13) als signifikante Vorhersagevariable identifiziert. Das Ergebnis bestärkt die Annahme, dass der relative Anstieg von Dopamin- zu Noradrenalin-Metaboliten eine Rolle bei der Verbesserung der Psychopathologie spielen könnte und dass die Untersuchung der Quotienten sensibler ist, als die Betrachtung der isolierten Metabolite. Denn für das isolierte Plasma-MHPG ergaben sich wenige marginal signifikante Ergebnisse. In der Literatur wurde der prädiktive Wert des HVA/MHPG-Quotienten im Plasma (Ottong et al. 1997) und im Liquor (van Kammen et al. 1996) bereits beschrieben. Vereinzelt fanden sich hier signifikante Korrelationen zu pharmakologischen und psychometrischen Variablen. Hypothese 2 und 3 wurden daher für den Quotienten HVA/MHPG im Plasma angenommen. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte jedoch berücksichtigt werden, dass keine weiteren Studien zur Beurteilung des Zusammenhangs mit den CGI- und SWN-Score existieren, dass die Plasmauntersuchung die zentralen Dopamin- und Noradrenalin-Umsätze unterschiedlich gut widerspiegelt und dadurch die Werte zu Gunsten des Plasma-HVA verzerrt sein könnten.

4.1.2.5.4.3 Der Quotient 5-HIAA/MHPG

In der Regressionsanalyse erwies sich ein hoher Quotient 5-HIAA/MHPG als Prädiktor für die Verbesserung der Psychopathologie um 30% in V13 (Olanzapin: PANSS-total- und PANSS-positiv-Score, 5-HIAA/MHPG in V6; Clozapin: PANSS-positiv- und –negativ-Scores, 5-HIAA/MHPG in V2). Ebenso ergaben sich signifikante Ergebnisse für andere psychometrische Erhebungsverfahren (Olanzapin: CGI-Score, Clozapin: SWN und BPRS (marginal signifikant)). Hinweise in der Literatur zum 5-HIAA/MHPG-Quotienten als Prädiktoren für den Erfolg einer antipsychotischen Therapie fehlen bislang. Die potentielle Bedeutung des Parameters ergibt sich aus seinem Effekt auf verschiedene Scores. Signifikante Korrelationen fanden sich in der Olanzapin-Gruppe zur Psychopathologie bereits zu Studienbeginn (V2) und in der 1. Woche (V3), für die Clozapin-Gruppen fehlten solche Zusammenhänge. Möglicherweise spielt das Verhältnis der Monoamine Serotonin/Noradrenalin zu Beginn der antipsychotischen Behandlung eine Rolle. In der vorliegenden Studie konnten Hypothesen 2 und 3 zwar angenommen werden. Weitere Studien sind jedoch notwendig.

4.1.2.5.4.4 Der Quotient HVA/HVA

Die Quotienten HVA V2/V6 und HVA V3/V6 zeigten signifikante Ergebnisse für die Vorhersage der Entwicklung der Psychopathologie (PANSS-total-, PANSS-positiv-, und negativ-Score nach 26 Wochen (V13)) und für den CGI-Score in nach 26 Wochen (V13). Für den PANSS-positiv-Score erwies sich bereits der Quotient HVA V2/V3 als signifikant. Für die Olanzapin-Gruppe ergaben sich entgegen den Erwartungen keine signifikanten Zusammenhänge. Korrelationen zu pharmakologischen und psychometrischen Testungen waren gering. Grund kann die sich entwickelnde Clozapin-Dosis in den ersten 6 Wochen sein. Zwar wurde in einigen Studien der Einfluss des Plasma- und Liquor- HVA auf die Psychopathologie nachgewiesen (Green et al. 1993 a & b, Scheepers et al. 2001, Chang et al. 1990). Es findet sich jedoch nur eine Studie von Nikisch et al. (2010a), die unter Quetiapin-Therapie eine negative Korrelation zwischen PANSS-positiv-Symptomen zu Delta-HVA im Liquor feststellten. Die vorliegenden Ergebnisse deuten jedoch daraufhin, dass nicht der isolierte HVA-Wert zu einem bestimmten Therapiezeitpunkt, sondern die Veränderung des HVA-

Wertes (innerhalb der ersten 6 Wochen) unter Clozapin ein entscheidender Indikator für die Vorhersage der Psychopathologie sein kann. Unter Olanzapin war das Plasma-HVA seinen Quotienten in diesem Kontext überlegen. Da der Quotient eines Metaboliten untersucht wurde, scheidet ein auf eine unterschiedliche zentrale und periphere Verteilung des Metaboliten beruhender Bias als Ursache für diesen Befund aus. Hypothesen 2 und 3 konnten für diese Variable für die Clozapin-Gruppe bestätigt werden.

4.1.2.5.4.5 Der Quotient 5-HIAA/5-HIAA

In beiden Gruppen fehlte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Quotienten und der Psychopathologie. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da auch die Korrelationsanalysen mit dem Plasma-5-HIAA keine signifikanten Zusammenhänge aufgedeckt hatten. Lediglich Nikisch et al. (2010a) zeigten eine Positiv-Korrelation zwischen PANSS-negativ-Symptomen und Delta-5-HIAA im Liquor. Bislang gibt es jedoch keine Hinweise in der Literatur, die einen prädiktiven Wert der Veränderung der 5-HIAA-Konzentration für den Therapieerfolg einer Schizophrenie belegen. Die Veränderung des Plasma-5-HIAA während der Akutphase der antipsychotischen Behandlung Schizophrener scheint keine Rolle für die Vorhersage der Psychopathologie zu spielen. Hypothese 2 und 3 wurden für diese Variable verworfen.

4.1.2.5.4.6 Der Quotient MHPG/MHPG

Hohe Quotienten MHPG V2/V6 und V3/V6 erwiesen sich als signifikante Prädiktoren für die Entwicklung der Psychopathologie (Clozapin: PANSS-total-, PANSS-positiv-, CGI-Score (V13); Olanzapin: PANSS-negativ-Score (marginale signifikant), SWN-Score (V13)). Es ergaben sich negative Korrelationen von MHPG V3/V6 zum Plasmaspiegel (V13). Diese Ergebnisse waren nicht erwartet worden, könnten aber daraufhin deuten, dass die Veränderung der MHPG-Konzentration mit pharmakologischen und psychometrischen Variablen in einem potentiellen Zusammenhang stehen könnte. In der Literatur gibt es zwar Hinweise für eine positive Korrelation zwischen MHPG und der Entwicklung der Psychopathologie (Maas et al. 1993, Kaneko et al. 1992) sowie für die Eignung von MHPG als Prädiktionsfaktor für den Therapieerfolg (Joseph et al. 1979), aber auch für den Zusammenhang zwischen MHPG und einer Verschlechterung

zung der Psychopathologie und einem Rückfall (Negaoka et al. 1997, van Kammen et al. 1996). Da sich die MHPG-Plasmaspiegel unter der antipsychotischen Behandlung nur marginal änderten, und im Vergleich zu Plasma-HVA und seinen Quotienten eine relative Reduktion zeigten, wäre ein niedriger MHPG Quotient für die Vorhersage der Psychopathologie zu erwarten gewesen. Daher scheinen die Ergebnisse hier nicht plausibel. Zudem muss hinterfragt werden, in wie weit der MHPG-Plasmaspiegel den zentralen Noradrenalin-Umsatz widerspiegelt. Etablierte Verteilungsindizes für Plasma, Liquor oder Urin fehlen. Hypothese 2 und 3 konnten daher in der vorliegenden Studie nicht angenommen werden. Eine abschliessende Beurteilung steht jedoch noch aus.

4.1.2.5.5 Differenzen der Monoamin-Metaboliten

4.1.2.5.5.1 Die Differenz HVA-V2-V3 und HVA V3-V6

Bereits die Differenzen HVA V2-V3 und HVA V3-V6 zeigten unter Clozapin ein signifikantes Ergebnis für die Vorhersage der Psychopathologie (PANSS-total- und PANSS-positiv-Score (V13)). Damit scheint die Differenz des Plasma-HVA für die Vorhersage des Therapieverlaufs in diesem frühem Zeitpunkt unter Clozapin sensitiver zu sein, als der isolierte Plasma-HVA und seine Quotienten (signifikante Ergebnisse in der 4. Woche (V6)). Die Ergebnisse korrespondieren mit dem Befund, dass für das Erzielen einer frühen Response die erste Therapiewoche entscheidend ist (z.B. Chang et al. 1990, Sumiyosin et al. 1997, Green et al. 1993a & 1993b, Davila et al. 1988). Somit wird die prominente Rolle des HVA bei der Verbesserung der Psychopathologie durch die vorliegenden Befunde weiter bestärkt. Hypothese 2 wurde in der Clozapin-Gruppe bestätigt. Für die Vorhersage anderer psychometrischer Verfahren (CGI-, SWN-Score, BPRS) schied der Quotient aus. Hypothese 3 wurde verworfen. Unter Olanzapin ergaben sich nur vereinzelt signifikante Korrelationen zu Plasma-HVA, so dass insgesamt der Quotient in dieser Gruppe keine signifikante Rolle einnimmt.

4.1.2.5.5.2 Die Differenz 5-HIAA-5-HIAA

In der Regressionsanalyse ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Relevante Korrelationen fanden sich nicht. In der Literatur wurde das Plasma-5-HIAA als negativer Prädiktor für die Entwicklung der Psychopathologie bei gewalttätigen Probanden identifiziert (Sonderstrom et al. 2001), für die antipsychotische Behandlung der Schizophrenie liegen jedoch keine Studien vor. Die Differenz des Plasma-5-HIAA scheint bei Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse und der vorbekannten Daten in diesem Kontext eine untergeordnete Rolle zu spielen. Hypothese 2 und 3 wurde für die Differenz des 5-HIAA verworfen.

4.1.2.5.5.3 Die Differenz MHPG-MPHG

In der Olanzapin-Gruppe gaben sich für ein hohes MHPG V3-V6 signifikante Zusammenhänge zur Verbesserung der Psychopathologie (PANSS-total-, und PANSS-positiv-Score, 26. Woche (V13)). Nach den vorangegangenen Überlegungen zur Bedeutung von MHPG in diesem Kontext erstaunt dieses Ergebnis. Nach der Einschätzung der Bedeutung des MHPG-Plasmaspiegels im Studienverlauf (siehe oben) sind die hier auftretenden Ergebnisse nicht plausibel. Hypothese 2 und 3 konnten bei den vorliegenden Ergebnissen für die Differenz des MHPG nicht bestätigt werden. Weitere Studien sind zu dieser Thematik notwendig.

