

Aus dem LVR-Klinikum Düsseldorf
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tillmann Supprian

Effekte auf Parameter des kardiovaskulären Risikos bei an Schizophrenie
Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik –
Ergebnisse einer Analyse der Sicherheitsdaten einer kontrollierten,
randomisierten, multizentrischen Studie
mit hochfrequenter rTMS am linken dorsolateralen präfrontalen Kortex

Dissertation

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

vorgelegt von
Stephanie Jasmin Hinterland
2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Joachim Cordes

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stefan Wilm

Zusammenfassung

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren, das in Leitlinien zur Behandlung von Negativsymptomatik bei Schizophrenie empfohlen wird. Metaanalysen zeigen diesbezüglich eine moderate Wirksamkeit der rTMS. An Schizophrenie Erkrankte weisen eine erhöhte Komorbidität kardiovaskulärer Erkrankungen verbunden mit einer verfrühten Mortalität auf, wobei besonders Erkrankte mit prädominanter Negativsymptomatik betroffen zu sein scheinen. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko (CVR) begründet sich im krankheitsbedingten Verhalten, Psychopharmaka-Unverträglichkeiten und dem allgemein erhöhten genuinen Risiko. Es ist daher von hoher klinischer Bedeutung, ob die rTMS sich bei dieser vulnerablen Gruppe hinsichtlich der kardiovaskulären Parameter als verträgliche Intervention erweist. Über eine hochfrequente rTMS des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) sind auch indirekt protektive Effekte auf diese Parameter vorstellbar. Diese Arbeit fokussierte daher auf erhobene Sicherheitsdaten zu Parametern des CVR der bis dato nach bestem Wissen größten randomisiert-kontrollierten rTMS-Studie bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia* = RESIS-Studie). Außer in einer Masterarbeit, in der die rTMS als Behandlungsoption bei übergewichtigen an Schizophrenie Erkrankten untersucht wurde, wurde in Publikationen zu dieser Studie dieser Aspekt nicht beleuchtet. Auch thematisierte nach bestem Wissen bisher nur eine weitere Studie und ein *Review* rTMS-Effekte auf das Gewicht, nicht aber auf andere Parameter des CVR, bei an Schizophrenie Erkrankten.

Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf die Sicherheitsdaten der Parameter des CVR BMI, Hüftumfang, Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewert bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik zu untersuchen. Die analysierten Sicherheitsdaten sind klinisch wichtige *Outcome*-Parameter des Studienprotokolls der RESIS-Studie.

Die Autorin analysierte hierfür die Sicherheitsdaten der randomisierten, *Sham*-kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen RESIS-Studie mit Studienteilnehmern, die mindestens 10 *Verum*- ($N = 62$) bzw. *Sham*-Behandlungen ($N = 64$) erhielten.

In der Gesamtstichprobe konnte eine signifikant stärkere Zunahme des Hüftumfangs von T0 zu FU105 ($p = .034$) sowie des Cholesterinwertes vom *Screening* zu T21 ($p = .034$) und bei männlichen Studienteilnehmern ein Anstieg des CVR, gemessen an den Risikokategorien des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes ($< 0. \geq 175.0$ mg/dl), vom *Screening* zu T21 ($p = .039$) in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe nachgewiesen werden. Der PANSS-Negativsummenscore stellte keinen Einflussfaktor hinsichtlich einer potenziellen kardiovaskulären Risikoveränderung in beiden Behandlungsgruppen, außer beim HbA1c-Wert, dar.

rTMS war hinsichtlich der ausgewählten Parameter des CVR gut verträglich sowie sicher und es konnten Hinweise für protektive Effekte der rTMS auf den Hüftumfang und die Lipidwerte bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik festgestellt werden.

Abstract

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive brain stimulation method recommended in guidelines for treating negative symptoms in schizophrenia. Meta-analyses show that rTMS is moderately effective in this indication. Patients suffering from schizophrenia have an increased comorbidity of cardiovascular diseases combined with premature mortality, with patients with predominantly negative symptoms appearing to be particularly affected. This increased cardiovascular risk (CVR) is based on disease-related behavior, intolerance to psychotropic drugs and the generally increased genuine risk. It is therefore of great clinical importance whether rTMS proves to be a tolerable intervention in this vulnerable group with regard to cardiovascular parameters. Indirect protective effects on these parameters are also conceivable via high-frequency rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC).

This work therefore focused on safety data collected on parameters of the CVR of the, to the best of our knowledge, largest randomized controlled rTMS trial in schizophrenic patients with predominantly negative symptoms to date (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia = RESIS trial). Except for a master's thesis in which rTMS was examined as a treatment option for overweight people suffering from schizophrenia, this aspect was not examined in publications on this trial. Also, to the best of our knowledge, only one other trial and one review addressed the effects of rTMS on weight, but not on other parameters of the CVR, in people suffering from schizophrenia.

The aim of this work was to investigate the effects of a 10-Hz rTMS applied to the left DLPFC on the safety data of the parameters of the CVR BMI, waist circumference, triglycerides, cholesterol, TSH, HbA1c and glucose in schizophrenic patients with predominantly negative symptoms. The analyzed safety data are clinically important outcome parameters of the trial protocol of the RESIS trial.

For this purpose, the author analyzed the safety data of the randomized, sham-controlled, double-blind, multicenter RESIS trial with study participants who received at least 10 verum ($N = 62$) or sham treatments ($N = 64$).

In the overall sample, there was a significantly greater increase in waist circumference from T0 to FU105 ($p = .034$) and in cholesterol from screening to T21 ($p = .034$) and in male subjects an increase in CVR as measured by risk categories of non-fasting triglycerides ($< 0. \geq 175.0$ mg/dl) from screening to T21 ($p = .039$) in the sham versus verum treatment group. The PANSS negative subscore did not represent a contributor to a potential cardiovascular risk change in both treatment groups, except for HbA1c.

With regard to the selected parameters of the CVR, rTMS was well-tolerated and safe and there were indications of protective effects of rTMS on waist circumference and lipid values in schizophrenic patients with predominantly negative symptoms.

Abkürzungsverzeichnis

AAP	Atypische Antipsychotika	DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV</i>
Abb.	Abbildung		
ARC	Nucleus Arcuatus		
ArGP	Agouti-related-Peptid	dTMS	<i>Deep Transcranial Magnetic Stimulation</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i> (kg/m ²)	EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
CART	<i>Cocaine- and Amphetamine regulated Transcript</i>	EEG	Elektroenzephalographie
CATIE	<i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i>	EFLM	<i>European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
CDSS	<i>Calgary Depression Scale for Schizophrenia</i>	EKT	Elektrokrampftherapie
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>	EPS	Extrapyramidal motorische Störung
cm	Zentimeter	ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
CVR	<i>Cardiovascular Risk</i> ; kardiovaskuläres Risiko	fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft	FU28	<i>Follow-up</i> Tag 28
DGHP	Deutsche Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie	FU45	<i>Follow-up</i> Tag 45
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	FU105	<i>Follow-up</i> Tag 105
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i>
DLPFC	<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i> ; dorsolateraler präfrontaler Kortex	HbA1c	Hämoglobin A1c (%)
		HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
		HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
		HPA-	Hypothalamus-Hypophysen-
		Achse	Achse
		Hz	Hertz

IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>	PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10</i>	PFC	<i>Prefrontal Cortex; präfrontaler Kortex</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>	POMC	<i>Proopiomelanocortin</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>	RESIS	<i>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia</i>
IR	<i>Insulinresistenz</i>	rTMS	<i>Repetitive transkranielle Magnetstimulation</i>
kg	<i>Kilogramm</i>	SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
kg/m²	<i>Kilogramm pro Quadratmeter</i>	TMT-	<i>Trail Making Test -</i>
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>	A/B	<i>A/B</i>
m	<i>Meter</i>	TNF-α	<i>Tumornekrosefaktor-α</i>
MADRS	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>	TRH	<i>Thyreotropin Releasing-Hormon</i>
mg	<i>Milligramm</i>	TSH	<i>Thyreidea-stimulierendes Hormon</i>
mg/dl	<i>Milligramm pro Deziliter</i>	T0	<i>Tag 0</i>
ml	<i>Milliliter</i>	T3	<i>Trijodthyronin</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>	T4	<i>Thyroxin</i>
μU/ml	<i>Mikrounits pro Milliliter</i>	T21	<i>Tag 21</i>
NAc	<i>Nucleus Accumbens</i>	VTA	<i>Ventrales tegmentales Areal</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>	WHO	<i>World Health Organisation</i>
NPY	<i>Neuropeptid Y</i>		
Nrf2	<i>Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2</i>		
OFC	<i>Orbitofrontal Cortex; orbitofrontaler Kortex</i>		

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hinführung	1
1.2	Schizophrenie	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Ätiopathogenese	2
1.2.3	Symptomatik und Diagnostik	3
1.2.4	Therapie	5
1.3	Das kardiovaskuläre Risiko (CVR)	5
1.3.1	Grundlagen der Parameter des CVR	6
1.3.2	Das CVR bei an Schizophrenie Erkrankten	7
1.3.3	Zerebrale Auffälligkeiten bei erhöhten Parametern des CVR	9
1.3.4	Überschneidungen zerebraler Auffälligkeiten aus Kapitel 1.3.3 mit denen bei an Schizophrenie Erkrankten (mit prädominanter Negativsymptomatik)	12
1.4	Effekte der rTMS auf Parameter des CVR	14
1.4.1	Grundlagen der rTMS	15
1.4.2	rTMS bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik	16
1.4.3	Sicherheit der rTMS	16
1.4.4	rTMS und Gewicht	18
1.4.5	rTMS und weitere Parameter des CVR	21
1.5	Ziele der Arbeit	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Stichprobe	24
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.1.2	Stichprobenrekrutierung	24
2.2	Durchführung	25
2.2.1	Ablauf der Studie	25
2.2.2	Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS)	27
2.2.3	Erhebung der Parameter des CVR	28
2.3	Ethikvotum	29
2.4	Statistische Methoden	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Allgemeine Charakterisierung der Studienpopulation	32
3.2	Entwicklung der Parameter des CVR	37

3.2.1	Entwicklung des BMI und Hüftumfangs.....	37
3.2.2	Entwicklung der Laborparameter.....	39
3.3	Charakterisierung der Studienpopulation anhand der Verteilung in die jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR	41
3.3.1	Charakterisierung anhand der Verteilung in die Risikokategorien des BMI und Hüftumfangs.....	42
3.3.2	Charakterisierung anhand der Verteilung in die Risikokategorien der Laborparameter.....	43
3.4	Kardiovaskuläre Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien der Parameter des CVR	47
3.4.1	Kardiovaskuläre Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien des BMI und Hüftumfangs.....	48
3.4.2	Kardiovaskuläre Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien der Laborparameter	50
3.5	Korrelation des PANSS-Negativsummenscores mit der kardiovaskulären Risikoveränderung der Parameter des CVR	56
3.5.1	Korrelation des PANSS-Negativsummenscores mit der kardiovaskulären Risikoveränderung des BMI und Hüftumfangs.....	57
3.5.2	Korrelation des PANSS-Negativsummenscores mit der kardiovaskulären Risikoveränderung der Laborparameter	57
4	Diskussion	59
4.1	Studiendesign und Stichprobe	59
4.2	Outcome-Parameter.....	65
4.2.1	BMI und Hüftumfang.....	65
4.2.2	Laborparameter: Triglycerid- und Cholesterinwert	73
4.2.3	Laborparameter: HbA1c- und Glukosewert.....	80
4.3	Limitationen	82
4.4	Schlussfolgerungen	83
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	86

1 Einleitung

Im Rahmen der Einleitung wird auf die Erkrankung der Schizophrenie, die Parameter des kardiovaskulären Risikos (CVR) und die hiermit assoziierten zerebralen Auffälligkeiten sowie deren Überschneidungen mit zerebralen Auffälligkeiten bei an Schizophrenie Erkrankten eingegangen. Schließlich wird die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) im Allgemeinen, deren Sicherheitsprofil sowie deren potenzielle Effekte auf die Parameter des CVR bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik näher beleuchtet.

1.1 Hinführung

An Schizophrenie Erkrankte, insbesondere mit prädominanter Negativsymptomatik (Sicras-Mainar et al., 2015), weisen eine erhöhte Komorbidität kardiovaskulärer Erkrankungen (Bresee et al., 2010; Correll et al., 2017; Hennekens et al., 2005) mit einer verfrühten Mortalität (Healy et al., 2012; Hennekens et al., 2005) auf. *Reviews* und Metaanalysen weisen auf eine positive Wirkung der hochfrequenten rTMS am linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) auf die Negativsymptomatik hin (Dlabac-de Lange et al., 2010; Shi et al., 2014; Tseng et al., 2022). Es ist daher von hoher klinischer Bedeutung, ob die rTMS sich bei dieser vulnerablen Gruppe hinsichtlich der Parameter des CVR als verträgliche Intervention erweist. Zudem sind über eine hochfrequente rTMS am linken DLPFC auch indirekt protektive Effekte auf das Gewicht bei an Schizophrenie Erkrankten (Monem & Okusaga, 2021) mit prädominanter Negativsymptomatik (Xi, 2022), aber auch auf weitere Parameter des CVR, denkbar: So konnten Studien bereits positive Effekte der rTMS auf erhöhte Parameter des CVR bei psychisch Gesunden nachweisen (Alvarado-Reynoso & Ambriz-Tututi, 2019; Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018; W. Ren et al., 2017). In einer Pilotstudie von X. Su et al. (2022) konnte eine Gewichtsreduktion (in Kilogramm [kg]) nach 10-Hertz (Hz) rTMS am linken DLPFC bei chronisch an Schizophrenie erkrankten männlichen Studienteilnehmern erreicht werden.

Protektive Effekte der rTMS auf Parameter des CVR könnten für die genannte Patientengruppe von besonderer Bedeutung sein, da pharmakologische Therapien und Verhaltensinterventionen bei an Schizophrenie Erkrankten nur vermindert effektiv in der Gewichtsreduktion zu sein scheinen (Faulkner et al., 2007; Faulkner et al., 2003; Monem & Okusaga, 2021; Xi, 2022). Zudem werden Therapien für kardiovaskuläre Erkrankungen von dieser Patientengruppe oft nicht wahrgenommen (Nasrallah et al., 2006).

Es handelt sich bei der vorliegenden Analyse um die Auswertung der erhobenen Sicherheitsdaten der Parameter des CVR (*Body Mass Index* [BMI], Hüftumfang, Triglycerid-, Cholesterin-, Thyreoidea-stimulierendes Hormon- [TSH], Hämoglobin A1c- [HbA1c] und Glukosewert), der bis dato nach bestem Wissen größten randomisierten, *Sham*-kontrollierten, doppelblinden und multizentrischen „*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia*“ (RESIS)-Studie bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik. Der primäre *Outcome* der Studie wurde von Wobrock et al. (2015) veröffentlicht.

1.2 Schizophrenie

Nachfolgend werden die Epidemiologie, Ätiopathogenese, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der Schizophrenie thematisiert.

1.2.1 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie, d.h. das Erkrankungsrisiko einer Person im Laufe des Lebens, wird mit einem Median von vier von 1,000 Einwohnern in einer großen systematischen *Review* von 188 Studien (veröffentlicht von 1965 - 2002) aus 46 Ländern von Saha et al. (2005) angegeben. In Deutschland werden im Durchschnitt pro Jahr 19 Neuerkrankungen pro 100,000 Einwohner diagnostiziert (Gaebel & Wölwer, 2010, S. 16). Frauen und Männer scheinen annähernd gleich häufig zu erkranken (Saha et al., 2005). Wobei es auch Hinweise gibt, dass Männer häufiger eine Schizophrenie entwickeln als Frauen (Aleman et al., 2003; McGrath et al., 2008). Männer erkranken durchschnittlich früher als Frauen (Leung & Chue, 2000) und Frauen haben einen zweiten Erkrankungsgipfel im Zeitraum der Menopause (Lindamer et al., 1999).