4.2 Limitation der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche sollte eine möglichst umfangreiche Übersicht über die bekannten Prädiktorvariablen zur Vorhersage eines Therapieerfolges unter Olanzapin und Clozapin geben. Potentielle Fehlerquellen in den Studien müssen berücksichtigt werden. Eine mögliche Fehlerquelle ist beispielsweise eine Selektion der Patientenkohorten, weil die Vollständigkeit der Daten von der Compliance der Patienten abhängt (Acosta 2012). Zudem besteht die Tendenz eher signifikante Ergebnisse als nicht signifikante Ergebnisse zu veröffentlichen, was zu einer Überschätzung der Prädiktorvariablen führen kann (Easterbrook et al. 1991). Um solche Fehlerquellen soweit wie möglich zu minimieren, wurde eine ausführliche Literaturrecherche vorgenommen. Weitere Fehlerquellen, wie ein

Placeboeffekt (Luiggi 2012) und andere, nicht dokumentierte Variablen können das Outcome von Korrelationsstudien beeinflussen. Daher müssen die auf der Literaturrecherche basierenden Ergebnisse kritisch hinterfragt und einer Plausibilitätskontrolle unterzogen werden. Weiterhin lassen sich Ergebnisse verschiedener Studien aufgrund abweichender Patientenkollektive mit unterschiedlichen Erkrankungen und Studiendesigns (unterschiedliche Antipsychotika, Nachweis der Monoamin-Metaboliten aus Plasma, Liquor oder Urin) nicht uneingeschränkt vergleichen. In der Literaturrecherche für biologische Prädiktorvariablen wurden ausschliesslich die Studien über Monoamin-Metaboliten berücksichtigt, die oft niedrige Probandenzahl aufwiesen und daher in ihrer Aussagekraft deutlich limitiert sind. Zu beachten ist, dass zur Quantifizierung der Psychopathologie und damit auch des Therapieerfolgs unterschiedliche Messinstrumente verwendet wurden. Zwar zeigen die vorliegenden Daten, dass die etablierten Messinstrumente im Wesentlichen ähnliche klinische Aspekte wiedergeben, aber auch, dass die Verfahren im Einzelnen Unterschiede aufweisen, was ihre Vergleichbarkeit limitiert.

4.3 Limitationen der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Studie fehlte eine Kontrollgruppe zum Vergleich. Weiter wies die Studie eine hohe *Drop-out-Rate* auf. Sie ist jedoch bei Schizophrenen generell erhöht (Novak-Grubic et al. 2002). Daher sind die Ergebnisse als Tendenzen zu werten, die in weiteren Studien bestätigt werden sollten. Die Metaboliten wurden nur im Plasma, nicht aber im Liquor und Urin bestimmt, was die Validität der Ergebnisse deutlich einschränkt (siehe Kapitel 1.4.4). Der Quality-of-Life-Score konnte aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden. Es fehlten anamnestische Daten von der Erstmanifestation der Schizophrenie bis zur ersten antipsychotischen Therapie (Duration of untreated psychosis, DUP). Dieser Parameter ist jedoch nach aktueller Studienlage eine bedeutende Vorhersagevariable für die Psychopathologie (Lieberman et al. 2003, Philip et al. 2003, Zhang et al. 2014).

4.4 Limitation der Ergebnisse und der statistischen Analyse

Die Daten aus der Akutphase der Therapie in den ersten 6 Wochen der antipsychotischen Behandlung wurden berücksichtigt. Die Verbesserung der Psychopathologie wurde lediglich bis zur 26. Woche dokumentiert. Die antipsychotische Behandlung umfasste ausschließlich Olanzapin- und Clozapin-Therapien. Durch diese Limitationen wurde die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich eingeschränkt. Die dargestellten Zusammenhänge gelten für die Schizophrenie und lassen sich nicht ohne Weiteres auf andere Krankheitsbilder übertragen, obwohl es Hinweise dafür gibt, dass es Überschneidungen in der Ätiopathogenese psychischer Erkrankungen gibt (Tsuang et al. 1990). Die Reduktion des PANSS-Scores um 30 % nach 26 Wochen wurde in der vorliegenden Studie als Therapieerfolg definiert. In der Literatur wird die Erhebung des therapeutischen Erfolges mit Hilfe des PANSS-Scores kontrovers diskutiert. Obwohl eine 20–30%-ige Reduktion des PANSS-Scores als Outcome-Kriterium weit verbreitet ist und von vielen Autoren für ausreichend aussagefähig gehalten wird, forderten Leucht et al. (2014) eine Reduktion um minimal 50% als Kriterium für eine Verbesserung des psychopathologischen Befundes und für den Therapieerfolg. Um jedoch möglichst viele Prädiktorvariablen auch mit geringem Einfluss in die logistische Regression einschließen zu können, wurde in der vorliegenden Analyse eine 30%-ige Reduktion als ausreichend bewertet. Weiter hätte eine Verschärfung der Kriterien möglicherweise eine Verzerrung zur Folge gehabt, da in der Regel schwer erkrankte Patienten am Anfang der Therapie häufiger und schneller eine Reduktion des PANSS-Scores erzielen als weniger schwer erkrankte schizophrene Patienten. Bei der Festlegung eines deutlich höheren PANSS-Score-Grenzwertes bestand die Gefahr deutlich weniger Prädiktoren zu finden, die Einfluss auf das Outcome nehmen können. Die durchschnittliche Verbesserung des PANSS-Scores im Verlauf des Untersuchungszeitraumes betrug im Mittel etwa 30% unabhängig von der Medikamentengruppe. Der vergleichsweise „geringe Effekt“ verdeutlicht den immensen Handlungs- und Forschungsbedarf bei der Entwicklung von neuen Antipsychotika. Die Ätiologie und Behandlung der Schizophrenie ist komplex und letztendlich noch nicht in allen Details verstanden (Gäbel & Wölwer 2010). Andere Einflussfaktoren der antipsychotischen Therapie, wie Laborparameter, Komedikation, Raucherstatus, Alkoholkonsum sowie demographische Variablen, wie Alter

und Geschlecht, zeigten in der schrittweisen Regression keinen signifikanten Einfluss auf den therapeutischen Erfolg nach 26 Wochen. Diese Parameter wurden lediglich bei Studienbeginn erhoben, könnten sich jedoch im Laufe des Untersuchungszeitraumes von 26 Wochen verändert haben. Daten bezüglich des Ausmaßes des Nikotin- oder Alkoholkonsums fehlten vollständig. Eventuell nach den ersten sechs Wochen verabreichte Komedikationen wurden nicht dokumentiert. Diese erwähnten Variablen spielen im Rahmen der antipsychotischen medikamentösen Therapie eine entscheidende Rolle bei der Auswahl der Medikation und der Dosis, der auftretenden Nebenwirkungen und auch der Compliance der Patienten (siehe Kapitel 1.3, Bandelow et al. 2012, Benkert & Hippus 2014, Möller et al. 2008). Ebenso kann der nur marginal aber signifikante Unterschied bei der Erkrankungsdauer, sowie beim Alter und Gewicht in den beiden Medikamentengruppen zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben.

Die statistische Analyse mit der verwendeten LOCF- (*last observation carried forward*)-Methode verringert die Aussagekraft der erhobenen Daten, war jedoch bei dem vorliegenden, durch Studienabbrecher teils lückenhaften Datensatz vertretbar. Durch die fehlenden Daten der Studienabbrecher sind falsch positive Aussagen möglich, wodurch einzelne Prädiktorvariablen überschätzt werden (Barnes et al. 2008). In einigen statistischen Berechnungen ergaben sich *Odds-Ratios* mit großen Konfidenzintervallen. Dieses Charakteristikum deutet auf eine hohe Korrelation der einzelnen Variablen hin. Die sehr großen Konfidenzintervalle sind jedoch ein Anzeichen für schlecht schätzbare und somit schlecht verallgemeinerbare Ergebnisse. Infolge von Kolinearität der Prädiktorvariablen kann es zu Suppressionseffekten kommen (Rudolf & Müller 2012). Dadurch können die Vorzeichen der Regressionskoeffizienten, und damit die Richtung des Effektes der einzelnen Prädiktorvariablen (positiv oder negativ) auf die Verbesserung der Psychopathologie, verkehrt sein. SPSS ist es nicht möglich zu erkennen, welche Variablen aufeinander zurückzuführen sind. Vermutlich verteilt sich dieser Effekt auf mehrere Variablen. Mathematische Kriterien, um diese Aufteilung zu erkennen, existieren nicht (Brosius 2013). Deshalb unterliegen die Ergebnisse einer inhaltlichen Plausibilitätprüfung wie in der Diskussion der Ergebnisse geschehen.

4.5 Schätzgleichung und Ausblick

$$P(y = 1) = \frac{1}{1 + e^z}$$

Mit Hilfe der erstellten Schätzgleichung ist es nun in den ersten sechs Wochen der antipsychotischen Therapie möglich, die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, mit der ein Patient mit schizophrener Erkrankung auf Olanzapin und Clozapin anspricht. Bei einem Wert größer 0,5 ist eine Verbesserung des PANSS-Scores um mindestens 30% bis zur 26. Woche zu erwarten. Bei einem Wert kleiner 0,5 ist eine derartige Verbesserung nicht zu erwarten. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Schätzgleichung beträgt in der Clozapin-Gruppe für die 1. Woche 84% und für die 4. Woche 94%, in der Olanzapin-Gruppe 73% (Woche 1) bzw. 89% (Woche 4).

Die Schätzgleichung ist ein einfach anwendbares, klinisches Instrument, mit dem der behandelnde Arzt in einem frühen Therapiestadium die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges abschätzen kann. Das Instrument bietet die Möglichkeit, eine individuelle, auf den Patienten zugeschnittene antipsychotische Behandlung vorzunehmen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer antipsychotischen Therapie kann so besser abgeschätzt werden.

Es handelt sich um eine „erste“ Schätzgleichung, die zur Validierung einer klinischen Anwendung bedarf. Trotz der Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Studie können die identifizierten Prädiktorvariablen bei einer antipsychotischen Therapie mit Clozapin und Olanzapin von schizophrenen Patienten helfen, *Responder* und *Non-Responder* bereits zu einem frühen Therapiezeitpunkt zu unterscheiden. Vermutete *Non-Responder* können so zeitnah mit einer alternativen medikamentösen Therapie versorgt werden. In Zukunft können weitere Prädiktorvariablen (z.B. genetische, epigenetische, autoimmune oder inflammatorische Marker) identifiziert werden und dabei helfen, das Outcome der antipsychotischen Therapie besser vorherzusagen. In diesem Kontext wäre eine weitere Analyse der Monoamin-Metabolite wünschenswert. Die Schätzgleichung ist so konstruiert, dass sie durch neue Variablen ergänzt und in ihrer Validität und Sensitivität verbessert werden kann. Auch kann sie bei einer anderen antipsychotischer Medikation oder bei anderen Krankheitsbildern angewandt werden. Diese Modifikationen

werden die Schätzgleichung als Prognoseinstrument verbessern und eine breite Anwendung im klinischen Alltag erlauben. Langfristig könnte die Etablierung einer individuell auf einen Patienten abgestimmten antipsychotischen Behandlung die Erkrankungsdauer, die Liegezeit im Krankenhaus und damit auch Krankheitskosten minimieren.

5 Literaturverzeichnis

Acosta, F. J., Hernández J.L., Pereira J., Herrera J., and Rodríguez, J.C. (2012). Medication adherence in schizophrenia. Oct 22; 2(5): 74–82. *World J Psychiatry*.

Aizenstein, M.L., Korf, J. (1978). Aspects of influx and efflux of homovanillic acid of rat cerebrospinal fluid. *Brain Res.* 149,129-40.

Akhondzadeh, S. (2001). The 5-HT hypothesis of schizophrenia. *IDrugs* 4,295-300.

Albert, N., Bertelsen, M., Thorup, A., et al. (2011). Predictors of recovery from psychosis Analyses of clinical and social factors associated with recovery among patients with first-episode psychosis after 5 years. *Schizophr Res.*,125,257–266.

Amin, F., Davidson, M., Kahn, R.S., Schmeidler, J., Stern, R., Knott, P.J., Apter, S. (1995). Assessment of the central dopaminergic index of plasma HVA in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 21,53-66.

Anand, I., Sunitha, T.A., Khanna, S. (2002). Csf amines and their metabolites in first episode drug naive schizophrenic patients and their correlations with dimensions of schizophrenia. *Indian J. Psychiatry* 44,212-9.

Andreasen, N.C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev.* 31(2-3),106-12.

Andreasen, NC. (1997). Improvement of negative symptoms: Concepts, definition and assessment. *Int Clin Psychopharmacol.* 12 Suppl. 2,S7-10.

Ascher-Svanum, H.(1), Zhao, F., Detke, H.C., Nyhuis, A.W., Lawson, A.H., Stauffer, V.L.,Montgomery, W., Witte, M.M., McDonnell, D.P. (2011). Early response predicts subsequent response to olanzapine long-acting injection in a

randomized, double-blind clinical trial of treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 11,152.

Baeza, I., Castro-Fornieles, J., Deulofeu, R., de la Serna, E., Goti, J., Salvà, J., Bernardo, M. (2009). Plasma homovanillic acid differences in clinical subgroups of first episode schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 168,110-8.

Baker, K.G.(1), Halliday, G.M., Törk, I. (1990). Cytoarchitecture of the human dorsal raphe nucleus. *J Comp Neurol.* 301(2),147-61.

Balz, V. (2010). Zwischen Wirkung und Erfahrung - eine Geschichte der Psychopharmaka, Neuroleptika in der Bundesrepublik Deutschland 1950-1980, transcript Verlag Bielefeld,17-18.

Bandelow, B. Bleich, S., Kropp S. (2012).Handbuch Pharmakologie, 3.Auflage, Göttingen, Hogrefe Verlag, 127 ff.

Barnes, S., Mallinckrodt, C. H., Lindborg, S. R., Carter, M. K. (2008). The impact of missing data and how it is handled on the rate of false-positive results in drug development. *Pharmaceutical Statistics* Volume 7 Issue 3, 215–225.

Baumeister, A.A., Hawkins, M.F. (2004). The serotonin hypothesis of schizophrenia: a historical case study on the heuristic value of theory in clinical neuroscience. *J. Hist. Neurosci.* 13,277-91.

Baumgarten, HG., Göthert. M. (1997). Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS. *Handbook of Experimental Pharmacology. Bd. 129.* Springer Verlag, Berlin.

Bayer, T.A.(1), Falkai, P., Maier, W. (1999). Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis".*J Psychiatr Res.* 33(6),543-8.

Bell C. (1987). Dopamine: precursor or neurotransmitter in sympathetically innervated tissues? *Blood Vessels.* 24(5),234-9.

Benkert, O., Hippus, H. **(2013)**, Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 9. Auflage, 193.

Bigos, K.L., Pollock, B.G., Coley, K.C., Miller, D.D., Marder, S.R., Aravagiri, M., Kirshner, M.A., Schneider, L.S., Bies, R.R. **(2008)**. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J. Clin. Pharmacol.* 48,157-65.

Bishara, D., Olofinjana, O., Sparshatt, A., Kapur, S., Taylor, D., Patel, M.X. **(2013)**. Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J. Clin. Psychopharmacol.* 33,329-35.

Bishop, J.R.(1), Reilly, J.L., Harris, M.S., Patel, S.R., Kittles, R., Badner, J.A, Prasad, K.M.,Nimgaonkar, V.L., Keshavan, M.S., Sweeney, J.A. **(2015)**. Pharmacogenetic associations of the type-3 metabotropic glutamate receptor (GRM3) gene with working memory and clinical symptom response to antipsychotics in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 232(1),145-54.

Bitran, D., Hull, E.M. **(1987)**. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 11,365-89.

Björklund, A., Dunnett, S.B. **(2007)**. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* 30,194-202.

Bloom, F.E., Kupfer, D.J. **(1995)**. Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress. New York: Raven Volume 27.

Bosia, M., Anselmetti, S., Bechi, M., Lorenzi, C., Pirovano, A., Cocchi, F., Buonocore, M., Bramanti, P., Smeraldi, E., Cavallaro, R. **(2011)**. Effect of 5-HT1A-receptor functional polymorphism on Theory of Mind performances in schizophrenia. *Psychiatry. Res.* 188,187-90.

Bowers, M.B. Jr., Swigar, M.E., Jatlow, P.I., Goicoechea. **(1984)**. Plasma catecholamine metabolites and early response to haloperidol. *J. Clin. Psychiatry* 45,248-51.

Bowirrat, A., Oscar-Berman, M. **(2005)**. Relationship of dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *Am J Med Genet Neuropsychiatr. Genet.* 132b,29-37.

Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, HG., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Jankowski, Z., Kumaratilake, J., Henneberg, M., Gos, T. **(2014)**. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry* 5:47.

Brosius, F. **(2013)**. SPSS 20 für Dummies. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. 1.Nachdruck, 263.

Buur-Rasmussen, B., Brøsen, K. **(1999)**. Cytochrome P450 and therapeutic drug monitoring with respect to clozapine. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 9,453-9.

Callaghan, J.T., Bergstrom, R.F., Ptak, L.R., Beasley, CM. **(1999)**. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin. Pharmacokinet.* 37,177-93.

Carlborg, A., Jokinen, J., Nordström, A.L., Jönsson, E.G., Nordström, P. **(2009)**. CSF 5-HIAA, attempted suicide and suicide risk in schizophrenia spectrum psychosis. *Schizophr. Res.* 112,80-5.

Carlson, N.R. **(2004)**. Physiologische Psychologie. 8. Aufl. München: Pearson Studium.

Chang, W.H., Chen, T.Y., Lin, S.K., Lung, F.W., Lin, W.L., Hu, W.H., Yeh, E.K. **(1990)**. Plasma catecholamine metabolites in schizophrenics: evidence for the two-subtype concept. *Biol. Psychiatry* 27,510-8.

Chou, Y.H., Chiu, N.M., Yang, T.T., Feng, J., Chan, C.C., Lee, H.K. **(2013)**. An early improvement in depressive symptoms predicts symptomatic remission of schizophrenia treated with quetiapine: a multicenter, 4-week case-control study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 28,255-60.

Comings, DE., Blum, K. **(2000)**. Reward deficiency syndrom, genetic aspects of behavioral disorder. *Prog. Brain Res.* 126,325-41.

Coper, H., Helmchen, H. **(1992)**. Psychopharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven Störungen. In Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 6. Aufl. Mannheim, Leipzig, Wien Zürich: BI-Wissenschaftsverlag.

Cooper, J.K.(1), Mungas, D. **(1992)**. Serotonin response in sweet-food craving Alzheimer's disease subjects. *Aging (Milano)* 4(2),165-9.

Cordes, J., Hellen, F., Regenbrecht, G., Thuenker, J., Agelink, M.W., Kahl, K., Lambert, M., Naber, D., Klimke, A. **(2008)**. Olanzapine, clozapine and hypertension: a randomized double blind comparison. *Der Nervenarzt* 79:466 (Berlin: DGPPN Kongress).

Coyle, J.T., Basu, A., Benneyworth, M., Balu, D., Konopaske, G. **(2012)**. Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. *Handb. Exp. Pharmacol.* (213),267-95.

Crespo-Facorro, B.(1), de la Foz, V.O., Ayesa-Arriola, R., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Suarez-Pinilla, P., Tabares-Seisdedos, R., Vázquez-Barquero, J.L. **(2013)**. Prediction of acute clinical response following a first episode of non affective psychosis: results of a cohort of 375 patients from the Spanish PAFIP study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 44,162-7.

Crespo-Facorro, B.(1), Pelayo-Terán, J.M., Pérez-Iglesias, R., Ramírez-Bonilla, M., Martínez-García, O., Pardo-García, G., Vázquez-Barquero, J.L. **(2007)**. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non-

affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *J Psychiatr Res.* 41(8),659-66.

Davidson, M., Davis, K.L. (1988). A comparison of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients and normal controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 45,561-3.

Davidson, M., Kahn, R.S., Knott, P., Kaminsky, R., Cooper, M., DuMont, K., Apter, S., Davis, K.L. (1991). Effects of neuroleptic treatment on symptoms of schizophrenia and plasma homovanillic acid concentrations. *Arch. Gen. Psychiatry* 48,910-3.

Davidson, M., Kahn, R.S., Stern, R.G., Hirschowitz, J., Apter, S., Knott, P., Davis, K.L. (1993). Treatment with clozapine and its effect on plasma homovanillic acid and norepinephrine concentrations in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 46,151-63.

Davila, R., Manero, E., Zumarraga, M., Andia, I., Schweitzer, J.W., Friedhoff, A.J. (1988). Plasma homovanillic acid as a predictor of response to neuroleptics. *Arch. Gen. Psychiatry* 45,564-7.

Dávila, R., Zumárraga, M., Basterreche, N., Arrúe, A., Anguiano, J.B. (2007). Plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients: correlation with negative symptoms. *Psychiatry Res.* 151,163-8.

Davis, K.L., Davidson, M., Mohs, R.C., Kendler, K.S., Davis, B.M., Johns, C.A., DeNigris, Y., Horvath, T.B. (1985). Plasma homovanillic acid concentration and the severity of schizophrenic illness. *Science* 227,1601-2.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2017). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision German Modification.

Drummond, J.B., Tucholski, J., Haroutunian, V., Meador-Woodruff, J.H. **(2013)**. Transmembrane AMPA receptor regulatory protein (TARP) dysregulation in anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 147,32-8.

Duncan, E.(1), Wolkin, A., Angrist, B., Sanfilippo, M., Wieland, S., Cooper, T.B., Rotrosen, J. **(1993)**. Plasma homovanillic acid in neuroleptic responsive and nonresponsive schizophrenics. *Biol Psychiatry.* 34(8),523-8.

Easterbrook, P.J., Gopalan, R., Berlin, J.A., Matthews, D.R. **(1991)**. Publication bias in clinical research. *The Lancet*, Volume 337 Issue 8746,867-872.

Eben, E., Ackenheil, M., R  ther, E. **(1978)**. Norepinephrine turnover under neuroleptic treatment of schizophrenic syndromes. *Arzneimittelforschung* 28:1498.

Elsworth, J.D., Redmond, D.E. Jr., Roth, R.H. **(1982)**. Plasma and cerebrospinal fluid 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol (MHPG) as indices of brain norepinephrine metabolism in primates. *Brain Res.* 235(1),115-24.

Faustman, WO., King, R.J., Faull, K.F., Moses, J.A. Jr., Benson, K.L., Zarcone, V.P., Csernansky. **(1991)**. MMPI measures of impulsivity and depression correlate with CSF 5-HIAA and HVA in depression but not schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 22,235-9.

Filser, J.G., Spira J., Fischer, M., Gattaz, W.F., M  ller, W.E. **(1988)**. The evaluation of 4-hydroxy-3-methoxyphenylglycol sulfate as a possible marker of central norepinephrine turnover. Studies in healthy volunteers and depressed patients. *Journal of Psychiatric Research* Volume 22, Issue 3, 171–181.

Fitzgerald, P.J. **(2014)**. Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of schizophrenia? *Psychiatry Res.* 215(3),497-504.