1.2.2 Ätiopathogenese

Insgesamt wird von einer multifaktoriellen Genese der Schizophrenie ausgegangen: Eine familiäre Häufung konnte in Zwillings- und Adoptionsstudien nachgewiesen werden, sodass von einer genetischen Prädisposition ausgegangen wird (Cannon et al., 1998; Kety et al., 1994; P. F. Sullivan et al., 2003). Auf Ebene der Neurotransmitter scheint eine Dysregulation im dopaminergen System zu bestehen (Howes & Kapur, 2009). So wird vermutet, dass eine frontale dopaminerge Hypoaktivität die Negativsymptomatik und eine mesolimbische dopaminerge Hyperaktivität die Positivsymptomatik bedingt (Davis et al., 1991). Auch

scheint es ein Ungleichgewicht im glutamatergen und serotonergen System zu geben (Dean, 2002). Neben Volumenminderungen u.a. der grauen und weißen Substanz (Haijma et al., 2013; Olabi et al., 2011) zeigen Studien eine Oligodendrozyten-Reduktion (Schmitt et al., 2009; Tkachev et al., 2003). Insgesamt scheint bei der Schizophrenie eine Dyskonnektivität zu bestehen, die zu Kommunikationsstörungen zwischen verschiedenen Gehirnarealen zu führen scheint (Alexander-Bloch et al., 2012; Schmitt et al., 2011). Auch den Umweltfaktoren werden im Rahmen der Gen-Umwelt-Interaktion für die Ätiopathogenese eine fundamentale Rolle zugeschrieben (Tsuang, 2000). Zu diesen werden u.a. Geburtskomplikationen und Infektionen (Mittal et al., 2008), Cannabiskonsum (Starzer et al., 2018) sowie psychosoziale Stressoren (van Winkel et al., 2008) gezählt. Zunehmend wird über die Schizophrenie als Hirnentwicklungsstörung berichtet, bei der neurobiologische und psychosoziale Elemente zusammenwirken (L. Haddad et al., 2015; Lewis & Levitt, 2002).

1.2.3 Symptomatik und Diagnostik

In Deutschland wird die Diagnose der Schizophrenie anhand des *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10 (ICD-10)* der *World Health Organisation (WHO)* gestellt (F20.XX) (Dilling et al., 2016), wobei eine Mindestzahl an Symptomen über einen Mindestzeitraum von vier Wochen vorliegen muss (Dilling et al., 2016, S. 93). Die weiteren Kriterien sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Psychopathologisch sind die schizophrenen Störungen durch formale Denkstörungen, Wahn, Wahrnehmungsstörungen, Ich-Störungen sowie kognitive, affektive und psychomotorische Störungen charakterisiert (Möller et al., 2017, S. 1601 - 1605). Bei der häufigsten Form der Schizophrenie, der paranoiden Schizophrenie (F20.0), müssen „*Wahnphänomene oder Halluzinationen ... vorherrschen ...*“ (Dilling, 2016, S. 96). „*Ein verflachter oder inadäquater Affekt, katatone Symptome oder Zerfahrenheit dominieren das klinische Bild nicht*“ (Dilling, 2016, S. 96).

Allgemein wird eine Positiv- von einer Negativsymptomatik unterschieden. Wie im Standardwerk von Möller et al. (2017, S. 1606) beschrieben, sind Positivsymptome laut Definition von Zubin (1985) Symptome, die bei Gesunden nicht, jedoch bei an Schizophrenie Erkrankten vorkommen, wie Wahrnehmungsstörungen, Wahn, Ich-Störung und Desorganisation und die Negativsymptomatik umfasst laut Definition von Zubin (1985) wiederum Symptome, die weniger oder nicht bei an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu Gesunden vorkommen. Nancy Andreasen (1982) führte die sechs „A's“ ein, durch die

die Negativsymptomatik genauer definiert wird: *Alogie* (Sprachverarmung), Affektverflachung, *Apathie* (Interessenlosigkeit und Teilnahmslosigkeit), Aufmerksamkeitsstörung, *Anhedonie* (mangelnde Fähigkeit Freude und Lust zu empfinden) und Asozialität (mangelnde Kontaktfähigkeit). Insgesamt korreliert eine ungünstige Prognose mit dem Auftreten einer prädominanten Negativsymptomatik (Fenton & McGlashan, 1991; Pogue-Geile & Harrow, 1985).

Allgemeine Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10
<i>1. „Mindestens eines der folgenden Merkmale“:</i>
<ul style="list-style-type: none"> a) <i>„Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung“</i> b) <i>„Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmung“</i> c) <i>„Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über das Verhalten des Patienten reden oder untereinander über ihn diskutieren, oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen“</i> d) <i>„Anhaltender, kulturell unangemessener bizarrer und völlig unrealistischer Wahn, wie der, das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen“</i>
<i>2. „Oder mindestens zwei der folgenden Merkmale“:</i>
<ul style="list-style-type: none"> a) <i>„Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich während mindestens eines Monats, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutlichen affektiven Inhalt oder begleitet von langanhaltenden überwertigen Ideen“</i> b) <i>„Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt“</i> c) <i>„Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien oder wächserne Biegsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus, Stupor“</i> d) <i>„Negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte (Es muss sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden)“</i>
<i>„Wenn die Patienten ebenfalls die Kriterien für eine manische Episode ... oder eine depressive Episode ... erfüllen, müssen die oben ... aufgelisteten Kriterien vor der affektiven Störung aufgetreten sein. Die Störung kann nicht einer organischen Gehirnerkrankung ... oder einer Alkohol- oder Substanzintoxikation ..., einem Abhängigkeitssyndrom ... oder einem Entzugssyndrom ... zugeordnet werden.“</i>

Tabelle 1: Allgemeine diagnostische Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10. Die gesamte Fassung der diagnostischen Kriterien der Schizophrenie findet sich im Kapitel F20 des ICD-10 (Dilling, 2016). ICD-10 *International Classification of Diseases and Related Health Problems - 10.*

Tabelle in Anlehnung an und Text entnommen aus: Dilling et al., 2016, S. 94 - 95

Die Schizophrenie verläuft zumeist in Phasen: Auf die Prodromalphase, die durch Symptome wie u.a. Interessenverlust und affektive Symptome mit zunehmendem sozialem Rückzug gekennzeichnet ist, folgt meist die akute Phase (Möller et al. 2017, S. 1616 - 1618). Diese ist u.a. charakterisiert durch Wahn, Halluzinationen und Denkstörungen (Möller et al. 2017, S. 1616). In der post-akuten Phase dominieren Affektverflachung, sozialer Rückzug und Antriebslosigkeit und einer Remissionsphase können Rezidive folgen (Möller et al. 2017, S. 1616 - 1619). Etwa 20 % der Betroffenen erleiden nur eine schizophrene Episode (Watts, 1985).

1.2.4 Therapie

Nach S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) von 2019 wird die Therapie der Schizophrenie multiprofessionell und mehrdimensional durchgeführt: Hierzu gehören u.a. die Psychopharmakotherapie, insbesondere mittels Antipsychotika sowie die kognitive Verhaltenstherapie, Psychoedukation, Familieninterventionen, das Training sozialer Fertigkeiten sowie die Sport- und Ergotherapie (DGPPN, 2019, S. 49 - 153). Die Negativsymptomatik zeigt wenig bis keine *Response* auf eine antipsychotische Medikation (Fusar-Poli et al., 2015). Als eine mögliche *Add-on*-Therapie der Negativsymptomatik gilt die hochfrequente rTMS am linken DLPFC (Aleman, 2013; Lefaucheur et al., 2020). Neben therapeutischen Herausforderungen, haben an Schizophrenie Erkrankte eine um 20 % erniedrigte Lebenserwartung im Vergleich zu nicht Erkrankten, wobei wesentlicher Bestandteil der Mortalität kardiovaskuläre Erkrankungen zu sein scheinen (Hennekens et al., 2005). Auf diese Thematik soll nachfolgend näher eingegangen werden.

1.3 Das kardiovaskuläre Risiko (CVR)

Das CVR, also die Wahrscheinlichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen, wie koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall zu erkranken, steigt beim Vorhandensein von Parametern des CVR, wie z.B. Übergewicht und Hypercholesterinämie (Berry et al., 2012). Nachfolgend wird auf die Grundlagen dieser Parameter im Allgemeinen und bei an Schizophrenie Erkrankten im Speziellen eingegangen. Zudem werden Überschneidungen zerebraler Auffälligkeiten bei an Schizophrenie Erkrankten mit denen, die mit der Entwicklung erhöhter Parameter des CVR in Verbindung gebracht werden, erläutert.

1.3.1 Grundlagen der Parameter des CVR

Im Folgenden werden die Parameter des CVR, die als Sicherheitsdaten des Studienprotokolls (Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument) der RESIS-Studie erhoben wurden, erläutert: Übergewicht wird nicht nur mit dem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, sondern trägt auch zur Entwicklung weiterer erhöhter Parameter des CVR bei (Wilson et al., 2002). So ist Übergewicht mit einem niedrigen *High-Density* Lipoprotein- (HDL)-, einem erhöhten *Low-Density* Lipoprotein- (LDL) sowie erhöhten Gesamt-Cholesterin-, Triglycerid- und Nüchtern-Glukosewerten assoziiert (Lamon-Fava et al., 1996). Für die Diagnostik und Therapie des Übergewichts wird als epidemiologisches Maß der BMI der WHO verwendet (National Institute of Health, 1998). Der BMI wird als Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (m) definiert (gemessen in Kilogramm pro Quadratmeter [kg/m^2]) (Quetelet, 1832). Als Untergewicht wird nach WHO (2000) ein BMI von weniger als $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ und als Normalgewicht ein BMI von 18.5 bis $24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ definiert. Ein BMI von 25.0 bis $29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ entspricht laut WHO (2000) dem Übergewicht und ein BMI von mindestens $30.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ der Adipositas. Die Adipositas wird für klinische Zwecke in drei Grade eingeteilt: Bei Grad I handelt es sich um einen BMI von 30.0 bis $34.9 \text{ kg}/\text{m}^2$, bei Grad II von 35.0 bis $39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ und bei Grad III von mindestens $40.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (WHO, 2000).

Insbesondere das viszerale Fett scheint mit dem Auftreten weiterer erhöhter Parameter des CVR und deren Folgen zu korrelieren (Després et al., 2001). Mithilfe der Messung des Taillenumfangs in Zentimetern (cm) lässt sich die zentrale Fettverteilung beurteilen (Lean et al., 1995). Die *International Diabetes Federation* (IDF) definiert einen Hüftumfang im Rahmen der Kriterien für das metabolische Syndrom, einem kardiovaskulären Risikocluster, mit Werten von mindestens 80.0 cm bei Frauen und mindestens 94.0 cm bei Männern als erhöht (Alberti et al., 2006).

Erhöhte Triglyceridwerte scheinen ebenso mit einem erhöhten CVR assoziiert zu sein (Do et al., 2013; Sarwar et al., 2007): So scheint eine Erhöhung des Triglyceridwertes auf erhöhte Cholesterin-*Remnants* (Lipoproteine) hinzudeuten, welche wiederum zu arteriosklerotischen Gefäßplaques, Schaumzellbildung, Gefäßwandentzündungen und schließlich kardiovaskulären Erkrankungen zu führen scheinen (Nordestgaard & Varbo, 2014). Nach den Kriterien der IDF von 2005 für das metabolische Syndrom gelten Triglyceridwerte von mindestens 150.0 Milligramm pro Deziliter (mg/dl) als erhöht (Alberti et al., 2006). Nach der *European Atherosclerosis Society* (EAS) und der *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) gilt für einen nicht

nüchtern gemessenen Triglyceridwert ein Grenzwert von mindestens 175.0 mg/dl als abnormal hoch (Nordestgaard et al., 2016).

Auch werden erhöhte Cholesterinwerte mit einem erhöhten CVR assoziiert (Kannel et al., 1964; Prospective Studies Collaboration, 2007). Laut EAS und EFLM wird bei der Nicht-Nüchtern-Messung und Nüchtern-Messung der Grenzwert für abnormale Werte bei mindestens 190.0 mg/dl definiert (Nordestgaard et al., 2016). Ein Gesamtcholesterinwert von mindestens 240.0 mg/dl wird laut Expertengremium des *National Cholesterol Education Programs* (2002) als stark erhöht gewertet.

Eine Diabetes-Erkrankung geht mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einher (Khaw et al., 2001; Stamler et al., 1993), wobei Diabetes Typ I und II eine ähnliche Auswirkung auf diese zu haben scheinen (Juutilainen et al., 2008). Auch geht eine Erhöhung des HbA1c-Wertes nicht nur mit einem erhöhten Risiko der Diabetesentwicklung, sondern auch mit der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen einher (Selvin et al., 2010). Beim HbA1c liegt Glukose gebunden an die Hämoglobin Beta-Kette vor (Chandalia & Krishnaswamy, 2002). Anhand des HbA1c-Wertes lässt sich die durchschnittliche Glukosekonzentration im Blut der letzten 120 Tage bestimmen, was etwa der durchschnittlichen Lebenszeit der Erythrozyten entspricht (D. E. Goldstein et al., 2004). Der HbA1c- und der Nüchtern-Glukosewert können für die Diagnostik des Diabetes verwendet werden (McCane et al., 1994; Schleicher et al., 2022). Nach der Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) gelten folgende Richtwerte: Ein HbA1c-Wert von unter 5.7 % und ein Nüchtern-Glukosewert von unter 100.0 mg/dl werden als „gesund“ definiert (Schleicher et al., 2022). Als „Prädiabetes“ werden HbA1c-Werte von 5.7 bis 6.4 % und Nüchtern-Glukosewerte von 100.0 bis 125.0 mg/dl und als „Diabetes“ HbA1c-Werte von mindestens 6.5 % und Nüchtern-Glukosewerte von mindestens 126.0 mg/dl definiert (Schleicher et al., 2022).

Warum das CVR bei an Schizophrenie Erkrankten besonders ausgeprägt zu sein scheint, wird nachfolgend erläutert.

1.3.2 Das CVR bei an Schizophrenie Erkrankten

An Schizophrenie Erkrankte haben eine um 20 % erniedrigte Lebenserwartung im Vergleich zu nicht Erkrankten (Hennekens et al., 2005). In einer systematischen Übersichtsarbeit von Saha et al. (2007) stieg der Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen Menschen mit und ohne Schizophrenie über die Jahrzehnte. Mit der erniedrigten Lebenserwartung scheinen unnatürliche Todesursachen, insbesondere Suizide und natürliche Todesursachen, die häufig

mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung stehen, assoziiert zu sein (Healy et al., 2012; Hennekens et al., 2005). Studien konnten zeigen, dass die Prävalenz und Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen bei an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant höher sind (Bresee et al., 2010; Correll et al., 2017; Healy et al., 2012; Hennekens et al., 2005). An Schizophrenie Erkrankte haben im Vergleich zu nicht Erkrankten ein höheres Vorkommen der kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen Übergewicht (Coodin, 2001), Diabetes mellitus Typ II (De Hert et al., 2006; Vancampfort et al., 2016) sowie arterielle Hypertonie (Hennekens et al., 2005) und weisen erhöhte Triglycerid- und Cholesterinwerte auf (Saari et al., 2004). Das erhöhte Vorkommen dieser Erkrankungen scheint unterschiedliche Gründe zu haben: So wird dieses u.a. mit den metabolischen Nebenwirkungen einer antipsychotischen Medikation, insbesondere der atypischen Antipsychotika (AAP), in Verbindung gebracht (Chadda et al., 2013). Eine antipsychotische Medikation kann zu Gewichtszunahme (Bak et al., 2014) sowie zu Hyperlipidämie und Hyperglykämie führen (P. M. Haddad & Sharma, 2007). Zudem scheinen an Schizophrenie Erkrankte körperlich inaktiver zu sein (Stubbs et al., 2016; Vancampfort et al., 2013), sich schlechter zu ernähren (Heald et al., 2017) und häufiger Tabak im Vergleich zu nicht Erkrankten zu konsumieren (De Leon & Diaz, 2005; Dickerson et al., 2013). Insbesondere beim Auftreten einer prädominanten Negativsymptomatik scheint das Risiko für die Entwicklung erhöhter Parameter des CVR gesteigert zu sein (Sicras-Mainar et al., 2015), da die Negativsymptomatik mit einem negativen funktionellen *Outcome* einhergeht (Fervaha et al., 2014) und mit einer verminderten physischen Aktivität korreliert (Vancampfort et al., 2012). Insgesamt scheinen an Schizophrenie Erkrankte medizinische Leistungen weniger in Anspruch zu nehmen, einen erschwerten Zugang zum Gesundheitswesen zu haben und weniger *compliant* mit gemachten Verordnungen zu sein (Hennekens et al., 2005). Warum es eine besondere Herausforderung darstellt, kardiovaskuläre Erkrankungen bei an Schizophrenie Erkrankten adäquat zu therapieren, verdeutlicht die folgende Studie: Nasrallah et al. (2006) fanden auf Grundlage der *Baseline*-Daten der *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE)-Studie von 1,460 US-Bürgern, die an Schizophrenie erkrankt waren heraus, dass 30.2 % einen unbehandelten Diabetes, 62.4 % eine unbehandelte arterielle Hypertonie und 88.0 % eine unbehandelte Dyslipidämie hatten. Auch Interventionen zur Gewichtsreduktion, wie pharmakologische Therapien und Verhaltensinterventionen, scheinen nur vermindert effektiv bei an Schizophrenie Erkrankten zu sein (Faulkner et al., 2007; Faulkner et al., 2003).

Ein weiterer Grund, warum an Schizophrenie Erkrankte besonders vulnerabel für die Entwicklung erhöhter Parameter des CVR zu sein scheinen, könnte darin liegen, dass zerebrale Auffälligkeiten dieser Patientengruppe Überschneidungen mit zerebralen Auffälligkeiten aufzuweisen scheinen, die mit der Entwicklung von erhöhten Parametern des CVR, insbesondere dem Übergewicht (Monem & Okusaga, 2021), in Verbindung gebracht werden. Hierauf wird im Folgenden näher eingegangen.

1.3.3 Zerebrale Auffälligkeiten bei erhöhten Parametern des CVR

Monem und Okusaga (2021) stellten in der bis dato nach bestem Wissen einzigen *Review* zur rTMS als potenzielles Therapieverfahren für Übergewicht bei an Schizophrenie Erkrankten heraus, dass ein potenzieller Effekt der rTMS auf das Übergewicht bei dieser Patientengruppe über die Modulation des präfrontalen Kortex (PFC) und des mesokortikolimbischen Belohnungssystems sowie über antiinflammatorische Effekte bewirkt werden könnte.

Der DLPFC scheint eine bedeutende Rolle in der Essensregulation zu spielen (Hall, 2016) und bei Übergewichtigen eine verminderte Aktivität zu haben (Le et al., 2009; Le et al., 2006). Wird Selbstkontrolle ausgeübt, scheint die Aktivität des DLPFC zu steigen (Hare et al., 2009). Batterink et al. (2010) wiesen in ihrer Studie nach, dass übergewichtige im Vergleich zu schlanken Jugendlichen eine verringerte Aktivität im DLPFC hatten, als sie versuchten eine inhibierende zerebrale Antwort auf Bilder von hochkalorischen Essen zu geben. In der Studie von R. L. Goldman et al. (2013) hatten wiederum Erwachsene, die eine höhere Aktivität im DLPFC bei der Aufforderung sich dem *Craving*, also dem Verlangen, während dem Anschauen von Essensbildern zu widersetzen, einen höheren Erfolg Gewicht nach einer Magen-*Bypass*-Operation zu verlieren. Und Lowe et al. (2014) konnten durch eine Verringerung der Aktivität des linken DLPFC mittels *Theta Burst Stimulation* ein gesteigertes *Craving* nach *Snacks* bei Normalgewichtigen auslösen. Dies wiederum lässt vermuten, dass eine DLPFC-Dysfunktion im Zusammenhang mit der Entstehung von Übergewicht stehen könnte (Lowe et al., 2014).

Der DLPFC scheint zudem über die Modulation der dopaminergen Neurotransmission zum ventralen tegmentalen Areal (VTA), ventromedialen PFC sowie Nucleus Accumbens (NAc) zur kognitiven Kontrolle beitragen zu können (Lowe et al., 2019). Der PFC wiederum hat viele Dopamin-Rezeptoren, die hochsensitiv auf dopaminerge Signale reagieren (Goldman-Rakic, 1992, 1995). Niedrige Dopaminspiegel wiederum scheinen einen negativen Einfluss auf die kognitive Kontrolle zu haben (Cools & D'Esposito, 2011).

Dopamin wird außerdem mit dem Belohnungssystem assoziiert und scheint hierüber Einfluss auf das Essverhalten zu haben (Val-Laillet et al., 2015). Das Belohnungssystem scheint u.a. aus dopaminergen Projektionen im mesolimbischen System vom VTA zum ventralen Striatum inklusive NAc sowie im mesokortikalen System zum PFC zu bestehen (Taber et al., 2012). Cassidy und Tong (2017) arbeiteten anhand der Studien von Morales und Margolis (2017) sowie Lammel et al. (2011) heraus, dass ein Belohnungsstimulus zu einer Erhöhung des Dopamins in der mesolimbischen Projektion zum NAc und zu motivierten Verhalten zu führen scheint (Morales & Margolis, 2017), währenddessen dopaminerge mesokortikale Projektionen zum medialen PFC bei einem aversiven Stimulus aktiviert zu werden und zu aversiven Verhalten zu führen scheinen (Lammel et al., 2011). In Studien konnte gezeigt werden, dass schmackhaftes und kalorisches Essen die Aktivität in Gehirnregionen steigert, die mit dem Belohnungssystem in Verbindung gebracht werden: u.a. Striatum, Mittelhirn und orbitofrontaler Kortex (OFC) (Kringelbach et al., 2003; Small et al., 2001). Small et al. (2003) konnten bei Menschen und Ferreira et al. (2012) bei Mäusen eine Dopaminausschüttung im dorsalen Striatum nach Essensgabe positiv korrelierend mit der Schmackhaftigkeit (Small et al., 2003) und der Kalorik (Ferreira et al., 2012) nachweisen. In der Studie von X. Ren et al. (2010) führte eine Infusion von Glukose und Fett im Vergleich zu der von Aminosäuren bei Mäusen zu einer Ausschüttung von Dopamin im NAc. Die Belohnungsdefizit-Theorie besagt, dass eine geringe Dopamin-Gehirn-Aktivität zu einem Belohnungsdefizit führt, welches versucht wird durch vermehrtes Essen kompensiert zu werden (Blum et al., 1996; G.-J. Wang et al., 2002). So geben Studien Hinweise darauf, dass bei Übergewichtigen die Dopamin-D2-Rezeptor-Verfügbarkeit im Striatum signifikant geringer ist, als dies bei Normalgewichtigen der Fall zu sein scheint (Hamdi et al., 1992; Volkow et al., 2008; G.-J. Wang et al., 2001). Volkow et al. (2008) vermuteten, dass dies über den striatalen präfrontalen Weg auch zu Störungen in der inhibitorischen Kontrolle führen könnte. Auch bei gesunden Probanden konnten Chen et al. (2008) eine negative Korrelation zwischen dem BMI und der Dopamintransporter-Verfügbarkeit nachweisen. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass Probanden, die im Studienverlauf Gewicht zunahmen, bei schmackhaften Essen eine verringerte striatale Reaktion zeigten als Probanden, die gewichtsstabil blieben (Stice et al., 2010).

Da die erläuterten zerebralen Auffälligkeiten sich auf das Übergewicht beziehen, könnten diese auch von großer Bedeutung für die Entwicklung weiterer erhöhter Parameter des CVR sein: So scheint Übergewicht einen wesentlichen Faktor in der Entwicklung erhöhter Lipid- und Zuckerwerte darzustellen (Afshin et al., 2017; Lamon-Fava et al., 1996; Wilson et al.,

2002). Zugleich könnten erhöhte Lipidwerte mit zerebralen Auffälligkeiten in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HPA-Achse) in Verbindung stehen (Asvold et al., 2013). Parle et al. (2001) zeigten in ihrer Studie, dass ein niedriger TSH-Wert mit einer erhöhten Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert zu sein scheint. Asvold et al. (2013) berichteten in ihrer 11 Jahre andauernden prospektiven Studie, dass erhöhte TSH-Spiegel im Referenzbereich mit erhöhten Serum-Lipiden assoziiert zu sein scheinen. Das Zusammenspiel von TSH und HPA-Achse ist folgendermaßen: Das Thyreotropin-*Releasing-Hormon* (TRH) wird im Hypothalamus produziert und gelangt zum Hypophysenvorderlappen, wo TSH ausgeschüttet wird; TSH wiederum gelangt zur Schilddrüse, wo Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) produziert werden (Mariotti & Beck-Peccoz, 2021). T3 und T4 wiederum geben der TSH-Ausschüttung ein negatives *Feedback* (Mariotti & Beck-Peccoz, 2021).

Mit der Entwicklung und dem Bestehen von Übergewicht, Hyperlipidämie und Glukoseintoleranz wird zudem eine hypothalamische Inflammation in Verbindung gebracht (Jais & Brüning, 2017; Meiliana et al., 2020; Valdearcos et al., 2015). Der Hypothalamus gilt u.a. als wichtiger Regulator der Energie-Homöostase (Williams et al., 2001). Wichtig hierfür ist der Nucleus Arcuatus (ARC), der im mediobasalen Hypothalamus lokalisiert ist und die appetitsteigernden *Agouti-related-Peptid* (ArGP)- und *Neuropeptid Y* (NPY)-Neuronen sowie die appetitmindernden *Proopiomelanocortin* (POMC)- und *Cocaine- and Amphetamine regulated Transcript* (CART)-Neuronen besitzt (Williams et al., 2001). Nahrungsaufnahme führt peripher zur Ausschüttung von Insulin und Leptin, die die NPY/ArGP-Neurone inhibieren und die POMC/CART-Neurone aktivieren (Castillo-Armengol et al., 2019). Bereits nach ein bis drei Tagen hochfettreicher Ernährung konnte bei Ratten und Mäusen, noch vor einer wesentlichen Gewichtszunahme, eine hypothalamische Inflammation mit einer reaktiven Gliose von Astrozyten und Mikroglia im ARC, ein Verlust von insbesondere POMC-Neuronen und die Entstehung einer Insulinresistenz (IR) nachgewiesen werden (Thaler et al., 2012). Bei Übergewichtigen zeigte sich ebenfalls eine Gliose (Thaler et al., 2012) und eine Erhöhung inflammatorischer Marker im Hypothalamus (Kreutzer et al., 2017), insbesondere im linken mediobasalen Hypothalamus (Puig et al., 2015). Diese hypothalamische Inflammation scheint zu einer Dysregulation der Energie-Homöostase und zu Übergewicht und dessen Folgen zu führen (Jais & Brüning, 2017; Meiliana et al., 2020; Valdearcos et al., 2015). So konnte bei Patienten mit Kraniopharyngiom, bei Sitz des Tumors im Hypothalamus, das Auftreten von schwerem Übergewicht, vermutlich durch eine Störung der hypothalamischen Energie-

Homöostase, beobachtet werden (Roth, 2015). Auch scheint der Hypothalamus Einfluss auf den peripheren Fett- und Glukosestoffwechsel zu haben (Könner et al., 2007; Lam et al., 2007; Pocai et al., 2005). So konnten Lam et al. (2007) zeigen, dass eine erhöhte zerebrale Glukosekonzentration den Laktatmetabolismus bei Ratten aktivierte und dieser wiederum zu einer Aktivierung im Hypothalamus und zu einer Senkung des Plasma-Triglyceridspiegels führte. Auch führte eine Aktivierung des Hypothalamus über eine Erhöhung der zerebralen hypothalamischen Glukosekonzentration bei Mäusen zur Reduktion des Glukosespiegels über die Hemmung der hepatischen Glukogenese (Pocai et al., 2005). Eine durch Inflammation entstehende Dysfunktion des Hypothalamus könnte daher zu Erkrankungen des Zucker- und Fettstoffwechsels führen (Valdearcos et al., 2015). So scheint auch die Einnahme von Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Inhibitoren zu einer Verbesserung des Diabetes mellitus Typ II zu führen (Solomon et al., 2011). Zudem gibt es Hinweise, dass die durch Übergewicht ausgelöste Inflammation zu einer negativen Beeinflussung von Gehirnstrukturen führt, die mit Belohnung und Ernährungsverhalten in Verbindung gebracht werden (Cazettes et al., 2011). So zeigte eine Studie, dass bei Übergewichtigen das laterale OFC-Volumen negativ mit der Fibrinogen-Konzentration (einem Marker für Inflammation) korrelierte (Cazettes et al., 2011).

Insgesamt ist jedoch bisher unklar, welche unterliegenden Mechanismen dazu führen, dass eine bestimmte Ernährung zur hypothalamischen Inflammation führt und diese wiederum die Entstehung metabolischer Erkrankungen zu begünstigen scheint (Seong et al., 2019). In Verbindung hiermit gebracht werden der *Toll-like* Rezeptor 4-, der Ceramide- und Protein Kinase C-Weg, oxidativer Stress und Endoplasmatischer-Retikulum-Stress sowie inflammatorische Zytokine, wie u.a. TNF- α und Interleukin-6 (IL-6) (Jais & Brüning, 2017; Meiliana et al., 2020; Valdearcos et al., 2015). Zudem ist unklar, ob eine hypothalamische Inflammation Übergewicht und Erkrankungen des Zucker- und Fettstoffwechsels bedingt oder, ob das Übergewicht die Inflammation entstehen lässt (Quarta et al., 2020).

1.3.4 Überschneidungen zerebraler Auffälligkeiten aus Kapitel 1.3.3 mit denen bei an Schizophrenie Erkrankten (mit prädominanter Negativsymptomatik)

Wie auch schon Monem und Okusaga (2021) feststellten, scheinen zerebrale Auffälligkeiten, die bei Übergewicht festgestellt werden konnten, Überschneidungen mit denen bei an Schizophrenie Erkrankten aufzuweisen, was zu einer Vulnerabilität dieser Patientengruppe hinsichtlich der Entwicklung von Übergewicht, aber auch zu einem therapeutischen Angriffspunkt der rTMS zu führen scheint. In der vorliegenden Arbeit wird

zudem die Hypothese aufgestellt, dass dies insbesondere auf an Schizophrenie Erkrankte mit prädominanter Negativsymptomatik und auf weitere Parameter des CVR zutreffen könnte. Es gibt Hinweise, dass die Negativsymptomatik mit einer reduzierten präfrontalen weißen Gehirnmasse (Sanfilipo et al., 2000) und einer Dysfunktion des PFC, insbesondere des DLPFC assoziiert ist (Wolkin et al., 1992). Zudem scheinen Dysfunktionen in den Basalganglien und im limbischen System sowie eine verminderte Dopaminaktivität im DLPFC im Zusammenhang mit der Negativsymptomatik zu stehen (Davis et al., 1991; Goff & Evins, 1998; Howes & Kapur, 2009). Da, wie in Kapitel 1.3.3 erläutert, der DLPFC (Hare et al., 2009), aber auch die dopaminerge Neurotransmission (Cools & D'Esposito, 2011) mit Selbstkontrolle in Verbindung gebracht werden, könnte diese bei an Schizophrenie Erkrankten hinsichtlich des Essverhaltens gestört sein (Monem & Okusaga, 2021). So scheinen an Schizophrenie Erkrankte im Vergleich zu nicht Erkrankten auch häufiger impulsiv Entscheidungen zu treffen (Heerey et al., 2007).