Frazer, A., Hensler, J.G. **(1999)**. Serotonin. In Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W., Fisher S.K, Uhler M.D. (Hrsg.): *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects.* 6. Aufl. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins.

Fuchs J(1), Steinert T. **(2004)**. Duration of untreated psychosis (DUP): an useful predictor of outcome in schizophrenia?. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 72(2):79-87.

Fukuda, K. **(2014)**. 5-HTP hypothesis of schizophrenia. *Med. Hypotheses* 82,20-3.

Gaebel, W. **(2006)**. Behandlungsleitlinie Schizophrenie (S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. *Die Psychiatrie - Grundlagen und Perspektiven 3:Heft 1*,30-40.

Gaebel, W., Falkai P. **(2006)**. S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg.), 195.

Gaebel, W., Wölwer, W. **(2010)**. Schizophrenie. Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt Berlin: Robert Koch-Institut. *Gesundheitsberichterstattung - Heft 50*, 16-20.

García-Bueno, B., Bioque, M., Mac-Dowell, K.S., Barcones, M.F., Martínez-Cengotitabengoa, M., Pina-Camacho, L., Rodríguez-Jiménez, R., Sáiz, PA., Castro, C., Lafuente, A., Santabárbara, J., González-Pinto, A., Parellada, M., Rubio, G., García-Portilla, M.P., Micó, J.A., Bernardo, M., Leza, J.C. **(2013)**. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 40,376-87.

Gardiner, E.J., Cairns, M.J., Liu, B., Beveridge, NJ., Carr, V., Kelly, B., Scott, R.J., Tooney, P.A. **(2012)**. Gene expression analysis reveals schizophrenia-associated dysregulation of immune pathways in peripheral blood mononuclear cells. *J. Psychiatr. Res.* 47,425-37.

Gardner, KN., Bostwick, JR. **(2012)**. Antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 69,1872-9.

Gattaz, W.F., Waldmeier, P., Beckmann, H. **(1982)**. CSF monoamine metabolites in schizophrenic patients. *Acta. Psychiatr. Scand.* 66,350-60.

Giatgen, Spinas & Fischli et al. **(2011)**. Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt. 2. Aufl., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 56-64.

Glazer, W.M., Charney, D.S., Heninger, GR. **(1987)**. Noradrenergic function in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44,898-904.

Gleixner, C., Müller, M. & Wirth, S. B. **(2011)**. Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis. Auflage. Breisach am Rhein: Med. Verl.- und Informationsdienste.

Goto, N., Yoshimura, R., Kakeda, S., Moriya, J., Hayashi, K., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., Hori, H., Ueda, N., Korogi, Y., Nakamura, J. **(2009)**. Associations between plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) and negative symptoms or cognitive impairments in early-stage schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 24,639-45.

Goto, N., Yoshimura, R., Kakeda, S., Moriya, J., Hayashi, K., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., Hori, H., Ueda, N., Korogi, Y., Nakamura, J. **(2011)**. Comparison of brain N-acetylaspartate levels and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels between patients with first-episode schizophrenia psychosis and healthy controls. *Eur Psychiatry* 26,57-63.

Grace, A.A. **(2012)**. Dopamine system dysregulation by the hippocampus: implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 62,1342-8.

Green, A.I., Alam, M.Y., Sobieraj, J.T., Pappalardo, K.M., Waternaux, C., Salzman, C., Schatzberg, AF., Schildkraut, J.J. **(1993a)**. Clozapine response and plasma catecholamines and their metabolites. *Psychiatry Res* 46,139-49.

Green, Al., Alam, M.Y., Boshes, RA., Waternaux, C., Pappalardo, K.M., Fitzgibbon, M.E., Tsuang, M.T., Schildkraut, J.J. **(1993b)**. Haloperidol response and plasma catecholamines and their metabolites. *Schizophr Res* 10,33-7.

Gunes, A., Melkersson, K.I., Scordo, M.G., Dahl, M.L. **(2003)**. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 29,65-8.

Gupta, RN., Whelton, C. **(1992)**. Determination of plasma homovanillic acid by liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chrom* 582,236-41.

Guy, W,B.R., **(1976)**. Manual for the ECDEU Assessment Battery.2. Rev. Ed. Chevy Chase, MD: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, *NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs*, 217-222.

Haleem, D.J.(1), Batool, F., Khan, N.H., Kamil, N., Ali, O., Saify, Z.S., Haleem, M.A. **(2002)**. Differences in the effects of haloperidol and clozapine on brain serotonin and dopamine metabolism and on tests related to extrapyramidal functions in rats. *Med Sci Monit.* 8(9),BR354-61.

Häfner, H., Behrens, S., De Vry, J., Gattaz,W.F. **(1991)**. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: Implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 38,125-34.

Häfner, H., an der Heiden, W. **(1997)**. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42,139-51.

Harris P.Q, Brown S.J, Friedman M.J, Bacopoulos N.G. **(1984)**. Plasma drug and homovanillic acid levels in psychotic patients receiving neuroleptics. *Biol Psychiatry* 19:849-60.

Hatzimanolis, J., Lykouras, L., Markianos, M., Oulis, P. **(1998)**. Neurochemical variables in schizophrenic patients during switching from neuroleptics to clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22,1077-85.

Hegerl, U., Juckel, G. **(1993)**. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 33,173-87.

Heinz, A., Saunders, R.C., Kolachana, B.S., Jones, D.W., Gorey, J.G., Bachevalier, J., Weinberger, D.R. **(1999)**. Striatal dopamine receptors and transporters in monkeys with neonatal temporal limbic damage. *Synapse* 32,71-9.

Hellen, F., Cordes, J., Regenbrecht, G., Thuenker, J., Schmidt-Kraepelin, C., Kornischka, J., Lambert, M., Naber, D., Löffler, S., Klimke, A. **(2008a)**. Is there evidence for sex-related weight gain under antipsychotic treatment? Results from a randomized double-blind comparison of olanzapine versus clozapine. *Der Nervenarzt* 79:465. (DGPPN-Kongress, Berlin).

Hellen, F., Regenbrecht, G., Agelink, M. W., Thuenker, J., Lambert, M., Naber, D., Löffler, S., Klimke, A., Cordes, J. **(2008b)**. Relationship of serum monoamine activity with schizophrenic psychopathology. *Der Nervenarzt* 79,190. (DGPPN-Kongress, Berlin).

Helmeste, D.M., Stancer, H.C., Coscina, D.V., Takahashi S. **(1979)**. The contribution of CNS MHPG to plasma MHPG in the rat *Life Sciences* Volume 25, Issue 7, 601-605.

Hsiao, J.K., Colison, J., Bartko, J.J., Doran, AR., Konicki, P.E., Potter, W.Z., Pickar, D. **(1993a)**. Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 50,606-14.

Hsiao, J.K., Potter, W.Z., Agren, H., Owen, R.R., Pickar, D. **(1993b)**. Clinical investigation of monoamine neurotransmitter interactions. *Psychopharmacology* (Berl.) 112,S76-84.

Huber, M., Andersohn, F., Bronder, E., Klimpel, A., Thomae, M., Konzen, C., Meyer, O., Salama, A., Schrezenmeier, H., Hildebrandt, M., Späth-Schwalbe, E., Grüneisen, A., Kreutz, R., Garbe, E. **(2014)**. Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol* 70,339-45.

Hurlemann, R., Bauer A., Vogeley, K., Falkai P., Wagner, M., Maier, W. **(2006)**. Molekulare Grundlagen der Schizophrenie: Der 5-HT_{2A}-Rezeptor. Schattauer GmbH, 28-31.

Hyman, S.E., Nestler, E.J. **(1996)**. Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 153,151–162.

Iizuka, T. **(2009)**. Unique clinical features and pathophysiology of anti-NMDA receptor encephalitis. *Rinsho Shinkeigaku* 49,774-8.

Inta, D., Meyer-Lindenberg, A., Gass, P. **(2011)**. Alterations in postnatal neurogenesis and dopamine dysregulation in schizophrenia: a hypothesis. *Schizophr Bull* 37,674-80.

Iqbal, N., van Praag, H.M. **(1995)**. The role of serotonin in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 5 Suppl,11-23.

Jacobsen, L.K., Frazier, J.A., Malhotra, A.K., Karoum, F., McKenna, K., Gordon, C.T., Hamburger, S.D., Lenane, M.C., Pickar, D., Potter, W.Z., Rapoport, J.L. **(1997)**. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154,69-74.

Joseph, M.H., Baker, H.F., Johnstone, E.C., Crow, T.J. **(1979)**. 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol excretion in acutely schizophrenic patients during a controlled clinical trial of the isomers of flupenthixol. *Psychopharmacology* (Berl) 64:35-40.

Kahn, R.S., Davidson, M., Knott, P., Stern, R.G., Apter, S., Davis, K.L. **(1993)**. Effect of neuroleptic medication on cerebrospinal fluid monoamine metabolite

concentrations in schizophrenia. Serotonin-dopamine interactions as a target for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 50,599-605.

Kaminski, R., Powchick, P., Warne, P.A., Goldstein, M., McQueeney, R.T., Davidson, M. (1990). Measurement of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14,271-87.

Kaneda, Y., Kawamura, I., Ohmori, T. (2005). Correlation between plasma homovanillic acid levels and the response to atypical antipsychotics in male patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 28,262-4.

Kapur, S., Zipursky, R.B., Remington, G., Jones, C., DaSilva, J., Wilson, AA., Houle, S.(1998). 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*. 155,921-8.

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13(2),261-76.

Kay, S.R., Lindenmayer, J.P. (1987). Outcome predictors in acute schizophrenia. Prospective significance of background and clinical dimensions. *J Nerv Ment Dis* 175,152-60.

van Kammen, D.P., Peters, J., van Kammen, W.B., Nugent, A., Goetz, K.L., Yao, J., Linnoila, M. (1989). CSF norepinephrine in schizophrenia is elevated prior to relapse after haloperidol withdrawal. *Biol Psychiatry* 26,176-88.

van Kammen, D.P., Agren, H., Yao, J.K., O'Connor, D.T., Gurklis, J, Peters, J.L. (1994). Noradrenergic activity and prediction of psychotic relapse following haloperidol withdrawal in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151,379-84.

van Kammen, D.P., Kelley, M.E., Gurklis, J.A., Gilbertson, M.W., Yao, J.K., Condray, R., Peters, J.L. (1996). Predicting duration of clinical stability following haloperidol withdrawal in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 14,275-83.

Kaneko ,M., Honda, K., Kanno, T., Horikoshi, R., Manome, T., Watanabe, A., Kumashiro, H. **(1992)**. Plasma free 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in acute schizophrenics before and after treatment. *Neuropsychobiology* 25,126-9.

Kebabian, J.W., Calne, D.B. **(1979)**. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277,93-96.

Kelley, ME., Yao, J.K., van Kammen, D.P. **(1999)**. Plasma catecholamine metabolites as markers for psychosis and antipsychotic response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20,603-11.

Kemp, D.E., Correll, C.U., Tohen, M., Delbello, M.P., Ganocy, S.J., Findling, R.L., Chang, K. **(2013)**. Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23,522-30.

Kessler, J. A. ,Fenstermacher J. D., Patlak C. S. **(1976)**. 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol (MHPG) transport from the spinal cord during spinal subarachnoid perfusion. *Brain Research Volume 102, Issue 1*,131–141.