An Schizophrenie Erkrankte, auch mit Negativsymptomatik, scheinen zudem an einer Dysregulation des Belohnungs- und Kognitionssystems zu leiden (Millan et al., 2014; Robison et al., 2020). Diese Dysregulation umfasst u.a. Störungen im Verstärkungslernen und in der Belohnungsantizipation (Robison et al., 2020). Sowohl die Negativsymptomatik als auch die Belohnungsdysregulation werden mit gestörten Funktionen der präfrontalen Regionen und Basalganglien (auch in der Kommunikation untereinander) sowie einer dopaminergen Dysregulation in Verbindung gebracht (Robison et al., 2020). De Nijs et al. (2018) konnten in ihrer Studie zeigen, dass an Schizophrenie Erkrankte mit komorbidem metabolischem Syndrom eine Volumenreduktion des zerebralen Belohnungssystems, insbesondere des OFC und der Insula im Vergleich zu an Schizophrenie Erkrankten ohne komorbides metabolisches Syndrom aufwiesen. Ein vermindertes Volumen des OFC wiederum könnte zur Entscheidung für ungesundes Essen führen (J. I. Cohen et al., 2011). Die Insula scheint währenddessen das *Craving* regulieren zu können (Pelchat et al., 2004). Einhergehend mit der Belohnungsdefizit-Hypothese des Übergewichts (s. Kapitel 1.3.3) (Blum et al., 1996; G.-J. Wang et al., 2002), weisen Patienten mit Negativsymptomatik eine erniedrigte Dopaminaktivität auf (Davis et al., 1991; Goff & Evins, 1998; Howes & Kapur, 2009). Eine Entstehung von Übergewicht könnte also durch Dysfunktionen im Belohnungssystem bei an Schizophrenie Erkrankten (Monem & Okusaga, 2021), aber auch insbesondere bei prädominanter Negativsymptomatik gefördert werden.

Alleine durch die gesteigerte Vulnerabilität von an Schizophrenie Erkrankten für die Entwicklung von Übergewicht (Monem & Okusaga, 2021), könnte bereits durch das

Übergewicht an sich ein erhöhtes Risiko bestehen, erhöhte Lipid- und Zuckerwerte zu entwickeln (Afshin et al., 2017; Lamon-Fava et al., 1996; Wilson et al., 2002). Hinsichtlich der Hypothese, dass Störungen in der HPA-Achse, zu erhöhten Lipiden führen könnten (s. Kapitel 1.3.3) (Asvold et al., 2013) und es eine Assoziation zwischen TSH- und Lipidspiegel zu geben scheint (Boekholdt et al., 2010), könnten an Schizophrenie Erkrankte hier einem besonderen Risiko ausgesetzt sein, da bei diesen Abnormalitäten im Hypothalamus im Sinne einer Volumenvergrößerung vorhanden zu sein scheinen (J. M. Goldstein et al., 2007). Der Hypothalamus wiederum ist Teil der HPA-Achse (Pirahanchi et al., 2022). In der Studie von Othman et al. (1994) zeigte sich eine hohe Prävalenz von thyreoidalen Funktionstest-Abnormalitäten bei Patienten mit chronischer Schizophrenie, wie u.a. eine verminderte Aktivität der HPA-Achse.

Zudem wird ebenso wie das Übergewicht und weitere Parameter des CVR (Jais & Brüning, 2017; Meiliana et al., 2020; Valdearcos et al., 2015), die Schizophrenie mit einer Inflammation in Verbindung gebracht (Monem & Okusaga, 2021; Müller, 2018), wobei eine Neuroinflammation nur bei Schizophrenie-Subgruppen vorzukommen scheint (Schlaaff et al., 2020). An Schizophrenie Erkrankte scheinen, auch in einer ersten Erkrankungsepisode, also unabhängig von einer antipsychotischen Medikation, eine erhöhte Blutkonzentration an proinflammatorischen Zytokinen aufzuweisen (Miller et al., 2011). Auch konnten bei an Schizophrenie Erkrankten in der Zerebrospinalflüssigkeit proinflammatorische Zytokine (A. K. Wang & Miller, 2018) und *post mortem* im Gehirn Fibrin, ein bei Inflammation erhöhtes Protein, nachgewiesen werden (Körschenhausen et al., 1996). Außerdem gibt es Hinweise, dass der Hypothalamus bei an Schizophrenie Erkrankten Zeichen der Inflammation aufweist (Stevens, 1982). Die Negativsymptomatik wird ebenfalls mit einer erhöhten Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen in Verbindung gebracht (Dunleavy et al., 2022). Bei Affen führte das proinflammatorische Zytokin Interferon- α zu einer Verminderung der striatalen Dopaminausschüttung und *Anhedonie*-ähnlichem Verhalten (Felger et al., 2013). Nachfolgend wird auf die möglichen Effekte der rTMS auf Parameter des CVR eingegangen.

1.4 Effekte der rTMS auf Parameter des CVR

Nachfolgend werden zunächst die Grundlagen der rTMS, der aktuelle Forschungsstand zur Anwendung der rTMS bei Negativsymptomatik sowie die Sicherheit der Intervention thematisiert und daraufhin auf die möglichen Effekte der rTMS auf Parameter des CVR (Gewicht, Lipid- und Zuckerwerte) bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik eingegangen.

1.4.1 Grundlagen der rTMS

Die rTMS wurde 1985 als ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren eingeführt (Barker et al., 1985). Das Verfahren nutzt die elektromagnetische Induktion, die von Michael Faraday 1831 entdeckt wurde (Möller et al., 2017, S. 860). Eine Magnetspule, die tangential am Schädel angelegt wird, erzeugt kurze elektromagnetische Pulse, die mit konstanter Wiederholungsrate in Reizserien appliziert werden (Möller et al., 2017, S. 860 - 861). Mittels elektromagnetischer Pulse mit einer Flussdichte von bis zu 2.5 Tesla, die ein Stimulator über eine Spule erzeugt, entsteht eine Potentialänderung in der schädelnahen Hirnrinde, die eine Depolarisation in den kortikalen Neuronen erzeugt und neuronale Netzwerke aktivieren kann (Möller et al., 2017, S. 860 - 861). Mit dem Abstand der Spule nimmt die Magnetfeldstärke ab (Möller et al., 2017, S. 861). Studien weisen darauf hin, dass die rTMS die Gehirnaktivität und den zerebralen Blutfluss sowohl auf der Stimulationsseite als auch von hiermit in Verbindung stehenden Gehirnregionen, auch über die Stimulationszeit hinausgehend, beeinflussen kann (Lee et al., 2003; Paus et al., 1997; Rounis et al., 2005). Eine niederfrequente rTMS erfolgt mit einer Stimulationsfrequenz von unter 1-Hz (Möller et al., 2017, S. 862) und kann die Motorkortexerregbarkeit verringern (Wassermann et al., 1996). Eine hochfrequente rTMS wird mit einer Stimulationsfrequenz über 5-Hz definiert (Möller et al., 2017, S. 862) und kann zu einem Anstieg der kortikalen Erregbarkeit führen (Pascual-Leone et al., 1998). Die hochfrequente rTMS am linken DLPFC ist Bestandteil vieler Studien zu unterschiedlichen Indikationen wie Fibromyalgie, Depression, posttraumatische Belastungsstörung, Abhängigkeitserkrankungen sowie *Craving* und hat insbesondere einen antidepressiven Effekt, sodass hier laut aktueller *Guideline* von Lefaucheur et al. (2020) und Konsensusempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie (DGHP) (Kreuzer et al., 2015) ein Evidenzgrad A (also eine definitive Effektivität) besteht. Nach der deutschen S3-Leitlinie für Schizophrenie von 2019 gilt ein Empfehlungsgrad B („Sollte“-Empfehlung) für den Einsatz einer 1-Hz rTMS am linken Temporallappen bei „... *persistierenden akustischen Halluzinationen im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans* ...“ (DGPPN, 2019, S. 97). Ein Empfehlungsgrad 0/Klinischer Konsensuspunkt mit „Kann“-Empfehlung wird aktuell „... *zur Behandlung persistierender Negativsymptome im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans* ...“ nach S3-Leitlinie ausgegeben (DGPPN, 2019, S. 98). Insgesamt scheint die rTMS eine vielversprechende *Add-on*-Therapiemethode in der Behandlung der Negativsymptomatik zu sein (Aleman, 2013; Lefaucheur et al., 2020), worauf folgend eingegangen wird.

1.4.2 rTMS bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik

Metaanalysen weisen auf eine positive klinische Wirkung der hochfrequenten rTMS am linken DLPFC auf die Negativsymptomatik hin (Dlabac-de Lange et al., 2010; Shi et al., 2014; Tseng et al., 2022). Zugleich konnte eine aktuelle Metaanalyse von He et al. (2017) keine signifikante Verbesserung der Negativsymptomatik nach rTMS- im Vergleich zur *Sham*-Behandlung feststellen. In der bis dato nach bestem Wissen größten randomisiert-kontrollierten Multicenter-Studie zu dieser Thematik, auf der die vorliegende Analyse basiert, konnte keine Verbesserung der Negativsymptomatik nach einer hochfrequenten rTMS am linken DLPFC festgestellt werden (Wobrock et al., 2015). Auch in einer Re-Analyse dieser Multicenter-Studie, in der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)-*Cluster* analysiert wurden, konnte keine Überlegenheit der *Verum*- gegenüber der *Sham*-rTMS-Behandlung hinsichtlich einer Verbesserung der Negativsymptomatik nachgewiesen werden (Hansbauer et al., 2018).

Erklärt wird eine mögliche Wirkung der rTMS auf die Negativsymptomatik über folgende Mechanismen: Die Negativsymptomatik wird mit einer Hypoaktivität im frontalen Kortex, besonders im DLPFC, in Verbindung gebracht (Wolkin et al., 1992). Die hochfrequente rTMS wiederum scheint zu einem Anstieg der kortikalen Erregbarkeit zu führen (Pascual-Leone et al., 1998). Auch scheint eine verminderte Dopaminausschüttung im PFC die Negativsymptomatik zu begünstigen (Davis et al., 1991; Goff & Evins, 1998; Howes & Kapur, 2009). Studien wiederum konnten zeigen, dass eine hochfrequente rTMS am linken DLPFC einen modulatorischen Effekt auf extrastriatale und mesostriatale dopaminerge Wege haben kann (Cho & Strafella, 2009; Strafella et al., 2001). So zeigte sich eine Induktion der Dopaminausschüttung bei Ratten nach rTMS im Hippocampus, Striatum und NAc (Keck et al., 2002) und bei menschlichen Probanden im ipsilateralen Nucleus Caudatus (Strafella et al., 2001) sowie im ipsilateralen anterioren cingulären Kortex und OFC (Cho & Strafella, 2009). Im Folgenden wird die Sicherheit der rTMS näher beleuchtet.

1.4.3 Sicherheit der rTMS

Bei Einhaltung der Sicherheitsrichtlinien gilt die rTMS als sicher (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998). Als absolute Kontraindikation gilt metallische *Hardware* nahe der sich entladenden TMS-Spule (z.B. ein Cochlea-Implantat), um eine Funktionsbehinderung zu vermeiden (Rossi et al., 2009). Als häufige Nebenwirkungen der hoch- und niederfrequenten rTMS gelten vorübergehende Kopf-, Nacken-, Zahnschmerzen

und Parästhesien (Rossi et al., 2009). Vorübergehende Veränderungen im Hören sind ebenfalls möglich (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009). Epileptische Anfälle gelten als gefährlichste Nebenwirkung, wobei die Gefahr, auch nach der nach bestem Wissen neuesten Experten-*Guideline* von Rossi et al. (2021), als weiterhin sehr gering eingeschätzt wird. Auch in der bis dato nach bestem Wissen größten multizentrischen randomisiert-kontrollierten 10-Hz rTMS-RESIS-Studie bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik kam es zu keinem epileptischen Anfall (Wobrock et al., 2015). Während der Stimulation kam es in der RESIS-Studie bei 12 Studienteilnehmern der *Verum*- und vier Studienteilnehmern der *Sham*-Behandlungsgruppe zu Kopfschmerzen und bei jeweils drei Studienteilnehmern beider Behandlungsgruppen zu Gesichtsmuskelzuckungen (Wobrock et al., 2015). Darüber hinaus klagte jeweils ein Studienteilnehmer der beiden Behandlungsgruppen über *Fatigue* und psychotische Symptome und ein Studienteilnehmer der *Verum*-Behandlungsgruppe über Unbehagen an der Stimulationsstelle bzw. ein generelles Unbehagen (Wobrock et al., 2015). Drei ernsthafte unerwünschte Ereignisse führten zum Rückzug aus der Studie: Ein Studienteilnehmer aus der *Verum*-Behandlungsgruppe hatte eine akute Symptomverschlechterung, währenddessen ein Studienteilnehmer aus der *Sham*-Behandlungsgruppe suizidal wurde und ein weiterer Studienteilnehmer ein „*unspezifisches*“ Ereignis hatte (Wobrock et al., 2015). Zwei weitere ernsthafte Ereignisse (Suizidalität in der *Verum*-Behandlungsgruppe und ein Ereignis, das in einem Krankenhausaufenthalt endete in der *Sham*-Behandlungsgruppe) führten zu keinem Rückzug aus der Studie (Wobrock et al., 2015). Im *Follow-up* gab es zwei weitere ernsthafte Ereignisse in der *Verum*- (zwei Hospitalisierungen wegen Symptomverschlechterung) und vier ernsthafte Ereignisse in der *Sham*-Behandlungsgruppe (zwei Hospitalisierungen, Suizidalität, Melperon-Intoxikation) (Wobrock et al., 2015). Weitere Analysen, basierend auf der Auswertung von Sicherheitsdaten der RESIS-Studie, zeigten, dass es zu keiner Steigerung der Anzahl gerauchter Zigaretten (Kamp et al., 2018) und zu keiner Verschlechterung der motorischen Funktion gemessen anhand der *St. Hans Rating Scale*, die zur Erhebung der extrapyramidal motorischen Störung (EPS) genutzt wurde, nach einer 10-Hz rTMS am DLPFC bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik kam (Kamp et al., 2019). Vielmehr kam es zu einer Verbesserung von Parkinsonismus und EPS (Kamp et al., 2019). Auch konnten Campana et al. (2021) keine signifikanten Effekte auf die Sicherheitsdaten der autonomen Funktion (Herzfrequenz und Blutdruck) der RESIS-Studie nach einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik feststellen. Xi (2022)

untersuchte in seiner unveröffentlichten Masterarbeit basierend auf den Sicherheitsdaten der RESIS-Studie, ob die hochfrequente rTMS am linken DLPFC eine Behandlungsoption für übergewichtige ($\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$) an Schizophrenie Erkrankte sein könnte, konnte jedoch keinen signifikanten Effekt auf den BMI nachweisen. Auf die weiteren Sicherheitsdaten zu den Parametern des CVR (Hüftumfang, Lipid-, TSH- und Zuckerwerte) wurde in bisherigen Arbeiten zur RESIS-Studie, auch nicht im Abschlussbericht (Falkai & Wobrock, Berichtszeitraum: 12.12.2006 bis 30.04.2013, unveröffentlichtes Dokument) näher eingegangen. Auch in den bisher nach bestem Wissen veröffentlichten Sicherheitsrichtlinien wurde das Sicherheitsprofil der rTMS hinsichtlich des Gewichts sowie der Lipid- und Zuckerwerte weitestgehend nicht thematisiert (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998).

Auf die Sicherheit, aber auch die möglichen indirekten protektiven Effekte der rTMS auf Parameter des CVR soll nachfolgend eingegangen werden.

1.4.4 rTMS und Gewicht

Mögliche Effekte der rTMS auf das Gewicht bei menschlichen Probanden wurden nach bestem Wissen in keiner der bis dato großen veröffentlichten Sicherheitsrichtlinien, auch nicht im nach bestem Wissen neuesten Sicherheits-Konsensus-*Statement*, thematisiert (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998). Es wird lediglich im Konsensus-*Statement* von 2021 (Rossi et al., 2021) die Studie von Sato et al. (2017) zitiert, in der festgestellt werden konnte, dass es nach wiederholten 10-Hz rTMS-Behandlungen über fünf Tage bei Ratten zu keinen Gewichtsänderungen des Körpers und der Organe gekommen war.

Studien, die die Effekte der rTMS auf das Essverhalten untersuchten, konnten zeigen, dass eine hochfrequente rTMS über dem DLPFC zu einer Reduktion von *Craving* nach Essen führen kann (Uher et al., 2005; Van den Eynde et al., 2010). In weiteren Studien konnte zudem eine Gewichtsreduktion nach 10-Hz rTMS am linken DLPFC nachgewiesen werden (Alvarado-Reynoso & Ambriz-Tututi, 2019; Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018). Eine Metaanalyse von Cavicchioli et al. (2022) weist insgesamt auf positive Effekte der rTMS auf den BMI bei Übergewichtigen hin. Nach bestem Wissen gibt es bisher nur eine Studie (X. Su et al., 2022), die die Einflüsse der rTMS auf das Gewicht (gemessen am BMI und Gewicht in kg) bei an Schizophrenie Erkrankten untersuchte und eine Masterarbeit (Xi, 2022), in der eine erste Auswertung der RESIS-Studie hinsichtlich der Fragestellung, ob es nach rTMS zu einer Gewichtsabnahme (gemessen am BMI) bei

übergewichtigen an Schizophrenie Erkrankten kam, vorgenommen wurde. Sowohl X. Su et al. (2022), als auch Xi (2022) konnten keine signifikante Reduktion des BMI nach rTMS bei an Schizophrenie Erkrankten nach rTMS nachweisen. Jedoch kam es in der Studie von X. Su et al. (2022) beinahe zu einer signifikanten BMI-Reduktion und zu einer signifikanten Gewichtsabnahme (gemessen in kg) nach rTMS bei dieser Patientengruppe.

Es ist denkbar, dass rTMS auf zerebrale Dysfunktionen, die bei an Schizophrenie Erkrankten gehäuft vorhanden und negativ auf das Gewicht zu wirken scheinen, positiv über die Modulation der Funktion des PFC, des mesokortikolimbischen Belohnungssystems und über antiinflammatorische Effekte wirken kann (Monem & Okusaga, 2021). Dies könnte insbesondere auf an Schizophrenie Erkrankte mit prädominanter Negativsymptomatik zutreffen: Da der DLPFC in der Ausübung von Selbstkontrolle involviert zu sein scheint (Hare et al., 2009), eine verringerte DLPFC-Aktivität das Risiko für Übergewicht zu steigern (Lowe et al., 2014) und bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik eine Reduktion der präfrontalen weißen Gehirnmasse und eine Dysfunktion des DLPFC vorhanden zu sein scheint (Wolkin et al., 1992), könnte eine hochfrequente rTMS am DLPFC über ihre aktivitätssteigernde Wirkung (Pascual-Leone et al., 1998) diese Dysfunktionen positiv modulieren (Monem & Okusaga, 2021). Kim, Park et al. (2019) konnten in ihrer Studie, in der es nach acht 10-Hz rTMS-Behandlungen am linken DLPFC bei Übergewichtigen zu einer Gewichtsabnahme kam, mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen, dass es durch rTMS zu einer Konnektivitätssteigerung des rechten frontoparietalen Netzwerks, in dem der DLPFC liegt, kam. Sie vermuteten, dass es hierdurch zu einer inhibitorischen Kontrolle der Nahrungsaufnahme kam (Kim, Park, et al., 2019).

Auf Grundlage der Annahme, dass niedrige Dopaminspiegel die kognitive Kontrolle reduzieren (Cools & D'Esposito, 2011) und Dopamin mit dem Belohnungssystem assoziiert wird (Val-Laillet et al., 2015) bzw. ein Belohnungsdefizit mit einer verminderten Dopamin-Gehirnaktivität in Verbindung gebracht wird (Blum et al., 1996; G.-J. Wang et al., 2002), der DLPFC einen Einfluss auf die Neurotransmission von Dopamin zu haben scheint (Cools & D'Esposito, 2011) und die Negativsymptomatik mit einer verminderten Dopamin-Aktivität im PFC (Davis et al., 1991; Goff & Evins, 1998; Howes & Kapur, 2009) sowie einer dopaminergen Dysregulation im Belohnungssystem (Robison et al., 2020) in Verbindung gebracht wird, könnte rTMS über folgenden Mechanismus positiv wirken: In Studien konnte herausgefunden werden, dass eine hochfrequente rTMS am DLPFC extrastriatale und mesostriatale dopaminerge Wege modulieren kann (Cho & Strafella, 2009;

Strafella et al., 2001). So konnte nach rTMS eine Induktion der Dopaminausschüttung im Striatum (Keck et al., 2002; Pogarell et al., 2006), Hippocampus und NAc (Keck et al., 2002), im ipsilateralen Nucleus Caudatus (Strafella et al., 2001) und im ipsilateralen anterioren cingulären Kortex sowie OFC (Cho & Strafella, 2009) nachgewiesen werden. Hierdurch könnte rTMS eine positive Modulation des Belohnungssystems und der kognitiven Kontrolle bewirken und zu positiven Effekten auf das Gewicht führen (Monem & Okusaga, 2021). Erläuterungen zum Belohnungssystem und Dysregulationen dieses bei an Schizophrenie Erkrankten sind Kapitel 1.3.3 und 1.3.4 zu entnehmen.

Da Übergewicht mit einer hypothalamischen Inflammation und einer entsprechenden Dysregulation des Hypothalamus in Verbindung gebracht wird (Jais & Brüning, 2017; Meiliana et al., 2020; Valdearcos et al., 2015), Schizophrenie im Allgemeinen, aber auch und vielleicht insbesondere die Negativsymptomatik (Dunleavy et al., 2022; Felger et al., 2013), mit einer Inflammation in Verbindung gebracht wird (Müller, 2018) und der Hypothalamus dieser Patientengruppe Zeichen der Inflammation aufzuweisen scheint (Stevens, 1982), könnte rTMS über antiinflammatorische Effekte positiv auf das Gewicht bei an Schizophrenie Erkrankten (mit Negativsymptomatik) wirken (Monem & Okusaga, 2021). So scheint die rTMS u.a. durch eine Verminderung der Gliose, des TNF- α und IL-6 zu antiinflammatorischen Effekten zu führen (Zhao et al., 2019; Zuo et al., 2022). Tian et al. (2020) fanden heraus, dass es nach rTMS zu einer Translokationssteigerung des Transkriptionsfaktors *Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2* (Nrf2) in den Nucleus von Gehirnzellen und daraus resultierend zu einer antiinflammatorischen Verminderung von u.a. TNF- α und IL-6 kam. Bereits Monem und Okusaga (2021) arbeiteten mittels der Studie von Terada et al. (2020) heraus, dass Ziprasidon, ein Antipsychotikum mit geringem Risiko für eine Gewichtszunahme (Harvey & Bowie, 2005), die Nrf2-Translokation in den Nucleus zu steigern scheint und dies für die geringe Gefahr der Gewichtszunahme unter Ziprasidon verantwortlich sein könnte. Zudem gibt es Hinweise, dass an Schizophrenie Erkrankte eine Dysregulation des Nrf2 aufweisen (Genc & Genc, 2009), was durch rTMS positiv beeinflusst werden könnte. Da insbesondere eine Inflammation des linken mediobasalen Hypothalamus bei Übergewichtigen zu bestehen scheint (Thaler et al., 2012), könnte die Positionierung der rTMS-Spule linksseitig vielversprechend sein.

Geht man davon aus, dass die Negativsymptomatik an sich ein Risikofaktor für die Entstehung von Übergewicht, aber auch weiterer Parameter des CVR ist (Sicras-Mainar et al., 2015), könnte auch die potenzielle Wirkung der rTMS auf die Negativsymptomatik

(Dlabac-de Lange et al., 2010; Shi et al., 2014; Tseng et al., 2022) zu einem protektiven Effekt auf das Gewicht, aber auch die Lipid- und Zuckerwerte führen.

Nachfolgend wird auf die potenziellen Effekte der rTMS auf weitere Parameter des CVR eingegangen.

1.4.5 rTMS und weitere Parameter des CVR

Zum aktuellen Zeitpunkt waren nach bestem Wissen auch mögliche Effekte der rTMS auf Lipid- und Zuckerwerte in keiner der bis dato veröffentlichten Sicherheitsrichtlinien Thema (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998). Es gibt jedoch Studien, die auf mögliche protektive Effekte einer rTMS auf Lipide hinweisen: Kim et al. (2018) wiesen in ihrer Studie nicht nur einen Gewichtsverlust nach 10-Hz rTMS am linken DLPFC nach, sondern auch in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterins. H. Wang et al. (2013) zeigten, dass rTMS am PFC von gealterten Mäusen Abnormalitäten des Cholesterinspiegels rückgängig machen kann. W. Ren et al. (2017) wiederum fanden in ihrer Studie heraus, dass eine hochfrequente rTMS am DLPFC bei älteren und gesunden Probanden mit einer Steigerung von TSH und T4 und einer Senkung des Triglycerid- sowie Cholesterinspiegels assoziiert zu sein scheint. W. Ren et al. (2017) schlussfolgerten, dass diese Änderungen im Lipid-Profil möglicherweise durch eine Modulation der HPA-Achse mittels rTMS bedingt sein könnten. So konnte in Studien auch gezeigt werden, dass rTMS über dem PFC zu einem TSH-Anstieg zu führen scheint (Cohrs et al., 2001; George et al., 1996; Trojak et al., 2011). Insgesamt scheint eine Assoziation zwischen TSH- und Lipidspiegel zu bestehen (Boekholdt et al., 2010) (s. Kapitel 1.3.3).

Studien, die einen Einfluss der rTMS auf den Glukose- und HbA1c-Wert zeigen konnten, liegen nach bestem Wissen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Kim, Chung et al. (2019) und Kim et al. (2018) wiesen nach 10-Hz rTMS am linken DLPFC eine Reduktion des Nüchtern-Insulins und des *Homeostasis Model Assessment* (HOMA)-Index in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe nach. Der HOMA-Index dient der Abschätzung der IR und wird aus der Nüchtern-Insulin- und Nüchtern-Glukosekonzentration nach einer etwa zwölfstündigen Nahrungskarenz berechnet ($\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Nüchtern-Insulin [Mikrounits/Liter]} \times \text{Nüchtern-Glukose [Millimol/Liter]}}{22.5}$) (Matthews et al., 1985).

Da die hypothalamische Inflammation ebenfalls mit Hyperlipidämie und Glukoseintoleranz in Verbindung gebracht wird (Jais & Brüning, 2017; Meiliana et al., 2020; Valdearcos et al., 2015) und diese wie in Kapitel 1.3.4 auch an Schizophrenie Erkrankte aufzuweisen scheinen (Dunleavy et al., 2022; Felger et al., 2013; Müller, 2018), könnten die möglichen, wie in

Kapitel 1.4.4 näher erläuterten, antiinflammatorischen Effekte der rTMS positiv auf die Lipid- und Zuckerwerte wirken.

Allgemein ist ein protektiver Effekt auf die genannten Parameter des CVR durch einen potenziellen Gewichtsverlust durch rTMS denkbar: So kam es in Studien bei Gewichtsreduktion zu einer Reduktion des HbA1c-Wertes bei Diabetes Typ II (Brown et al., 1996; Pi-Sunyer et al., 2007) sowie des Nüchtern-Blutzuckers bei Diabetes Typ II (Brown et al., 1996). Zudem scheint eine Gewichtsreduktion präventiv auf die Diabetes-Inzidenz zu wirken (Hamman et al., 2006) und zu einer Reduktion der Triglycerid- und Cholesterinwerte zu führen (Andersen et al., 1995).

1.5 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Effekte einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf die Sicherheitsparameter des CVR BMI, Hüftumfang, Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewert bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik zu untersuchen. Hierzu sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Allgemeine Charakterisierung der Studienpopulation

Wie lässt sich die Studienpopulation epidemiologisch (Geschlechteranteil, Alter), hinsichtlich krankheitsassoziierten Faktoren (Erkrankungsdauer, PANSS-Negativsummenscore, PANSS-Gesamtscore, *Clinical Global Impression* [CGI] – Skalen und *Global Assessment of Functioning* [GAF]) und hinsichtlich der Parameter des CVR (BMI, Hüftumfang, Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewert) vor Behandlungsbeginn in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe charakterisieren?

2. Untersuchung der Entwicklung der Parameter des CVR in der Verum- und Sham-Behandlungsgruppe

Wie entwickeln sich die Parameter des CVR innerhalb der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe und in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* bzw. Behandlungsbeginn an Tag 0 (T0) zum Behandlungsende an Tag 21 (T21) bzw. zum *Follow-up* an Tag 105 (FU105)?

3. Charakterisierung der Studienpopulation anhand der Verteilung in die jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR

Wie viele Studienteilnehmer der Gesamtstichprobe bzw. der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer haben ein erhöhtes bzw. kein erhöhtes CVR, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR, vor Behandlungsbeginn in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe?

4. Untersuchung der kardiovaskulären Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien der Parameter des CVR, in der Verum- und Sham-Behandlungsgruppe

Bei wie vielen Studienteilnehmern der Gesamtstichprobe bzw. der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer gibt es eine Risikoveränderung („Risiko gesunken“ / „Risiko gestiegen“) bzw. keine Risikoveränderung („Risiko gleich“), gemessen an den jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* bzw. Behandlungsbeginn (T0) zum Behandlungsende (T21) bzw. zum *Follow-up* (FU105)?

5. Untersuchung der Korrelation des PANSS-Negativsummenscores mit der kardiovaskulären Risikoveränderung der Parameter des CVR in der Verum- und Sham-Behandlungsgruppe

Korreliert der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* bzw. bei Behandlungsbeginn (T0) mit der kardiovaskulären Risikoveränderung (vom *Screening* bzw. Behandlungsbeginn [T0] zum Behandlungsende [T21] bzw. zum *Follow-up* [FU105]) in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe und könnte somit einen möglichen Einflussfaktor darstellen?

2 Material und Methoden

Die Autorin analysierte die Sicherheitsdaten der Parameter des CVR der randomisierten, *Sham*-kontrollierten und doppelblinden Multicenter-RESIS-Studie, die von 2007 bis 2011 von den Universitätskliniken Göttingen, Regensburg und Düsseldorf durchgeführt wurde (Cordes et al., 2009). In diesem Kapitel werden die Stichprobe und das Studiendesign der RESIS-Studie sowie das Ethikvotum und die statistischen Methoden thematisiert.

2.1 Stichprobe

Nachfolgend wird auf die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Stichprobenrekrutierung näher eingegangen.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studienteilnehmer der RESIS-Studie waren im Studienzeitraum ambulant- und stationär-psychiatrisch behandelte Patienten zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr (Cordes et al., 2009). Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien sind Cordes et al. (2009) und dem Studienprotokoll (Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument) entnommen: Alle Studienteilnehmer erfüllten die diagnostischen Kriterien gemäß ICD-10 für eine Schizophrenie. Die Erkrankungsdauer musste über ein Jahr bestehen. Dabei musste der PANSS-Negativsummenscore über 20 Punkte ergeben, wobei wiederum eines der Items N1 bis N7 (*Range* 1-7) mindestens mit vier (also mindestens „moderat“) erfüllt sein musste. Zudem sollte eine mögliche Verbesserung im PANSS-Negativsummenscore innerhalb der letzten zwei Wochen vor Studieneintritt nicht größer 10 % sein. Auch die Medikation musste mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn stabil sein. Eine informierte Einwilligung lag bei allen Studienteilnehmern vor.

Zu den Ausschlusskriterien zählten eine stationäre Behandlung des Studienteilnehmers gegen seinen Willen und eine klinisch relevante psychiatrische Komorbidität inklusive Drogen- und Alkoholmissbrauches bzw. -abhängigkeit. Zu einem Ausschluss führte zudem eine instabile somatische Komorbidität, vorbekannte epileptische Anfälle oder eine epileptische Aktivität in der *Baseline*-Elektroenzephalographie (EEG) sowie organische Gehirnerkrankungen. Auch frühere rTMS-Behandlungen, das Bestehen einer rTMS-Kontraindikation, eine Schwangerschaft, ein verbaler Intelligenzquotient < 85 und eingeschränkte Deutschkenntnisse waren Ausschlusskriterien. Außerdem führte eine bestehende antikonvulsiv wirkende Medikation, wie z.B. Antikonvulsiva oder Benzodiazepine (Lorazepam > 2 mg pro Tag, Diazepam > 10 mg pro Tag) zu einem Ausschluss, da eine antikonvulsive Medikation den Effekt einer rTMS vermindern hätte können (Cordes et al., 2009; Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument).