Kim, J.H., Lee, J., Kim, Y.B., Han, A.Y. **(2014)**. Association between subjective well-being and depressive symptoms in treatment-resistant schizophrenia before and after treatment with clozapine. *Compr Psychiatry* 55,708-13.

Kirch, D.G., Jaskiw, G., Linnoila, M., Weinberger, D.R., Wyatt, R.J. **(1988)**. Plasma amine metabolites before and after withdrawal from neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 25,233-42.

Kluge, M., Schuld, A., Himmerich, H., Dalal, M., Schacht, A., Wehmeier, P.M., Hinze-Selch, D., Kraus, T., Dittmann, RW., Pollmächer, T. **(2007)**. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. 27,662-6.

Knable, M.B., Weinberger, D.R. **(1997)**. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 11,123-31.

Koch, M. **(2006)**. Neuropharmakologie. In Forstl, H., Hautzinger, M., Roth, M. (Eds.): *Neurobiologie psychischer Störungen*: Berlin Heidelberg: Springer.

Kopin, I.J., Bankiewicz, K.S., Harvey-White, J. **(1988)**. Assessment of brain dopamine metabolism from plasma HVA and MHPG during debrisoquin treatment: validation in monkeys treated with MPTP. *Neuropsychopharmacology* 1:119-25.

Kopin, I.J., Gordon, E.K., Jimerson, D.C., Polinsky, R.J. **(1983)**. Relation between plasma and cerebrospinal fluid levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Science* 219(4580),73-5.

Koreen, A.R., Lieberman, J., Alvir, J., Mayerhoff, D., Loebel, A., Chakos, M., Amin, F., Cooper, T. **(1994)**. Plasma homovanillic acid levels in first-episode schizophrenia. Psychopathology and treatment response. *Arch Gen Psychiatry* 51:132-8.

Krystal, J. **(2003)**. Pharmacologic models of psychosis. *Neurobiology of Mental Illness*, New York, Oxford University Press.

Kubistova, A.(1), Horacek, J., Novak, T. **(2012)**. Increased interleukin-6 and tumornecrosis factor alpha in first episode schizophrenia patients versus healthy controls. *Psychiatr Danub.* 24 Suppl 1:S153-6.

Kwon, J.S.(1), Kim, E., Kang, D.H., Choi, J.S., Yu, K.S., Jang, I.J., Shin, S.G.; **(2008)**. Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene as a predictor of clinical response to aripiprazole. *Eur Neuropsychopharmacol.* Dec;18(12),897-907.

Laika, B.(1), Leucht, S., Heres, S., Schneider, H., Steimer W. **(2010)**. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J.* 10(1),20-9.

Lambert, M., Holzbach, R., Moritz, S., Postel, N., Krausz, M., Naber, D. **(2003)**. Objective and subjective efficacy as well as tolerability of olanzapine in the acu-

te treatment of 120 patients with schizophrenia spectrum disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 18,251-60.

Lambert, G.W.(1), Kaye, D.M., Cox, H.S., Vaz, M., Turner, A.G., Jennings, G.L., Esler, M.D. **(1995)**. Regional 5-hydroxyindoleacetic acid production in humans. *Life Sci.* 57(3),255-67.

Lau, C.I., Wang, H.C., Hsu, J.L., Liu, M.E. **(2013)**. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev Neurosci* 24,389-400.

Lau, K.L.(1), Yim, P.H.(1). **(2015)**. Neutropenia and Agranulocytosis in Chinese Patients Prescribed Clozapine. *East Asian Arch Psychiatry.* 25(4),164-7.

Leckman, J.F., Maas, J.W., Redmond, D.E Jr., Heninger, G.R. **(1980)**. Effects of oral clonidine on plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenethyleneglycol (MHPG) in man: preliminary report. *Life Sci.* 26(25):2179-85.

Lembreghts, M., Ansseau, M. **(1993)**. Biological markers in schizophrenia. *Encephale* 19,501-23.

Lencz, T.(1), Robinson, D.G., Xu, K., Ekholm, J., Sevy, S., Gunduz-Bruce, H., Woerner, M.G., Kane, J.M., Goldman, D., Malhotra, A.K. **(2006)**. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 163(3),529-31.

Leucht, S.(1), Busch, R., Kissling, W., Kane, J.M. **(2007)**. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 68(3),352-60.

Leucht, S.(1), Shamsi, S.A., Busch, R., Kissling, W., Kane, J.M. **(2008)**. Predicting antipsychotic drug response - replication and extension to six weeks in an international olanzapine study. *Schizophr Res.* 101(1-3),312-9.

Leucht, S., Zhao, J. **(2014)**. Early improvement as a predictor of treatment response and remission in patients with Schizophrenia: A pooled, post-hoc analysis from the asenapine development program. *Psychopharmacol* 28,387-94.

Levine, S.Z.(1), Rabinowitz, J. **(2010)**. Trajectories and antecedents of treatment response over time in early-episode psychosis. *Schizophr Bull.*36(3),624-32.

Lewine, R.R., Risch, S.C., Risby, E., Stipetic, M., Jewart, R.D., Eccard, M., Caudle, J., Pollard, W. **(1991)**. Lateral ventricle-brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148,1189-94.

Li, S.(1),(2), Xu, C.(1),(3), Tian, Y.(1), Wang, X.(1),(3), Jiang, R.(3), Zhang, M.(1), Wang, L.(3), Yang, G(4), Gao, Y.(3), Song, C.(1), He, Y.(1), Zhang, Y.(3), Li J.(3), Li, W.D.(1). **(2017)**. TOX and ADIPOQ Gene Polymorphisms Are Associated with Antipsychotic-Induced Weight Gain in Han Chinese. *Sci Rep.* 7:45203.

Lieb, K., Fauenknecht, S., Brunnhuber, S. **(2012)**. Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie Urban & Fischer,62.

Lieberman, J.A., Kane, JM., Safferman, A.Z., Pollack, S., Howard, A., Szymanski, S., Masiar, S.J., Kronig, M.H., Cooper, T., Novacenko, H. **(1994)**. Predictors of response to clozapine. *J Clin Psychiatry Suppl B*,126-8.

Lieberman, J.A., Phillips, M., Gu, H., Stroup, S., Zhang, P., Kong, L., Ji, Z., Koch, G., Hamer, R.M. **(2003)**. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 28,995-1003.

Lin, C.H., Chou, L.S., Lin, C.H., Hsu, C.Y., Chen, Y.S., Lane, HY. **(2007)**. Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine. *J Clin Psychiatry* 68,1522-7.

Lindell, S.G., Suomi, S.J., Shoaf, S., Linnoila, M., Higley, J.D. **(1999)**. Salivary prolactin as a marker for central serotonin turnover. *Biol Psychiatry* 46,568-72.

Lindström, L.H. **(1996)**. Clinical and biological markers for outcome in schizophrenia: a review of a longitudinal follow-up study in Uppsala schizophrenia research project. *Neuropsychopharmacology* 14,23S-26S.

Loebel, A.D.(1), Lieberman, J.A., Alvir, J.M., Mayerhoff, D.I., Geisler, S.H., Szymanski, S.R.**(1992)**. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149(9),1183-8.

Luiggi C. **(2012)**. A Placebo for Schizophrenia? The placebo effect in clinical trials of the mental disorder has increased over the past decade. June 26, *The Scientist*.

Maas, J.W., Hattox, S.E., Landis, D.H., Roth, R.H. **(1977)**. A direct method for studying 3-methoxy-4-hydroxyphenethyleneglycol (MHPG) production by brain in awake animals. *Eur J Pharmacol* 46:221-8.

Maas, J.W., Contreras, S.A., Miller, A.L., Berman, N., Bowden, C.L., Javors, M.A., Seleshi, E., Weintraub, S. **(1993)**. Studies of catecholamine metabolism in schizophrenia/psychosis I. *Neuropsychopharmacology* 8:97-109.

Madras, B.K. **(2013)**. History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci* 22,62-78.

Malhotra, A.K.(1), Correll, C.U., Chowdhury, N.I., Müller, D.J., Gregersen, P.K., Lee A.T., Tiwari, A.K., Kane, J.M., Fleischhacker, WW., Kahn, R.S., Ophoff, R.A., Meltzer, H.Y., Lencz, T., Kennedy, J.L. **(2012)**. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry*. 69(9),904-12.

Malhotra, N.(1), Grover, S., Chakrabarti, S., Kulhara, P. **(2013)**. Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian J Psychol Med*. 35(3), 227-40.

Malla, A., Norman, R., Schmitz N., et al. **(2006)**. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychol Med.* 36,649–658.

Marsden, C.A. **(1991)**. The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. The Clinical Use of Citalopram, Fluoxetine, Paroxetine, and Sertraline. In Feighner J.P., Boyer W.F. (Eds.) New York, John Wiley & Sons, pp 11–35.

Masand, P., O'Gorman, C., Mandel, F.S. **(2011)**. Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) as a valid proxy measure for remission in schizophrenia: analyses of ziprasidone clinical study data. *Schizophr Res* 126,174-83.

Mauri, M.C., Steinhilber, C.P., Marino, R., Invernizzi, E., Fiorentini, A., Cerveri, G., Baldi, M.L., Barale, F. **(2005)**. Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia. *Eur Psychiatry* 20:55-60.

May, P.R., Van Putten, T., Yale, C. **(1980)**. Predicting outcome of antipsychotic drug treatment from early response. *Am J Psychiatry* 137,1088-9.

Mazure, C.M., Nelson, J.C., Jatlow, P.I., Bowers, M.B. **(1991)**. Plasma free homovanillic acid (HVA) as a predictor of clinical response in acute psychosis. *Biol Psychiatry* 30,475-82.

Mazure, C.M., Quinlan, D.M., Bowers, M.B. Jr. **(1997)**. Recent life stressors and biological markers in newly admitted psychotic patients. *Biol Psychiatry* 41:865-70.

Meek, J.L., Neff, N.H. **(1973)**. Is cerebrospinal fluid the major avenue for the removal of 5-hydroxyindoleacetic acid from the brain? *Neuropharmacology* 12:497-9.

Melka, M.G., Castellani, CA., Laufer, Bl., Rajakumar, RN., O'Reilly, R., Singh, SM. **(2013)**. Olanzapine induced DNA methylation changes support the dopamine hypothesis of psychosis. *J Mol Psychiatry* 1:19.

Melka, M.G., Castellani, CA., Rajakumar, N., O'Reilly, R., Singh, SM. **(2014)**. Olanzapine-induced methylation alters cadherin gene families and associated pathways implicated in psychosis. *BMC Neurosci* 15,112.

Meltzer, HY. **(1989a)**. Commentary on "clinical studies on the mechanism of action of clozapine; the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia." *Psychopharmacology* 99,18-27. *Psychopharmacology* 163:1-3.

Meltzer, H.Y. **(1989b)**. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 99,18-27.

Meltzer, H.Y., Li, Z., Kaneda, Y., Ichikawa, J. **(2003)**. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27,1159-72.

Miller, D.D., Fleming, F., Holman, TL., Perry, P.J. **(1994)**. Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response: a follow-up study. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B:117-21.