2.1.2 Stichprobenrekrutierung

Für die RESIS-Studie wurden 197 an Schizophrenie Erkrankte mit prädominanter Negativsymptomatik in den Universitätskliniken Göttingen, Regensburg und Düsseldorf

gescreent. Während des *Screenings* (28 bis 14 Tage vor Behandlungsbeginn) wurden folgende Parameter erhoben: Aus- und Einschlusskriterien, demographische Daten, psychiatrische Vorgeschichte, medizinische Vorgeschichte, Begleitmedikation, unerwünschte Nebenwirkungen, PANSS, EEG, Elektrokardiogramm, körperliche Untersuchung, Vitalparameter (Blutdruck und Puls) und Labor (Cordes et al., 2009; Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument; Wobrock et al., 2015). Zudem wurde der *Mini-International Neuropsychiatric Interview-Plus* genutzt (Cordes et al., 2009; Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument), der ein strukturiertes Interview zur Erhebung psychiatrischer Diagnosen nach ICD-10 und *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM)-IV ist (Sheehan et al., 1998).

175 Studienteilnehmer durchliefen daraufhin eine zweiwöchige *Pretreatment*-Phase (beginnend 12 bis 16 Tage vor Behandlungsbeginn) (Wobrock et al., 2015). In dieser wurden folgende Parameter erhoben: Informierte Einwilligung, *Edinburgh Handedness Inventory*, um die Händigkeit im alltäglichen Leben zu bestimmen (Oldfield, 1971), Begleitmedikation, unerwünschte Nebenwirkungen, PANSS, Neuropsychologie, *Event Related Potential*, MRT / Magnetresonanztomographie, EEG / funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und Genetik (ermittelt mittels Laboruntersuchung) (Cordes et al., 2009; Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument).

Insgesamt wurden 157 Teilnehmer zur Studie zugelassen (Wobrock et al., 2015). 81 Studienteilnehmer wurden in die *Verum*- und 76 Studienteilnehmer in die *Sham*-Behandlungsgruppe randomisiert (Wobrock et al., 2015). Um die Effekte der rTMS auf die Parameter des CVR adäquat untersuchen zu können, wurden in die vorliegende Analyse nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die mindestens 10 *Verum*- oder *Sham*-rTMS-Behandlungen erhielten.

2.2 Durchführung

Nachfolgend wird näher auf den Ablauf der Studie, die PANSS sowie die Erhebung der Parameter des CVR eingegangen.

2.2.1 Ablauf der Studie

Der Ablauf der RESIS-Studie ist in Abbildung (Abb.) 1 zusammengefasst dargestellt.

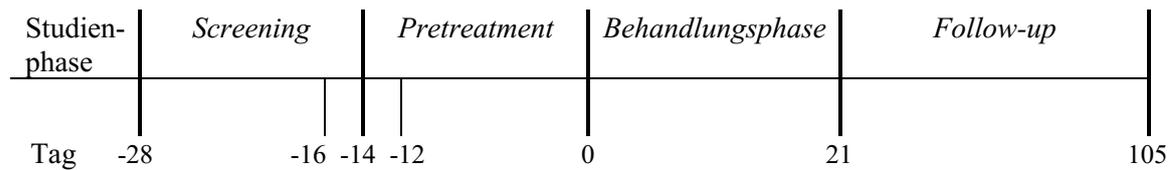


Abb. 1: Studienablauf. Nach dem *Screening* (28 bis 14 Tage vor Behandlungsbeginn) und der zweiwöchigen *Pretreatment*-Phase (Beginn 12 bis 16 Tage vor Behandlungsbeginn), folgte die dreiwöchige Behandlungsphase (Tag 0 bis 21) und schließlich das zwölfwöchige *Follow-up* (Tag 21 bis 105).

In Anlehnung an: Wobrock et al., 2015, S. 980

Der folgend näher erläuterte Ablauf der RESIS-Studie ist dem Studienprotokoll (Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument), Cordes et al. (2009) und Wobrock et al. (2015) entnommen: Nach dem *Screening* und der *Pretreatment*-Phase (s. Kapitel 2.1.2), begann die Behandlungsphase. Die Studienteilnehmer erhielten eine dreiwöchige *Verum*- oder *Sham*-rTMS-Behandlung mit fünf Sitzungen pro Woche. An Tag 21 (T21) wurde die jeweilige Behandlung beendet. Bei allen Probanden wurde der gleiche Stimulator (MagPro X100; Medtronic A/S, Kopenhagen, Dänemark) sowie eine passiv kühlende MCF-B65 Achterspule (Medtronic A/S) verwendet. Die Probanden der *Verum*-Behandlungsgruppe erhielten eine 10-Hz rTMS-Stimulation des linken DLPFC. Die Behandlung wurde mit einer Intensität von 110 % der individuellen Motorschwelle durchgeführt. Dabei wurden 1,000 Stimuli pro Sitzung (20 Stimulationseinheiten mit 50 Stimuli pro Sitzung und 30 Sekunden Inter-Stimulus-Intervall), d.h. insgesamt 15,000 Stimuli pro Studienteilnehmer angewendet. Die Spule wurde mithilfe eines internationalen EEG 10-20 Systems positioniert.

In der *Sham*-Behandlungsgruppe waren die Spule, die Spulen-Positionierung und die Stimulationsparameter identisch zur *Verum*-Behandlungsgruppe. Allerdings wurde die Spule um einen Winkel von 45 Grad vom Schädel weggeneigt. Dies führte zu gleichen Hautsensationen, jedoch zu signifikant reduzierten biologischen Aktivitäten im Vergleich zur *Verum*-rTMS-Behandlung (Lisanby et al., 2001).

Auf die Behandlungsphase, die an T21 127 Studienteilnehmer beendeten, folgte ein zwölfwöchiges *Follow-up* mit Datenerhebungen an Tag 28 (FU28), 45 (FU45) und 105 (FU105). Für die vorliegende Analyse wurde, falls für den jeweiligen Parameter das *Follow-up* erhoben wurde, der Messzeitpunkt FU105 genutzt, um mögliche Langzeitfolgen der rTMS auf die Parameter des CVR zu analysieren. Nach 12 Wochen beendeten 37 Studienteilnehmer der *Verum*- und 31 Studienteilnehmer der *Sham*-Behandlungsgruppe die Studie (Wobrock et al., 2015). Gründe für den Rückzug aus der Studie waren bei einem

Studienteilnehmer aus der *Verum*- und zwei Studienteilnehmern aus der *Sham*-Behandlungsgruppe schwere unerwünschte Ereignisse (Wobrock et al., 2015) (s. Kapitel 1.4.3). Weitere Gründe für einen Rückzug aus der Studie waren u.a. eine Rücknahme der Einwilligung, die Erfüllung von Ausschlusskriterien, Unzuverlässigkeit und eine Verhinderung zu den Terminen zu erscheinen (z.B. wegen einer neuen Arbeitsstelle, einem Umzug). Hinsichtlich der Medikation wurden folgende Maßnahmen getroffen (Cordes et al., 2009; Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument): Die Medikation sollte mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn stabil sein. Während der Studie wurden die Medikation sowie die Medikamentendosis engmaschig kontrolliert. Insgesamt durfte diese, wie vom Arzt verordnet, weitergenommen werden (s. Kapitel 2.1.1); dabei war eine Erhöhung der Dosis erlaubt, was jedoch dokumentiert werden musste (Cordes et al., 2009; Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument). Die antipsychotische Dosis wurde in Chlorpromazinäquivalent (mg/Tag) an T0 und T21 erhoben (Wobrock et al., 2015). Das Chlorpromazinäquivalent gilt als Bezugspunkt für die antipsychotische Potenz von Antipsychotika (Rey et al., 1989). Mittlerweile gilt dies auch für AAP, so entsprechen z.B. 2 mg Risperidon einem Dosisäquivalent von 100 mg Chlorpromazin pro Tag (Woods, 2003).

2.2.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die Erhebungszeitpunkte des PANSS sind Tabelle 2 in Kapitel 2.2.3 zu entnehmen. Die PANSS dient der Erfassung der Psychopathologie von psychotischen Erkrankungen und wurde von Kay et al. 1987 veröffentlicht. Das standardisierte Interview dauert etwa 40-50 Minuten (Kay et al., 1987). Der Interviewer ist trainiert (Opler et al., 2017). Im Folgenden wird die PANSS näher beschrieben (Kay et al., 1987): Insgesamt werden 30 Symptome von eins (nicht vorhanden) bis sieben (extrem ausgeprägt) bewertet. Gefragt wird nach der Ausprägung der Symptome innerhalb der letzten sieben Tage. Es gibt drei Skalen: Positivskala (Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen, Feindseligkeit), Negativskala (Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und *Apathie*, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache, stereotype Gedanken) und Skala der Allgemeinpsychopathologie (Sorge um die Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktives soziales

Vermeidungsverhalten). Aus der Addition der Bewertung der einzelnen Symptome ergeben sich der Positivsummenscore (Summe P1 - P7), der Negativsummenscore (Summe N1 - N7) sowie der Allgemeinpsychopathologie-Score (Summe G1 - G16). Aus der Addition der Skalen lässt sich der PANSS-Gesamtscore errechnen (Kay et al., 1987).

2.2.3 Erhebung der Parameter des CVR

Die Erhebungszeitpunkte des PANSS-Negativsummenscores sowie der für die vorliegende Analyse genutzten Parameter des CVR, die als Sicherheitsdaten des Studienprotokolls (Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument) erhoben wurden, sind Tabelle 2 zu entnehmen, wobei die Erhebungszeitpunkte der Laborparameter im Amendment 1 aus dem Jahr 2008 angepasst wurden.

<i>Parameter</i>	<i>Erhebungszeitpunkte</i>			
	<i>Screening</i>	<i>T0</i>	<i>T21</i>	<i>FU105</i>
BMI (kg/m ²)		x	x	x
Hüftumfang (cm)		x	x	x
Triglyceride (mg/dl)	x		x	
Cholesterin (mg/dl)	x		x	
TSH (μU/ml)	x		x	
HbA1c (%)	x		x	
Glukose (mg/dl)	x		x	
PANSS-Negativsummenscore	x	x	x	x

Tabelle 2: Erhebungszeitpunkte der Parameter des CVR (und des PANSS-Negativsummenscores). Der Tabelle sind die für die vorliegende Analyse relevanten Erhebungszeitpunkte der als Sicherheitsdaten erhobenen Parameter des CVR (und des PANSS-Negativsummenscores) zu entnehmen. BMI *Body Mass Index* (kg/m²), Hüftumfang (cm), Triglyceride (mg/dl), Cholesterin (mg/dl), TSH Thyreoidea stimulierendes Hormon (μU/ml), HbA1c Hämoglobin A1c (%), Glukose (mg/dl), PANSS *Positive and Negative Syndrome Scale*, T0 Tag 0, T21 Tag 21, FU105 *Follow-up* Tag 105.

Die Größe (m), das Gewicht (kg) sowie der Taillenumfang (cm) der Studienteilnehmer wurden nach den jeweiligen Standards der drei Studienzentren erhoben. Aus dem Quotienten des Körpergewichts und dem Quadrat der Körpergröße wurde der BMI (gemessen in kg/m²) berechnet (Quetelet, 1832). Auch die Laborparameter (Triglycerid- [mg/dl], Cholesterin-

[mg/dl], TSH- [Mikrounits/Milliliter, μ U/ml], HbA1c- [%] und Glukosewert [mg/dl]) wurden nach den jeweiligen Standards der drei Studienzentren erhoben. Die drei CGI-Skalen, die genutzt werden um in Studien die Schwere der Erkrankung, die Verbesserung der Symptomatik und die Behandlungseffektivität zu erheben (Guy, 1976) sowie der GAF zur Erhebung des Funktionsniveaus wurden an den für die vorliegende Analyse relevanten Erhebungszeitpunkten T0, T21 und FU105 erhoben.

2.3 Ethikvotum

Die ausgewertete Studie beinhaltete als Studienteilnehmer psychisch Erkrankte, die in vollem Umfang einwilligungs- und aufklärungsfähig gewesen sind. Alle Studienteilnehmer konnten den Nutzen und das Risiko der Studienteilnahme abwägen. Vor Studieneinschluss des ersten Patienten wurde die Studie mit der Nummer NCT00783120 auf <https://clinicaltrials.gov/> registriert. Die Studie wird unter der Studiennummer 2880 geführt. Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf schloss sich am 02.03.2007 dem Vorvotum der Ethikkommission der Universität Göttingen vom 22.11.2006 an. Zudem prüfte die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf das Amendment 1 und schloss sich dem Vorvotum der Ethikkommission der Universität Göttingen vom 12.02.2008 am 11.03.2008 an. Von Seiten der Düsseldorfer Ethikkommission bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegenüber der Durchführung der Studie.

Im Sinne der guten klinischen Praxis (*Good Clinical Practice*) ist das Ziel dieser Arbeit, eine Lücke hinsichtlich der Auswertung der Sicherheitsdaten der Parameter des CVR (Hüftumfang, Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewert) zu schließen. Denn weder im Studiendesign/Studienrationale (Cordes et al., 2009), noch im Abschlussbericht (Falkai & Wobrock, Berichtzeitraum: 12.12.2006 bis 30.04.2013, unveröffentlichtes Dokument) und im Abschlusspaper (Wobrock et al., 2015) wird hierauf näher eingegangen. Zwar betitelt der Abschlussbericht (Falkai & Wobrock, Berichtzeitraum: 12.12.2006 bis 30.04.2013, unveröffentlichtes Dokument) der RESIS-Studie die rTMS als eine gut verträgliche Intervention und hebt hervor, dass unerwünschte Ereignisse in der *Sham*-Behandlungsgruppe gleich häufig vorkamen wie in der *Verum*-Behandlungsgruppe, jedoch wurden in die Analyse die oben genannten Parameter des CVR, die als Sicherheitsdaten des Studienprotokolls (Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument) erhoben wurden, nicht miteinbezogen. Bezüglich des BMI nahm Xi (2022) in seiner Masterarbeit eine erste Analyse hinsichtlich möglicher gewichtsreduzierender Effekte

der rTMS bei übergewichtigen Studienteilnehmern der RESIS-Studie vor. Die vorliegende Arbeit vermag auch hinsichtlich des BMI die Verträglichkeit (auch bei normalgewichtigen Studienteilnehmern) zu überprüfen, also im Gegensatz zu Xi (2022) auch in Betracht zu ziehen, dass es negative Effekte der rTMS auf den BMI geben könnte. Außerdem werden in der vorliegenden Arbeit mögliche Langzeiteffekte der rTMS auf den BMI sowie mögliche Risikoveränderungen, gemessen an den Risikokategorien des BMI, untersucht.

2.4 Statistische Methoden

Da die Effekte der rTMS am linken DLPFC auf Parameter des CVR untersucht wurden, wurde zweiseitig getestet. Der *Cut-Off*-Wert des Signifikanzniveaus lag bei $p = .05$. Die jeweiligen Effektstärken wurden nach J. Cohen berechnet (1988; 1992).

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde zum Testen der Normalverteilung genutzt. Es zeigte sich, dass die Mehrzahl der Variablen nicht normalverteilt sind. Aufgrund dessen und, weil sie sicherer vor Verzerrungen sind, wurden non-parametrische Testungen durchgeführt und entsprechend Mediane (*Mdn*), *Ranges* (*R*) und Quartilen (*Q*) als deskriptive Variablen abgebildet. Um eine Vergleichbarkeit der Ausgangsparameter zu Behandlungsbeginn (z.B. Alter, Erkrankungsdauer) in der Diskussion mit den Mittelwerten gleicher Parameter der Vergleichsstudien herzustellen, wurden die Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) berechnet. Als Ausgangspunkt wurde, um etwaige Einflüsse vor Behandlungsbeginn zu minimieren, der letztmögliche Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn gewählt. Dies war T0 beim BMI, Hüftumfang sowie PANSS-Negativsummenscore und das *Screening* bei den Laborparametern (Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewert). Um zu prüfen, ob sich die Werte der jeweiligen Parameter zwischen der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vor Beginn der jeweiligen Behandlung signifikant unterschieden, wurde bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test und bei dimensional Variablen der Mann-Whitney-*U*-Test genutzt.

Es wurden Differenzvariablen zwischen den Messzeitpunkten (FU105 - T0, FU105 - T21, T21 - T0) berechnet, um eine Messwiederholung beim nicht-parametrischen Testen zu integrieren und zusätzliche Informationen zum Zeitverlauf einzubeziehen. Der Mann-Whitney-*U*-Test wurde genutzt, um festzustellen, ob es eine signifikante Entwicklung der jeweiligen Parameter in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe gab. Um zu überprüfen, ob es eine signifikante Entwicklung der jeweiligen Parameter innerhalb der *Verum*- bzw. *Sham*-Behandlungsgruppe gab, wurde der Friedman-Test für mehrere

abhängige Stichproben (BMI, Hüftumfang) und der Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben (Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewert) genutzt.

Für die Fragestellung, ob es signifikante Risikoveränderungen durch rTMS, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR, in der Gesamtstichprobe und bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern gab, wurde die Stichprobe hinsichtlich der jeweiligen Risikokategorien der einzelnen Parameter des CVR unterteilt. Nachfolgend wurden Differenzvariablen (FU105 - T0, FU105 - T21, T21 - T0) der Risikokategorien der jeweiligen Parameter des CVR berechnet und der Fisher-Test wurde für die Testung einer Risikoveränderung in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe für die Gesamtstichprobe sowie für weibliche und männliche Studienteilnehmer angewendet.

Da der Erwartungswert der Kreuztabellen nicht der Voraussetzung des Chi-Quadrat-Tests von fünf entsprach, wurden die Berechnungen mit dem Fisher-Test durchgeführt.

Schließlich wurde die Spearman-Korrelation genutzt, um zu überprüfen, ob der PANSS-Negativsummenscore mit der kardiovaskulären Risikoveränderung, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR, in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe von T0 zu T21, T21 zu FU105 und T0 zu FU105 korrelierte und einen Einflussfaktor darstellte.

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Statistikprogramms *Statistical Package for Social Science* (SPSS) Version 25 für Windows von der Firma *International Business Machines Corporation* (IBM).

3 Ergebnisse

Zunächst wird die allgemeine Charakterisierung der Studienpopulation vorgenommen und die Entwicklung der Parameter des CVR innerhalb der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe sowie im Gruppenvergleich analysiert. Darauffolgend wird die Studienpopulation anhand der Verteilung in die jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR charakterisiert und die kardiovaskuläre Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien der Parameter des CVR, in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe analysiert. Schließlich wird der PANSS-Negativsummenscore als potenzieller Einflussfaktor auf die Risikoveränderung geprüft.

3.1 Allgemeine Charakterisierung der Studienpopulation

Das Kriterium mindestens 10 *Verum*- bzw. *Sham*-rTMS-Behandlungen erhalten zu haben, erfüllten 126 Studienteilnehmer. Zweiundsechzig Studienteilnehmer (Düsseldorf: 16, Göttingen: 19, Regensburg: 27 Studienteilnehmer), davon 12 Frauen und 50 Männer, waren in der *Verum*-Behandlungsgruppe und 64 Studienteilnehmer (Düsseldorf: 18, Göttingen: 19, Regensburg: 27 Studienteilnehmer), davon 18 Frauen und 46 Männer, in der *Sham*-Behandlungsgruppe. Nach 12 Wochen (FU105) beendeten 37 Studienteilnehmer der *Verum*- und 31 Studienteilnehmer der *Sham*-Behandlungsgruppe die Studie. Die restlichen Studienteilnehmer brachen die Studie ab oder wurden aus der Studie ausgeschlossen (s. Kapitel 1.4.3 und 2.2.1). Die Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich des Geschlechts, des Alters bei Studieneinschluss und der Erkrankungsdauer ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3 zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede im Geschlecht und Alter bei Studieneinschluss sowie der Erkrankungsdauer in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe beim *Screening* gab.

	<i>Zeitpunkt</i>		<i>Gesamt</i>	<i>Verum</i>	<i>Sham</i>	<i>Verum vs. Sham</i>
(≥ 10 rTMS)			<i>N</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>Statistische Analyse</i>
Geschlecht	<i>Screening</i>	w:m	30:96	12:50	18:46	$\chi^2(1, N=64)$ = 1.34 $p = .248$
Alter (Jahre) bei Studieneinschluss	<i>Screening</i>	<i>N/n</i>	126	62	64	$U = 1917.00$ $z = -.33$ $p = .744$ $r = .05$
		<i>Mdn</i>	35.50	33.50	36.00	
		<i>Q25</i>	28.00	27.00	30.00	
		<i>Q75</i>	44.25	48.00	44.00	
		<i>R</i>	40.00	40.00	36.00	
		<i>M</i>	36.40	36.31	36.41	
Erkrankungsdauer (Jahre)	<i>Screening</i>	<i>N/n</i>	87	43	44	$U = 156.00$ $z = -.43$ $p = .669$ $r = .07$
		<i>Mdn</i>	8.00	8.00	8.00	
		<i>Q25</i>	3.00	3.00	2.00	
		<i>Q75</i>	13.00	14.00	13.00	
		<i>R</i>	48.00	48.00	34.00	
		<i>M</i>	9.85	10.42	9.30	
		<i>SD</i>	9.14	10.52	7.62	

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich des Geschlechts, des Alters bei Studieneinschluss und der Erkrankungsdauer. Es wird die Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich des Medians, der Quartile, der *Range*, des Mittelwertes und der Standardabweichung des Geschlechts, Alters bei Studieneinschluss sowie der Erkrankungsdauer in der Gesamtstichprobe sowie in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe dargestellt. Zudem wird mittels Chi-Quadrat- bzw. Mann-Whitney-*U*-Test geprüft, ob sich die Werte der jeweiligen Parameter zwischen der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vor Behandlungsbeginn signifikant unterscheiden. *N* Größe der Gesamtstichprobe, *n* Größe der *Subsamples*, *Mdn* Median, *Q25* bzw. *Q75* 25%- bzw. 75%-Quartile, *R* *Range*, *M* Mittelwert, *SD* Standardabweichung.

Da in der Diskussion (Kapitel 4) thematisiert, soll hier erwähnt sein, dass der Median des Alters der weiblichen Studienteilnehmer bei Studieneinschluss bei 40.50 Jahren ($R = 32.00$ Jahre) lag.

Die Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich des PANSS-Negativsummenscores und - Gesamtscores sowie des CGI und GAF ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4 zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede im PANSS-Negativsummenscore, GAF und CGI in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe bei T0 gab. Der Wert des PANSS-Gesamtscores war signifikant höher in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe bei T0 (s. Tabelle 4).

	<i>Zeitpunkt</i>		<i>Gesamt</i>	<i>Verum</i>	<i>Sham</i>	<i>Verum vs. Sham</i>
(≥ 10 rTMS)			<i>N</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>Statistische Analyse</i>
PANSS-Negativsummenscore	T0	<i>N/n</i>	124	61	63	<i>U</i> = 1754.50 <i>z</i> = -.84 <i>p</i> = .402 <i>r</i> = .08
		<i>Mdn</i>	25.00	25.00	24.00	
		<i>Q25</i>	22.25	23.00	22.00	
		<i>Q75</i>	29.00	30.00	28.00	
		<i>R</i>	16.00	15.00	16.00	
		<i>M</i>	25.56	25.89	25.25	
<i>SD</i>	4.05	4.24	3.86			
PANSS-Gesamtscore	T0	<i>N/n</i>	119	59	60	<i>U</i> = 1376.50 <i>z</i> = -2.09 <i>p</i> = .036* <i>r</i> = .13
		<i>Mdn</i>	76.00	81.00	75.00	
		<i>Q25</i>	68.00	69.00	64.00	
		<i>Q75</i>	87.00	93.00	82.00	
		<i>R</i>	65.00	62.00	63.00	
		<i>M</i>	77.37	80.25	74.53	
<i>SD</i>	14.15	15.22	12.49			
CGI	T0	<i>N/n</i>	117	58	59	<i>U</i> = 1641.00 <i>z</i> = -.41 <i>p</i> = .683 <i>r</i> = .06
		<i>Mdn</i>	5.00	5.00	5.00	
		<i>Q25</i>	4.00	4.00	4.00	
		<i>Q75</i>	5.00	5.00	5.00	
		<i>R</i>	3.00	3.00	3.00	
		<i>M</i>	4.64	4.62	4.66	
<i>SD</i>	0.81	0.77	0.86			
GAF	T0	<i>N/n</i>	117	57	60	<i>U</i> = 1642.50 <i>z</i> = -.37 <i>p</i> = .712 <i>r</i> = .06
		<i>Mdn</i>	53.00	53.00	53.00	
		<i>Q25</i>	44.50	42.50	45.00	
		<i>Q75</i>	60.00	59.50	60.75	
		<i>R</i>	76.00	76.00	67.00	
		<i>M</i>	52.16	51.89	52.42	
<i>SD</i>	11.64	11.93	11.45			

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich des PANSS-Negativsummenscores und - Gesamtscores sowie des CGI und GAF. Es wird die Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich des Medians, der Quartile, der *Range*, des Mittelwertes und der Standardabweichung des PANSS-Negativsummenscores und - Gesamtscores sowie des CGI und GAF in der Gesamtstichprobe sowie in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe dargestellt. Zudem wird mittels Mann-Whitney-*U*-Test geprüft, ob sich die Werte der jeweiligen Parameter zwischen der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vor Behandlungsbeginn signifikant unterscheiden. *N* Größe der Gesamtstichprobe, *n* Größe der *Subsamples*, T0 Tag 0, PANSS *Positive and Negative Syndroms Scale*, CGI *Clinical Global Impressions*, GAF *Global Assessment of Functioning*, *Mdn* Median, *Q25* bzw. *Q75* 25%- bzw. 75%-Quartile, *R* *Range*, *M* Mittelwert, *SD* Standardabweichung, * signifikantes Ergebnis.

Die Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich der Parameter des CVR ist Tabelle 5 zu entnehmen.

	<i>Zeitpunkt</i>		<i>Gesamt</i>	<i>Verum</i>	<i>Sham</i>	<i>Verum vs. Sham</i>
(≥ 10 rTMS)			<i>N</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>Statistische Analyse</i>
BMI (kg/m ²)	T0	<i>N/n</i>	85	41	44	
		<i>Mdn</i>	28.63	28.70	28.18	<i>U</i> = 866.00
		<i>Q25</i>	24.67	24.58	24.72	<i>z</i> = -.32
		<i>Q75</i>	32.08	32.23	31.99	<i>p</i> = .752
		<i>R</i>	40.20	23.14	40.20	<i>r</i> = .06
		<i>M</i>	28.71	28.65	28.76	
		<i>SD</i>	6.35	5.32	7.24	
Hüftumfang (cm)	T0	<i>N/n</i>	85	40	45	
		<i>Mdn</i>	97.00	97.00	97.00	<i>U</i> = 861.50
		<i>Q25</i>	88.50	89.25	87.00	<i>z</i> = -.34
		<i>Q75</i>	108.50	110.00	105.50	<i>p</i> = .734
		<i>R</i>	82.00	59.00	82.00	<i>r</i> = .06
		<i>M</i>	99.53	99.88	99.22	
		<i>SD</i>	15.57	14.84	16.36	
Triglyceride (mg/dl)	<i>Screening</i>	<i>N/n</i>	108	53	55	
		<i>Mdn</i>	152.50	138.00	160.00	<i>U</i> = 1323.00
		<i>Q25</i>	103.25	94.50	112.00	<i>z</i> = -.83
		<i>Q75</i>	263.50	260.00	268.00	<i>p</i> = .408
		<i>R</i>	485.00	468.00	473.00	<i>r</i> = .09
		<i>M</i>	189.58	184.77	194.22	
		<i>SD</i>	112.77	117.62	108.77	
Cholesterin (mg/dl)	<i>Screening</i>	<i>N/n</i>	110	54	56	
		<i>Mdn</i>	209.00	210.00	208.00	<i>U</i> = 1373.00
		<i>Q25</i>	168.75	166.75	174.50	<i>z</i> = -.83
		<i>Q75</i>	240.25	237.25	249.75	<i>p</i> = .406
		<i>R</i>	249.00	213.00	236.00	<i>r</i> = .09
		<i>M</i>	210.57	204.89	216.05	
		<i>SD</i>	50.67	46.91	53.90	
HbA1c (%)	<i>Screening</i>	<i>N/n</i>	98	48	50	
		<i>Mdn</i>	5.50	5.40	5.50	<i>U</i> = 1200.00
		<i>Q25</i>	5.20	5.23	5.20	<i>z</i> = .00
		<i>Q75</i>	5.80	5.90	5.80	<i>p</i> = 1.000
		<i>R</i>	4.70	4.70	2.20	<i>r</i> = .00
		<i>M</i>	5.59	5.61	5.56	
		<i>SD</i>	0.62	0.75	0.48	
Glukose (mg/dl)	<i>Screening</i>	<i>N/n</i>	109	54	55	
		<i>Mdn</i>	92.00	92.50	91.00	<i>U</i> = 1462.50
		<i>Q25</i>	83.00	82.75	82.00	<i>z</i> = -.14
		<i>Q75</i>	103.50	104.50	105.00	<i>p</i> = .891
		<i>R</i>	207.00	198.00	162.00	<i>r</i> = .04
		<i>M</i>	98.20	99.00	97.42	
		<i>SD</i>	28.75	31.74	25.75	
TSH (μ U/ml)	<i>Screening</i>	<i>N/n</i>	103	50	53	
		<i>Mdn</i>	1.49	1.53	1.44	<i>U</i> = 1399.00
		<i>Q25</i>	1.12	1.02	1.18	<i>z</i> = -.03
		<i>Q75</i>	2.08	2.12	1.99	<i>p</i> = .975
		<i>R</i>	6.16	4.17	6.16	<i>r</i> = .02
		<i>M</i>	1.76	1.77	1.76	
		<i>SD</i>	1.03	1.00	1.07	

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich der Parameter des CVR. Es wird die Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich des Medians, der Quartile, der *Range*, des Mittelwertes und der Standardabweichung der Parameter des CVR in der Gesamtstichprobe sowie in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe dargestellt. Zudem wird mittels Mann-Whitney-*U*-Test geprüft, ob sich die Werte der jeweiligen Parameter zwischen der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vor Behandlungsbeginn signifikant unterscheiden. *N* Größe der Gesamtstichprobe, *n* Größe der *Subsamples*, T0 Tag 0, BMI *Body Mass Index* (kg/m²), Triglyceride (mg/dl), Cholesterin (mg/dl), HbA1c Hämoglobin A1c (%), Glukose (mg/dl), TSH Thyreoidea stimulierendes Hormon (µU/ml), *Mdn* Median, *Q25* bzw. *Q75* 25%- bzw. 75%-Quartile, *R* *Range*, *M* Mittelwert, *SD* Standardabweichung.

Tabelle 5 zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Parameter des CVR in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe bei T0 bzw. beim *Screening* gab.

Betrachtet man die Mediane der antipsychotischen Dosis in Chlorpromazinäquivalent (mg/Tag) (s. Tabelle 6), unterschieden sich diese weder bei T0 (Mann-Whitney-*U*-Test, $U(n_{Verum} = 57, n_{Sham} = 63) = 1766.50, z = -.15, p = .879, r = .01$) noch bei T21 (Mann-Whitney-*U*-Test, $U(n_{Verum} = 52, n_{Sham} = 60) = 1474.50, z = -.50, p = .618, r = .05$) signifikant in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe.

	<i>Verum</i>		<i>Sham</i>	
	<i>Antipsychotische Dosis in Chlorpromazinäquivalent (mg/Tag)</i>			
	<i>Mdn</i>	<i>R</i>	<i>Mdn</i>	<i>R</i>
T0	450.00	1733.33	422.22	1683.34
T21	450.00	1701.33	400.00	1683.34

Tabelle 6: Entwicklung der antipsychotischen Dosis in Chlorpromazinäquivalent (mg/Tag). Es wird die Entwicklung der antipsychotischen Dosis in Chlorpromazinäquivalent in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe von T0 zu T21 mittels non-parametrischer Testung und entsprechend in Median und Spannweite als deskriptive Variablen abgebildet. Chlorpromazinäquivalent (mg/Tag), *Mdn* Median, *R* Spannweite, T0 Tag 0, T21 Tag 21.