Miller, A.L.(1), Maas, J.W., Contreras, S., Seleshi, E., True, J.E., Bowden, C., Castiglioni, J. **(1993)**. Acute effects of neuroleptics on unmedicated schizophrenic patients and controls. *Biol Psychiatry*. 34(3),178-87.

Minegishi, A., Ishizaki, T. **(1984)**. Determination of free 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol with several other monoamine metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography with amperometric detection. *J Chrom* 311:51-57.

Miura, I., Takeuchi, S., Katsumi, A., Kanno, K., Watanabe, K., Mashiko, H., Niwa, S. **(2012)**. Effect of switching to risperidone after unsuccessful treatment with aripiprazole on plasma monoamine metabolites level in the treatment of acute schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 27,517-20.

Möller, H.J., Laux, G., Kapfhammer, H. P. **(2008)**. Band 1: *Allgemeine Psychiatrie* Band 2: Spezielle Psychiatrie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Moresco, R.M., Cavallaro, R., Messa, C., Bravi, D., Gobbo, C., Galli, L., Lucignani, G., Colombo, C., Rizzo, G., Velonà, I., Smeraldi, E., Fazio, F.J. **(2004)**. Cerebral D2 and 5-HT2 receptor occupancy in Schizophrenic patients treated with olanzapine or clozapine. *Psychopharmacol* 18,355-65.

Mössner, R., Maier, W., Rujescu, D. **(2009)**. Schizophrenie neue Erkenntnisse zur Genetik der Schizophrenie. (Gesundheitsberichterstattung - Heft 50 - Schizophrenie aus der Reihe "Gesundheitsberichterstattung des Bundes) *Nervenarzt* 80, 6-11.

Müller, W.E., Eckert, A. **(2000)**. Pharmakotherapie-Pharmakologische Grundlagen. In Möller H.J., Laux, G., Kapfhammer H.P. (Hrsg.). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 597.

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. *Int Clin Psychopharmacol*. 10 Suppl 3, 133-8.

Naber, D., Riedel, M., Klimke, A., Vorbach, E.U., Lambert, M., Kühn, K.U., Bender, S., Bandelow, B., Lemmer, W., Moritz, S., Dittmann, R.W. **(2005)**. Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 111, 106-15.

Naber, D., Peuskens, J., Schwarzmann, N., Goltz, M., Krüger, H., Lambert, M., Maria Haro, J. **(2013a)**. Subjective well-being in schizophrenia: a randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone (RECOVER). *Eur Neuropsychopharmacol* 23, 1257-69.

Naber, D., Kollack-Walker, S., Chen, J., Stauffer, V.L., Kinon, B.J., Case, M., Ascher-Svanum, H., Kapur, S., Kane, J.M. **(2013b)**. Pharmacopsychiatry. Predicting a 'combined treatment outcome' in chronic schizophrenia: the role of

demographics, symptomatology, functioning and subjective well-being. *Pharmacopsychiatry* 46:114-9.

Nagamoto, H.T., Adler, L.E., McRae, K.A., Huettl, P., Cawthra, E., Gerhardt, G., Hea, R., Griffith, J. (1999). Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Neuropsychobiology* 39:10-7.

Nagaoka, S., Iwamoto, N., Arai, H. (1997). First-episode neuroleptic-free schizophrenics: concentrations of monoamines and their metabolites in plasma and their correlations with clinical responses to haloperidol treatment. *Biol Psychiatry* 41:857-64.

Narvaez, J.M., Twamley, E.W., McKibbin, C.L., Heaton, R.K., Patterson, T.L. (2008). Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res* 98:201-8.

Neff, N.H., Tozer, T.N., Brodie, B.B. (1967). Application of steady state kinetics to studies of the transfer of 5-hydroxyindoleacetic acid from brain to plasma. *J Pharmacol Exp Ther* 158,214-8.

Newcomer, J.W., Riney, S.J., Vinogradov, S., Csernansky, J.G. (1992). Plasma prolactin and homovanillic acid as markers for psychopathology and abnormal movements during maintenance haloperidol treatment in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 41,191-202.

Nikisch, G., Baumann, P., Wiedemann, G., Kiessling, B., Weisser, H., Hertel, A., Yoshitake, T., Kehr, J., Mathé, A.A. (2010a). Quetiapine and norquetiapine in plasma and cerebrospinal fluid of schizophrenic patients treated with quetiapine: correlations to clinical outcome and HVA, 5-HIAA, and MHPG in CSF. *J Clin Psychopharmacol* 30,496-503.

Nikisch, G., Baumann, P., Kiessling, B., Reinhert, M., Wiedemann, G., Kehr, J., Mathé, A.A., Piel, M., Roesch, F., Weisser, H., Schneider, P., Hertel, A. (2010b). Relationship between dopamine D2 receptor occupancy, clinical response, and

drug and monoamine metabolites levels in plasma and cerebrospinal fluid. A pilot study in patients suffering from first-episode schizophrenia treated with quetiapine. *J Psychiatr Res* 44,754-9.

Nishimura, J., Kakeda, S., Abe, O., Yoshimura, R., Watanabe, K., Goto, N., Hori, H., Sato, T., Takao, H., Kabasawa, H., Nakamura, J., Korogi, Y. (2014). Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol are associated with microstructural changes within the cerebellum in the early stage of first-episode schizophrenia: a longitudinal VBM study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10,2315-23.

Novak-Grubic, V., Tavcar, R. (2002). Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *European Psychiatry*, Volume 17, Issue 3, 148–154.

Nuechterlein, K. H. (1987). Vulnerability models for schizophrenia, State of the art. In: Häfner, I., Gattetz, W. F. & Janzarik, W. (Eds.). *Search for causes of schizophrenia*, 297-316. Berlin: Springer.

Nybäck, H., Berggren, BM., Hindmarsh, T., Sedvall, G., Wiesel, FA. (1983). Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 9,301-8.

Oades, RD., Röpcke, B., Henning, U., Klimke, A. (2005). Neuropsychological measures of attention and memory function in schizophrenia: relationships with symptom dimensions and serum monoamine activity. *Behav Brain Funct* 1,14.

O'Gorman, C., Kapur, S., Kolluri, S., Kane, J. (2011). Early improvement on antipsychotic treatment as a predictor of subsequent response in schizophrenia: analyses from ziprasidone clinical studies. *Hum Psychopharmacol* 26:282-90.

Ottong, SE., Garver, D.L. (1997). A bimodal distribution of plasma HVA/MHPG in the psychoses. *Psychiatry Res* 69,97-103.

Overall, J.E, Gorham, D.R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10:799-812.

Ozcanli, T., Erdogan, A., Ozdemir, S., Onen, B., Ozmen, M., Doksat, K., Sonsuz, A. **(2006)**. Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: a case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30,1163-6.

Ozdemir, V., Kalow, W., Posner, P., Collins, E.J., Kennedy, J.L., Tang, B.K., Albers, L.J., Reist, C., Roy, R., Walkes, W., Afra, P. **(2001)**. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 21,398-407.

Patel, MX., Bowskill, S., Couchman, L., Lay, V., Taylor, D., Spencer, EP., Flanagan, RJ. **(2011)**. Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999-2009. *J Clin Psychopharmacol* 31:411-7.

Patra, S., Mishra, A. **(2012)**. Association of psychopathology with quality of life in acute phase of schizophrenia; an experience from east India. *Ind Psychiatry J* 21:104-8.

Pearlman, D.M.(1), Najjar, S.(2) **(2014)**. Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr Res.* 157(1-3),249-58.

Pelayo-Terán, J.M.(1), Diaz, F.J., Pérez-Iglesias, R., Suárez-Pinilla, P., Tabarés-Seisdedos, R., de León, J., Crespo-Facorro, B. **(2014)**. Trajectories of symptom dimensions in short-term response to antipsychotic treatment in patients with a first episode of non-affective psychosis. *Psychol Med.* 44(1):37-50.

Perry, P.J., Sanger, T., Beasley, J. **(1997)**. Olanzapine plasma concentration and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 17:472-7.

Perry, P.J., Lund, B.C., Sanger, T., Beasley, C. **(2001)**. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *J Clin Psychopharmacol* 21:14-20.

Peyrin, L. **(1990)**. Urinary MHPG sulfate as a marker of central norepinephrine metabolism: a commentary. *Journal of Neural Transmission / General Section JNT, Volume 80, Issue 1*,51–65.

Philip, M., Gangadhar, B., Jagadisha, Velayudhan, L., Subbakrishna, D.K. **(2003)**. Influence of duration of untreated psychosis on the short-term outcome of drug-free schizophrenia patients. *Indian J Psychiatry* 45,58-60.

Pickar, D., Breier, A., Hsiao, J.K., Doran, A.R., Wolkowitz, O.M., Pato, C.N., Konicki, P.E., Potter, W.Z. **(1990)**. Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis. Implications for regional brain dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 47,641-8.

Pickar, D., Owen, R.R., Litman, R.E., Konicki, E., Gutierrez, R., Rapaport, M.H. **(1992)**. Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 49,345-53.

Pickar, D.(1), Owen, R.R Jr., Litman, R.E., Hsiao, J.K, Su, T.P. **(1994)**. Predictors of clozapine response in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 55 Suppl B:129-32.

Polinsky, R.J., Jimerson, D.C., Kopin, I.J. **(1984)**. Chronic autonomic failure: CSF and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Neurology* 34,979-83.

Potkin, S.G., Bera, R., Gulasekaram, B., Costa, J., Hayes, S., Jin, Y., Richmond, G., Carreon, D., Sitanggan, K., Gerber, B. **(1994)**. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B:133-6.

Proietti-Cecchini, A., Afra, J., Schoenen, J. **(1997)**. Intensity dependence of the cortical auditory evoked potentials as a surrogate marker of central nervous system serotonin transmission in man: demonstration of a central effect for the 5HT1B/1D agonist zolmitriptan (311C90, Zomig). *Cephalalgia* 17:849-54.

Rabinowitz, J., Werbeloff, N., Caers I., et al. **(2014)**. Determinants of antipsychotic response in schizophrenia: implications for practice and future clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 75,e308–e316.

Rajasekaran, A.(1), Shivakumar, V.(2), Kalmady, S.V.(2), Narayanaswamy, J.C.(2), Subbana, M.(1), Venugopal, D.(1), Amaresha, A.C.(3), Venkatasubramanian G,(2), Debnath, M.(4). **(2016)**. The impact of IL10 polymorphisms and sHLA-G levels on the risk of schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 23,39-43.

Rao, J.S., Kellom, M., Reese, E.A., Rapoport, S.I., Kim, H.W. **(2012)**. Dysregulated glutamate and dopamine transporters in postmortem frontal cortex from bipolar and schizophrenic patients. *J Affect Disord* 136:63-71.

Rassow, J., Hauser, K.,Netzker R., Deutzmann, R. **(2016)**. Biochemie. Duale Reihe. 4. Auflage, Thieme Verlag. 595-598, 662-664.

Reale, M., Patruno, A., De Lutiis, MA., Pesce, M., Felaco, M., Di Giannantonio, M., Di Nicola, M., Grilli, A. **(2011)**. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neurosci* 12,13.

Regier, DA., Narrow, W.E., Rae, D.S., Manderscheid, R.W., Locke, B.Z., Goodwin, FK. **(1993)**. The de facto US mental and addictive disorders service system. *Arch Gen Psychiatr* 50,85-94.

Remschmidt, H., Theisen, F. **(2011)**. Schizophrenie. Berlin Heidelberg: Springer,16-27.

Reuster, T., Rilke, O., Oehler, J. **(2002)**. High correlation between salivary MHPG and CSF MHPG. *Psychopharmacology* 162,415-8.

Ritsner, M., Gibel, A., Perelroyzen, G., Kurs, R., Jabarin, M., Ratner, Y. **(2004)**. Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice: a naturalistic comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 24:582-91.

Rivollier, F.(1), Lotersztajn, L(1), Chaumette, B.(1), Krebs, M.O.(1), Kebir, O.(2) **(2014)**. Epigenetics of schizophrenia: a review. *Encephale*. 40(5),380-6.

Rodenbeck, A., Hüther, G., Rüter, E. **(2005)**. Die Lust am serotonergen System. In: Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht. Steinkopff- Verlag Heidelberg,1-10.

Roth, BL., Meltzer, M. **(1995)**. The role of serotonin in schizophrenia. In Bloom F, Kupfer D (eds). *Psychopharmacology; the fourth generation of progress*: New York, Raven Press.

Roth, G., Dicke, U. **(2006)**. Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In Förstl, H., Hautzinger, M., Roth, G. (Hrsg.): *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg:Springer Medizin.

Rudolf, M., Müller, J. **(2012)**. Multivariate Verfahren: Eine praxisorientierte Einführung mit Anwendungsbeispielen in SPSS. Hogrefe 2.Auflage,197.

Ruttman, A. **(2016)**. Gewichtszunahme unter antipsychotischer Pharmakotherapie, psychisches Befinden und vegetative Parameter – Ergebnisse einer Doppelblindstudie mit Clozapin und Olanzapin. Dissertationsschrift, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät.

Sauer, H., Berger, G.E. **(2011)**. Phospholipase A₂ activity in first episode schizophrenia: associations with symptom severity and outcome at week 12. *World J Biol Psychiatry* 12(8),598-607.

Scharfetter, C. **(1995)**. Schizophrene Menschen: Diagnostik, Psychopathologie, Forschungsansätze. 4. Aufl. Weinheim: Beltz.

Scheepers, F.E., Gispen-de Wied, C.C., Westenberg, H.G., Kahn, R.S. **(2001)**. The effect of olanzapine treatment on monoamine metabolite concentrations in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 25:468-75.

Schennach-Wolff, R., Seemüller, FH., Mayr, A., Maier, W., Klingberg, S., Heuser, I., Klosterkötter, J., Gastpar, M., Häfner, H., Sauer, H., Schneider, F., Gaebel, W., Jäger, M., Möller, HJ., Riedel, M. **(2010a)**. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 196,460-6.

Schennach-Wolff, R.(1), Jäger, M., Obermeier, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer ,H., Naber, D., Schmidt, LG., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Kühn, KU., Lemke. M.R., Rüter, E.,Klingberg, S., Gastpar, M., Seemüller, F., Möller, HJ., Riedel, M. **(2010b)**. Quality of life and subjective well-being in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: valid predictors of symptomatic response and remission? *World J Biol Psychiatry* 11, 729-38.

Schennach-Wolff, R., Seemüller, F., Obermeier, M., Messer, T., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, LG., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M.R., Rüter, E., Buchkremer, G., Gastpar, M., Jäger, M., Möller, HJ., Riedel, M. **(2011a)**. Response and remission of subjective well-being in patients suffering from schizophrenia spectrum disorders. *Eur Psychiatry* 26,284-92.

Schennach-Wolff, R., Jäger, M., Mayr, A., Meyer, S., Kühn, KU., Klingberg, S., Heuser, I., Klosterkötter, J., Gastpar, M., Schmitt, A., Schlösser, R., Schneider, F., Gaebel, W., Seemüller, F., Möller, HJ., Riedel, M. **(2011b)**. Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients--is it all about early response? *Eur Neuropsychopharmacol* 21,370-8.

Seamans, J.K., Yang, C.R. **(2004)**. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol* 74:1-58.

Semiz, U.B.(1), Cetin, M., Basoglu, C., Ebrinc, S., Uzun, O., Herken, H., Bali-bey, H., Algul, A., Ates, A. **(2007)**. Clinical predictors of therapeutic response to clozapine in a sample of Turkish patients with treatment-resistant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31(6),1330-6.

Simpson, G. M., Angus, J. W. S., **(1970)**. A Rating Scale For Extrapyrarnidal Side Effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica Volume 45*, Pages 11–19.

Simpson, G.M., Josiassen, R.C., Stanilla, J.K., de Leon, J., Nair, C., Abraham, G., Odom-White, A., Turner, R.M. **(1999)**. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1744-50.

Singh, S.P.(1), Singh, V. **(2011)**. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs*. 25(10),859-85.

Sharma, R.P., Javaid, JI., Faull, K., Davis, J.M., Janicak, P.G. **(1994)**. CSF and plasma MHPG, and CSF MHPG index: pretreatment levels in diagnostic groups and response to somatic treatments. *Psychiatry Res* 51:51-60.

Sharpley, A.L., Cowen, P.J. **(1995)**. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 37:85-98.

Smesny, S.(1), Kunstmann, C., Kunstmann, S., Willhardt, I., Lasch, J., Yotter, R.A., Proffitt, T.M., Kerr, M, Marculev, C., Milleit, B., Milleit, C., Nenadic, I., Amminger, P., McGorry, P.D **(2011)**. Phospholipase A₂ activity in first episode schizophrenia: associations with symptom severity and outcome at week 12. *World J Biol Psychiatry* 12(8):598-607.

Soderstrom, H., Blennow, K., Manhem, A., Forsman, A. **(2001)**. CSF studies in violent offenders. I. 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy. *J Neural Transm* 108:869-78.

Soderstrom, H., Blennow, K., Sjodin, AK., Forsman, A. **(2003)**. New evidence for an association between the CSF HVA:5-HIAA ratio and psychopathic traits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74,918-21.

Sommer, I.E.(1), van Westrhenen, R., Begemann, M.J., de Witte, L.D., Leucht, S., Kahn, R.S. **(2014)**. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull.* 40(1):181-91.

Souza, R.P., de Luca, V., Meltzer, H.Y., Lieberman, J.A., Kennedy, J.L. **(2010)**. Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol* 13,793-8.

Souza, R.P.(1), Tampakeras, M., Basile, V., Shinkai, T., Rosa, D.V., Potkin, S., Meltzer, H.Y., Lieberman, J.A., Romano-Silva, M.A., Kennedy, J.L. **(2009)**. Lack of association of GPX1 and MnSOD genes with symptom severity and response to clozapine treatment in schizophrenia subjects. *Hum Psychopharmacol.* 24(8),676-9.

Stauffer, V.L., Case, M., Kinon, B.J., Conley, R., Ascher-Svanum, H., Kollack-Walker, S., Kane, J., McEvoy, J., Lieberman, J. **(2011)**. Early response to anti-psychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 187,42-8.

Stentebjerg-Olesen, M., Jeppesen, P., Pagsberg, A.K., et al. **(2013)**. Early non-response determined by the clinical global impressions scale predicts poorer outcomes in youth with schizophrenia spectrum disorders naturalistically treated with second-generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 23,665–675.

Stern, RG., Kahn, RS., Davidson, M. **(1993)**. Predictors of response to neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 16:313-38.

Sujitha, S.P., Nair, A., Banerjee, M., Lakshmanan, S., Harshavaradhan, S., Gunasekaran, S.,Gopinathan, A. **(2014)**. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A

receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia. *Indian J Med Res.* 140(6),736-43.

Sumiyoshi, T., Hasegawa, M., Jayathilake, K., Meltzer, H.Y. **(1997a)**. Prediction of short-term changes in symptom severity by baseline plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients receiving clozapine. *Psychiatry Res* 69,113-21.

Sumiyoshi, T., Hasegawa, M., Jayathilake K., Meltzer, H.Y. **(1997b)**. Sex differences in plasma homovanillic acid levels in schizophrenia and normal controls: relation to neuroleptic resistance. *Biol Psychiatry* 41:560-6.

Szymanski, S., Lieberman, J., Pollack, S., Munne, R., Safferman, A., Kane, J., Kronig, M., Cooper, T. **(1993)**. The dopamine-serotonin relationship in clozapine response. *Psychopharmacology (Berl)* 112:S85-9.

Tang, H., Dalton, C.F., Srisawat, U., Zhang, Z.J., Reynolds, G.P. **(2014)**. Methylation at a transcription factor-binding site on the 5-HT1A receptor gene correlates with negative symptom treatment response in first episode schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 17:645-9.

Taube, S.L., Kirstein, L.S., Sweeney, D.R., Heninger, G.R., Maas, J.W. **(1978)**. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and psychiatric diagnosis. *Am J Psychiatry* 135,78-82.

Theisen, F.M.(1), Linden, A., König, I.R., Martin, M., Remschmidt, H., Hebebrand, J. **(2003)**. Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *J Neural Transm (Vienna)* 110(1),111-21.

Thiel, C., Fink, G.R. **(2006)**. Neuropharmakologisch funktionelle Bildgebung. In Schneider F, Fink GR (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin: Springer.

Thome, J.(1), Eisch, A.J. **(2005)**. Neurogenesis. Relevance for pathophysiology and pharmacotherapy of psychiatric diseases. *Nervenarzt.* 76(1):11-9.

Tiwari, A.K.(1), Brandl, E.J., Weber, C., Likhodi, O., Zai, C.C., Hahn, M.K., Lieberman, J.A., Meltzer, H.Y., Kennedy, J.L., Müller, D.J. **(2013)**. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol*. 33(1):11-7.

Thome, J.(1), Eisch, A.J. **(2005)**. Neurogenesis. Relevance for pathophysiology and pharmacotherapy of psychiatric diseases. *Nervenarzt*. 76(1),11-9.

Tollefson, G.D.(1), Andersen, S.W., Tran, P.V. **(1999)**. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 46(3),365-73.

Tsuang ,M.T., Lyons, M.J., Faraone, S.V. **(1990)**. Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry* 156,17-26.

Tsuda, Y., Saruwatari, J., Yasui-Furukori, N. **(2014)**. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* 4:e004216.

Tuominen, H.J., Tiihonen, J., Wahlbeck, K. **(2005)**. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 72,225-34.

Tyers, M.B., Hayes, A.G. **(1992)**. 5-HT receptors and addiction. In Marsden CA, Heal DJ (Hrsg.): Central serotonin and psychotropic drugs. Oxford: *Blackwell Scientific Publications*

Ücok, A., Gaebel, W. **(2008)**. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 7, 58-62.

Usall, J., Suarez, D., Haro, JM. **(2007)**. Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 153,225-31.

Van Rossum, J.M. **(1966)**. The significance of dopamine-receptor blockade for the action of neuroleptic drugs. In: Excerpta Medica International Congress Se-

ries No. 129 Proceedings of The Vth International Congress of The Collegium *Internationale Neuropsychopharmacologicum Washington*. 28-31, 321-329.

Vothknecht, S., Schoevers, R.A., de Haan, L. (2011). Subjective well-being in schizophrenia as measured with the Subjective Well-Being under Neuroleptic Treatment scale: a review. *Aust N Z J Psychiatry* 45:182-92.

Walter, D.S., Shilcock, G.M. (1977). Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, an index of peripheral rather than central adrenergic activity in the rat. *J Pharm Pharmacol*. 29(10), 626-7.

Wieselgren, I.M., Lindström, L.H. (1998). CSF levels of HVA and 5-HIAA in drug-free schizophrenic patients and healthy controls: a prospective study focused on their predictive value for outcome in schizophrenia. *Psychiatry Res* 81,101-10.

de Witte, L.(1), Tomasik, J.(2), Schwarz, E.(3), Guest, P.C.(4), Rahmoune, H.(5), Kahn, R.S.(6), Bahn, S.(7) (2014). Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 154(1-3),23-9.

Wode-Helgodt, B., Fyrö, B., Gullberg, B., Sedvall, G (1977). Effect of chlorpromazine treatment on monoamine metabolite levels in cerebrospinal fluid of psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 56:129-42.

Wolfson, LI., Escriva, A (1976). Clearance of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol from the cerebrospinal fluid. *Neurology* 26,781-4.

Xu, Q., Wu, X., Xiong, Y., Xing, Q., He, L., Qin, S. (2013). Pharmacogenomics can improve antipsychotic treatment in schizophrenia. *Front Med* 7:180-90.

Yamada, K., Kanba, S., Wang, Z.C., Suzuki, E., Fang, Y.Y., Yan, HG., Nibuya, M., Yagi, G., Asai, M.(1996). Improvement of schizophrenic symptoms and changes in plasma HVA concentrations, plasma anti-D2 and anti-5-HT2 receptor activities with clozapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 50,291-4.

Yoon, J.H., Minzenberg, M.J., Raouf, S., D'Esposito, M., Carter, C.S. **(2012)**. Impaired prefrontal-basal ganglia functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 74,122-9.

Yoshimura, R., Ueda, N., Shinkai, K., Nakamura, J. **(2003)**. Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in first episode untreated acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 18:107-11.

Yoshimura, R., Nakamura, J., Shinkai, K., Goto, M., Yamada, Y., Kaji, K., Kaki-hara, S., Ueda, N., Kohara, K., Ninomiya, H., Egami, H., Maeda, H. **(2005)**. An open study of risperidone liquid in the acute phase of schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 20,243-8.

Zahari, Z.(1), Teh, L.K., Ismail, R., Razali, S.M. **(2011)**. Influence of DRD2 polymorphisms on the clinical outcomes of patients with schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 21(4),183-9.

Zhai, J.(1), Yu, Q., Chen, M., Gao, Y., Zhang, Q., Li, J., Wang, K., Ji, F., Su, Z., Li, W., Li, X., Qiao, J. **(2013)**. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia. *Int J Clin Exp Pathol.* 6(8):1617-23.

Zhang, H.X., Shen, X.L., Zhou, H., Yang, X.M., Wang, H.F., Jiang, K.D. **(2014)**. Predictors of response to second generation antipsychotics in drug naïve patients with schizophrenia: a 1 year follow-up study in Shanghai. *Psychiatry Res* 215,20-5.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

1. Vulnerabilitäts-Stress-Copingmodell (S. 6)
2. Übersicht über das Studiendesign (S. 44)
3. Darstellung von Boxplots der mittleren Erkrankungsdauer in beiden Medikamentengruppen zu Interventionsbeginn, Mittelwerte Median, Standardabweichungen und Extremwerten (S. 48)
4. Darstellung von Histogrammen zur Häufigkeitsverteilung des PANSS- total-Score zu Studienbeginn in beiden Medikamentengruppen. (S. 49)
5. Darstellung von Boxplots der Mittelwerte der Monoamin-Metabolite-Spiegel im Serum zu Interventionsbeginn (V2) in beiden Medikamentengruppen mit der Standardabweichung und Extremwerten (S. 51)
6. Dosis der Medikamente von der ersten (V3) bis Woche 26 (V13) (S.53)
7. Prozentuale Veränderung der Medikamentendosis bis zur sechsten Behandlungswache (V8) (S.54)
8. Häufigkeit der individuellen Plasmaspiegel in der zweiten Behandlungswoche (V4) (S.55)
9. Prozentuale Veränderung des PANSS-total-Scores bis zur sechsten Behandlungswoche (V8)(S. 56)
- 10 . Veränderung des PANSS-negativ vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13)(S.57)
11. Veränderung des PANSS-positiv-Score vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13) (S. 58)

12. HVA Plasmaspiegel in beiden Medikamentengruppen im Studienverlauf (V2-V13)(S. 60)
13. 5-HIAA Plasmaspiegel im Studienverlauf (V2-V13) in beiden Medikamentengruppen (S. 61)
14. MHPG Plasmaspiegel im Studienverlauf (V2-V13)(S. 62)
15. Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zur Medikamentendosis (V2-V13) – Olanzapin-Gruppe. (S. 64)
16. Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zur Medikamentendosis (V2-V13) – Clozapin-Gruppe (S.64)
17. Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zum PANSS-total (V2-V13) – Olanzapin-Gruppe (S. 66)
18. Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zum PANSS-total (V2-V13) – Clozapin-Gruppe.(S. 66)

6.2 Tabellenverzeichnis

1. Leitsymptome der Schizophrenie (Seite 3)
2. Wirkmechanismen der Antipsychotika (Seite 8)
3. Prädiktorvariablen für die Vorhersage der Entwicklung der Psychopathologie bei der Behandlung mit Antipsychotika (Seite 32)
4. Zeitlicher Verlauf der Medikamentendosis von Woche 1 (V3) bis Woche 26 (V13) (Seite 53)
5. Veränderung der Medikamentendosis bis Woche 6 (V8) (Seite 54)
6. Prozentuale Veränderung des PANSS-total-Scores bis Woche 6 (V8) (Seite 57)
7. PANSS-negativ vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13) in beiden Medikamentengruppen (Seite 58)
8. PANSS-positiv vom Interventionsbeginn (V2) bis Woche 26 (V13) in beiden Medikamentengruppen (Seite 59)
9. HVA-Plasmaspiegel in beiden Medikamentengruppen im Studienverlauf (V2-V13) (Seite 60)
10. 5-HIAA-Plasmaspiegel in beiden Medikamentengruppen im Studienverlauf (V2-V13) (Seite 61)
11. MHPG-Plasmaspiegel in beiden Medikamentengruppen im Studienverlauf (V2-V13) (Seite 63)
12. Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zur Medikamentendosis (V2-V13) – Olanzapin-Gruppe (Seite 63)

13. Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zur Medikamentendosis (V2-V13) – Clozapin-Gruppe (Seite 65)
14. Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zum PANSS-total (V2–V13) – Olanzapin-Gruppe (Seite 65)
15. Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel der Monoamin-Metabolite im Vergleich zum PANSS-total (V2-V13) – Clozapin-Gruppe (Seite 67)
16. Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit der Medikamentendosis in der Olanzapin-Gruppe (Seite 69)
17. Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit der Medikamentendosis in der Clozapin-Gruppe (Seite 70)
18. Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit den Medikamenten-Plasmaspiegeln in der Olanzapin-Gruppe (Seite 71)
19. Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit den Medikamenten-Plasmaspiegeln in der Clozapin-Gruppe (Seite 71)
20. Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit dem Gewicht in der Olanzapin-Gruppe (Seite 72)
21. Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit dem Gewicht in der Clozapin-Gruppe (Seite 73)
22. Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit den Monoamin-Metaboliten in der Olanzapin-Gruppe (Seite 74)
23. Korrelationen der Eigen-/Fremdbeurteilungsskalen mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe (Seite 76)
24. Korrelationen der Clozapin-Dosis mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe (Seite 77)

25. Korrelationen der Olanzapin-Plasmaspiegel mit den Monoamin-Metaboliten in der Olanzapin-Gruppe (Seite 77)
26. Korrelationen der Clozapin-Plasmaspiegel mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe (Seite 78)
27. Korrelationen des Alters der Probanden (V2) mit den Monoamin-Metaboliten in der Olanzapin-Gruppe (Seite 79)
28. Korrelationen des Alters der Probanden (V2) mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe (Seite 79)
29. Korrelationen der Dauer der Erkrankung (V2) mit den Monoamin-Metaboliten in der Olanzapin-Gruppe (Seite 80)
30. Korrelationen der Dauer der Erkrankung (V2) mit den Monoamin-Metaboliten in der Clozapin-Gruppe (Seite 80)
31. Korrelationen der Monoamin-Metaboliten untereinander in der Olanzapin-Gruppe (Seite 81)
32. Korrelationen der Monoamin-Metaboliten untereinander in der Clozapin-Gruppe (Seite 82)
33. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Frühen *Response* für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 85)
34. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des PANSS-negativ für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 85)
35. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des PANSS-positiv für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 85)
36. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des SWN-Scores für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 86)

37. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des CGI-Scores für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 86)
38. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des BPRS für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 87)
39. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des Gewichtes für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 87)
40. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Medikamentendosis und des Plasmaspiegels für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 88)
41. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Erkrankungsintensität und -dauer für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 88)
42. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit soziodemographischer Parameter für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 89)
43. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit des SAS für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 89)
44. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit von HVA, 5-HIAA und MHPG für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 90)
45. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Quotienten HVA/5-HIAA, HVA/MHPG und 5-HIAA/MHPG für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 91)
46. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Quotienten V2/V3, V2/V6 und V3/V6 für HVA, 5-HIAA und MHPG für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 92)

47. Logistische Regression zur Analyse der Wertigkeit der Differenzen V2-V3, V2-V6 und V3-V6 für HVA, 5-HIAA und MHPG für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* nach 26 Wochen (Seite 93)
48. Logistische Regressionsanalyse der Monoamin-Metabolite in der Akutphase (V2, V3, V6) für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* (Verbesserung des PANSS-positiv-Score um 30% nach 26 Wochen (V13)) (Seite 94)
49. Logistische Regressionsanalyse der Monoamin-Metabolite in der Akutphase (V2, V3, V6) für die Prädiktion eines günstigen *Outcomes* (Verbesserung des PANSS-negativ-Score um 30% nach 26 Wochen (V13)) (Seite 95)
50. Lineare Regressionsanalyse der Monoamin-Metabolite in der Akutphase (V2, V3, V6) für die Prädiktion der Psychometrischen Scores für BPRS, CGI-Score SAS, SWN-Score (V13)) (Seite 95)
51. Zusammenfassung der Ergebnisse der schrittweise rückwärts gerichteten logistischen und linearen Regressionsanalyse (Seite 96)
52. Faktoren für die Erstellung der Schätzgleichungen für die Olanzapin-Gruppe zum Zeitpunkt V3 und V6 (Seite 98)
53. Faktoren für die Erstellung der Schätzgleichungen für die Clozapin-Gruppe zum Zeitpunkt V3 und V6 (Seite 98)

6.4 Danksagung

Herrn Priv. Doz. Dr. Cordes danke ich für die Überlassung des Themas.

Der Arbeitsgruppe „Psychopharmakologie“ danke ich für die hilfreichen Anregungen sowie Frau Jänner und der Arbeitsgruppe „Statistik“ für die Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Klimke für die Entwicklung und Herrn Prof. Dr. Naber für die Durchführung der Studie als Studienleiter. Der Firma Nilly GmbH Deutschland danke ich für die Überlassung der Studiendaten.

Meiner Familie danke ich für die unermüdliche Treue und für ihre selbstlose Hilfe mit der sie stets hinter mir gestanden haben.