Auch gab es keine signifikante Änderung des Medians der antipsychotischen Dosis in Chlorpromazinäquivalent innerhalb der *Verum*- (Wilcoxon-Test, $T(n = 52) = 84.00, z = -.79, p = .433, r = .11$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Wilcoxon-Test, $T(n = 60) = 140.00, z = -1.44, p = .151, r = .19$) von T0 zu T21.

3.2 Entwicklung der Parameter des CVR

Nachfolgend wird die Entwicklung des BMI, des Hüftumfangs und der Laborparameter innerhalb der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe sowie im Gruppenvergleich aufgeführt.

3.2.1 Entwicklung des BMI und Hüftumfangs

Die Entwicklung des Medians des BMI in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe von T0 bis FU105 ist in Tabelle 7 dargestellt.

	<i>Verum</i>		<i>Sham</i>	
	<i>BMI (kg/m²)</i>			
	<i>Mdn</i>	<i>R</i>	<i>Mdn</i>	<i>R</i>
T0	28.70	23.14	28.18	40.20
T21	27.14	20.85	27.22	73.98
FU28	26.83	20.73	27.46	69.49
FU45	26.84	19.11	27.47	39.40
FU105	29.01	19.02	28.25	39.75

Tabelle 7: Entwicklung des BMI. Es wird die Entwicklung des BMI in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe von T0 bis FU105 mittels non-parametrischer Testung und entsprechend in Median und Spannweite als deskriptive Variablen abgebildet. BMI *Body Mass Index* (kg/m²), *Mdn* Median, *R* Spannweite, T0 Tag 0, T21 Tag 21, FU28 *Follow-up* Tag 28, FU45 *Follow-up* Tag 45, FU105 *Follow-up* Tag 105.

Tabelle 7 ist zu entnehmen, dass rein deskriptiv der Median des BMI sowohl in der *Verum*- als auch in der *Sham*-Behandlungsgruppe über die Zeit von T0 bis FU105 nur minimal stieg. Es gab jedoch weder eine signifikante Entwicklung des Medians des BMI innerhalb der *Verum*- (Friedman-Test, $\chi^2(4, n = 10) = 6.63, p = .157, r = 2.10$), noch innerhalb der *Sham*-Behandlungsgruppe (Friedman-Test, $\chi^2(4, n = 18) = 2.27, p = .686, r = .54$) von T0 zu FU105.

Die Entwicklung des Medians des BMI war in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe nicht signifikant von T0 zu T21 (Mann-Whitney-*U*-Test, $U(n_{Verum} = 30, n_{Sham} = 37) = 511.00, z = -.56, p = .578, r = .07$). Nicht signifikante Ergebnisse bestanden zudem hinsichtlich des BMI in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe von T21 zu FU105 (Mann-Whitney-*U*-Test, $U(n_{Verum} = 21, n_{Sham} = 22) = 225.00, z = -.15, p =$

.884, $r = .02$) und von T0 zu FU105 (Mann-Whitney- U -Test, $U(n_{Verum} = 24, n_{Sham} = 21) = 231.50, z = -.47, p = .641, r = .07$).

Die Entwicklung des Medians des Hüftumfangs in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe von T0 bis FU105 ist in Tabelle 8 dargestellt.

	<i>Verum</i>		<i>Sham</i>	
	<i>Hüftumfang (cm)</i>			
	<i>Mdn</i>	<i>R</i>	<i>Mdn</i>	<i>R</i>
T0	97.00	59.00	97.00	82.00
T21	100.00	53.00	99.50	92.00
FU28	98.50	56.00	100.00	88.00
FU45	99.00	54.00	98.50	90.00
FU105	100.00	89.00	102.00	88.00

Tabelle 8: Entwicklung des Hüftumfangs. Es wird die Entwicklung des Hüftumfangs in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe von T0 bis FU105 mittels non-parametrischer Testung und entsprechend in Median und Spannweite als deskriptive Variablen abgebildet. Hüftumfang (cm), *Mdn* Median, *R* Spannweite, T0 Tag 0, T21 Tag 21, FU28 *Follow-up* Tag 28, FU45 *Follow-up* Tag 45, FU105 *Follow-up* Tag 105.

Es gab keine signifikante Entwicklung des Medians des Hüftumfangs innerhalb der *Verum*- (Friedman-Test, $\chi^2(4, n = 13) = 1.76, p = .780, r = .49$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Friedman-Test, $\chi^2(4, n = 22) = 3.59, p = .465, r = .77$) von T0 zu FU105. Auch war die Entwicklung des Medians des Hüftumfangs in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe nicht signifikant von T0 zu T21 (Mann-Whitney- U -Test, $U(n_{Verum} = 32, n_{Sham} = 40) = 596.50, z = -.50, p = .618, r = .06$) und von T21 zu FU105 (Mann-Whitney- U -Test, $U(n_{Verum} = 23, n_{Sham} = 25) = 257.00, z = -.63, p = .527, r = .09$). Rein deskriptiv zeigte sich, dass der Median des Hüftumfangs in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe von T0 zu FU105 signifikant stärker zunahm (Mann-Whitney- U -Test, $U(n_{Verum} = 23, n_{Sham} = 24) = 177.00, z = -2.12, p = .034$). Die Effektstärke liegt bei $r = .31$ und entspricht nach J. Cohen (1988; 1992) einem mittleren Effekt.

3.2.2 Entwicklung der Laborparameter

Die Entwicklung der Mediane des Triglycerid-, Cholesterin- und TSH-Wertes in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 ist Tabelle 9 zu entnehmen.

	<i>Verum</i>		<i>Sham</i>	
<i>Triglyceridwert (mg/dl)</i>				
	<i>Mdn</i>	<i>R</i>	<i>Mdn</i>	<i>R</i>
<i>Screening</i>	138.00	468.00	160.00	473.00
T21	173.00	408.00	194.00	581.00
<i>Cholesterinwert (mg/dl)</i>				
	<i>Mdn</i>	<i>R</i>	<i>Mdn</i>	<i>R</i>
<i>Screening</i>	210.00	213.00	208.00	236.00
T21	211.50	228.00	214.00	177.00
<i>TSH-Wert (μU/ml)</i>				
	<i>Mdn</i>	<i>R</i>	<i>Mdn</i>	<i>R</i>
<i>Screening</i>	1.53	4.17	1.44	6.16
T21	1.49	5.13	1.30	5.14

Tabelle 9: Entwicklung der Triglycerid-, Cholesterin- und TSH-Werte. Es wird die Entwicklung der Triglycerid-, Cholesterin- und TSH-Werte in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 mittels non-parametrischer Testung und entsprechend in Median und Spannweite als deskriptive Variablen abgebildet. Triglyceridwerte (mg/dl), Cholesterinwerte (mg/dl), TSH Thyreoidea stimulierendes Hormon (μU/ml), *Mdn* Median, *R* Spannweite, T21 Tag 21.

Es gab keine signifikante Entwicklung des Medians des Triglyceridwertes innerhalb der *Verum*- (Wilcoxon-Test, $T(n = 36) = 318.50$, $z = -.68$, $p = .497$, $r = .11$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Wilcoxon-Test, $T(n = 46) = 617.50$, $z = -.84$, $p = .400$, $r = .12$) vom *Screening* zu T21. Auch war die Entwicklung des Medians des Triglyceridwertes in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $U(n_{Verum} = 36, n_{Sham} = 46) = 826.00$, $z = -.02$, $p = .985$, $r = .00$).

Innerhalb der *Verum*-Behandlungsgruppe ergab sich knapp keine signifikante Entwicklung des Medians des Cholesterinwertes (Wilcoxon-Test, $T(n = 37) = 432.50$, $z = 1.93$, $p = .054$, $r = .32$) vom *Screening* zu T21. Innerhalb der *Sham*-Behandlungsgruppe ergab sich keine

signifikante Entwicklung des Medians des Cholesterinwertes vom *Screening* zu T21 (Wilcoxon-Test, $T(n = 48) = 426.50$, $z = -1.25$, $p = .213$, $r = .18$). Rein deskriptiv zeigte sich, dass der Median des Cholesterinwertes in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 signifikant stärker stieg (Mann-Whitney-*U*-Test, $U(n_{Verum} = 37, n_{Sham} = 48) = 649.00$, $z = -2.12$, $p = .034$, $r = .23$). Die Effektstärke von $r = .23$ entspricht nach J. Cohen (1988; 1992) einem schwachen bis mittleren Effekt.

Beim TSH-Wert ergab sich keine signifikante Entwicklung des Medians vom *Screening* zu T21 innerhalb der *Verum*-Behandlungsgruppe (Wilcoxon-Test, $T(n = 35) = 289.00$, $z = -.15$, $p = .879$, $r = .03$). Innerhalb der *Sham*-Behandlungsgruppe ergab sich eine signifikante Entwicklung des Medians des TSH-Wertes im Sinne einer signifikanten Reduktion des Medians vom *Screening* zu T21 (Wilcoxon-Test, $T(n = 45) = 268.00$, $z = -2.65$, $p = .008$, $r = .40$). Die Effektstärke von $r = .40$ entspricht nach J. Cohen (1988; 1992) einem mittleren bis starken Effekt. Es zeigte sich rein deskriptiv, dass der Median des TSH-Wertes knapp nicht signifikant stärker in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 sank (Mann-Whitney-*U*-Test, $U(n_{Verum} = 35, n_{Sham} = 45) = 592.00$, $z = -1.90$, $p = .058$, $r = .21$).

Die Entwicklung der Mediane des HbA1c- und Glukosewertes in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 ist in Tabelle 10 dargestellt.

	<i>Verum</i>		<i>Sham</i>	
	<i>HbA1c-Wert (%)</i>			
	<i>Mdn</i>	<i>R</i>	<i>Mdn</i>	<i>R</i>
<i>Screening</i>	5.40	4.70	5.50	2.20
T21	5.50	4.90	5.50	3.00
	<i>Glukosewert (mg/dl)</i>			
	<i>Mdn</i>	<i>R</i>	<i>Mdn</i>	<i>R</i>
<i>Screening</i>	92.50	198.00	91.00	162.00
T21	91.00	212.00	90.00	122.00

Tabelle 10: Entwicklung der HbA1c- und Glukosewerte. Es wird die Entwicklung der HbA1c- und Glukosewerte in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 mittels non-parametrischer Testung und entsprechend in Median und Spannweite als deskriptive Variablen abgebildet. HbA1c Hämoglobin A1c (%), Glukosewert (mg/dl), *Mdn* Median, *R* Spannweite, T21 Tag 21.

Es gab keine signifikante Entwicklung des Medians des HbA1c-Wertes vom *Screening* zu T21 innerhalb der *Verum*- (Wilcoxon-Test, $T(n = 32) = 217.50$, $z = -.69$, $p = .491$, $r = .12$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Wilcoxon-Test, $T(n = 41) = 266.50$, $z = -.80$, $p = .423$, $r = .13$). Auch war die Entwicklung des Medians des HbA1c-Wertes in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $U(n_{Verum} = 32, n_{Sham} = 41) = 558.50$, $z = -1.09$, $p = .275$, $r = .13$).

Es gab keine signifikante Entwicklung des Medians des Glukosewertes vom *Screening* zu T21 innerhalb der *Verum*- (Wilcoxon-Test, $T(n = 36) = 301.50$, $z = -.38$, $p = .707$, $r = -.06$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Wilcoxon-Test, $T(n = 49) = 461.50$, $z = -.86$, $p = .388$, $r = .12$). Auch war die Entwicklung des Medians des Glukosewertes in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $U(n_{Verum} = 36, n_{Sham} = 49) = 774.00$, $z = -.96$, $p = .337$, $r = .10$).

3.3 Charakterisierung der Studienpopulation anhand der Verteilung in die jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR

Nachfolgend wird die Charakterisierung der Studienpopulation anhand der Verteilung in die jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe und bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vorgenommen.

3.3.1 Charakterisierung anhand der Verteilung in die Risikokategorien des BMI und Hüftumfangs

Bei 84 Studienteilnehmern wurde der BMI (kg/m^2) zum Messzeitpunkt T0 erhoben. Hiervon waren 17 Studienteilnehmer weiblich und 67 männlich. Anhand des BMI wurde die Gewichtsverteilung nach WHO (2000) in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vorgenommen (s. Abb. 2). Untergewichtig ($< 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$) war kein Studienteilnehmer. Normalgewichtig ($18.5 - 24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$) waren sieben weibliche und 17 männliche sowie übergewichtig ($25.0 - 29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$) sechs weibliche und 23 männliche Studienteilnehmer. Unter Adipositas Grad I ($30.0 - 34.9 \text{ kg}/\text{m}^2$), litten von den Studienteilnehmern zwei Frauen und 21 Männer, unter Adipositas Grad II ($35.0 - 39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$) jeweils zwei Frauen und Männer und unter Adipositas Grad III ($\geq 40.0 \text{ kg}/\text{m}^2$) keine Frau und vier Männer.

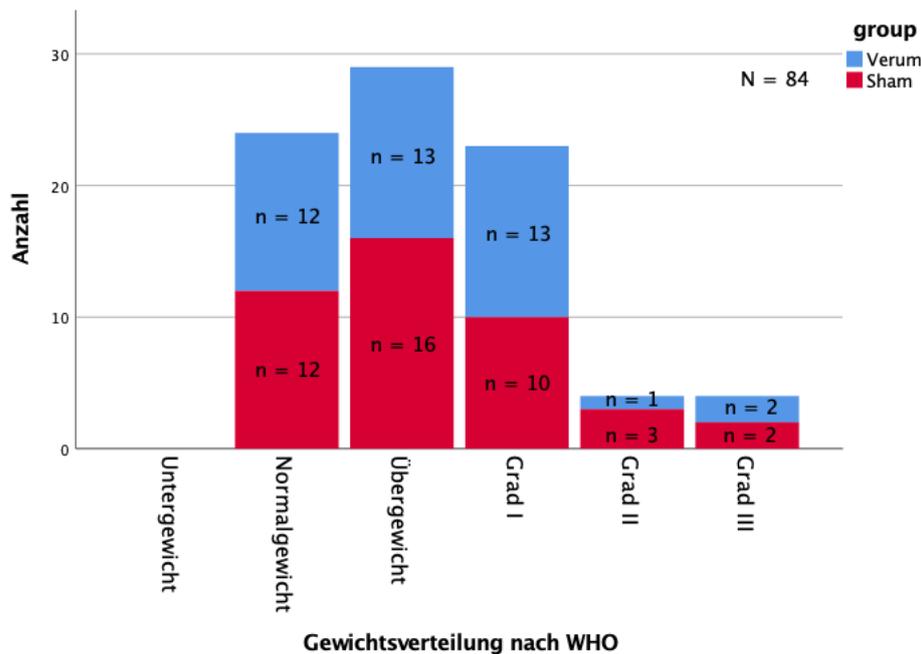


Abb. 2: Verteilung in die Risikokategorien des BMI. Es wird rein deskriptiv die Verteilung der Studienteilnehmer in die Risikokategorien des BMI (nach WHO, 2000) in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe zum Messzeitpunkt T0 dargestellt. BMI *Body Mass Index*, Untergewicht $< 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$, Normalgewicht $18.5 - 24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$, Übergewicht $25.0 - 29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$, Adipositas Grad I $30.0 - 34.9 \text{ kg}/\text{m}^2$, Adipositas Grad II $35.0 - 39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$, Adipositas Grad III $\geq 40.0 \text{ kg}/\text{m}^2$, N Größe der Stichprobe, n Größe der *Subsamples*.

Bei 85 Studienteilnehmern, hiervon 18 weiblich und 67 männlich, wurde der Hüftumfang zum Messzeitpunkt T0 gemessen. Anhand der Definition nach IDF (Alberti et al., 2006) wurde die Einteilung der weiblichen Studienteilnehmer in die Hüftumfang-Risikokategorien

„unauffällig“ (< 80.0 cm) und „erhöht“ (≥ 80.0 cm) vorgenommen (s. Abb. 3). Ebenfalls nach Definition der IDF (Alberti et al., 2006) wurde die Einteilung der männlichen Studienteilnehmer in die Hüftumfang-Risikokategorien „unauffällig“ (< 94.0 cm) und „erhöht“ (≥ 94.0 cm) vorgenommen (s. Abb. 3).

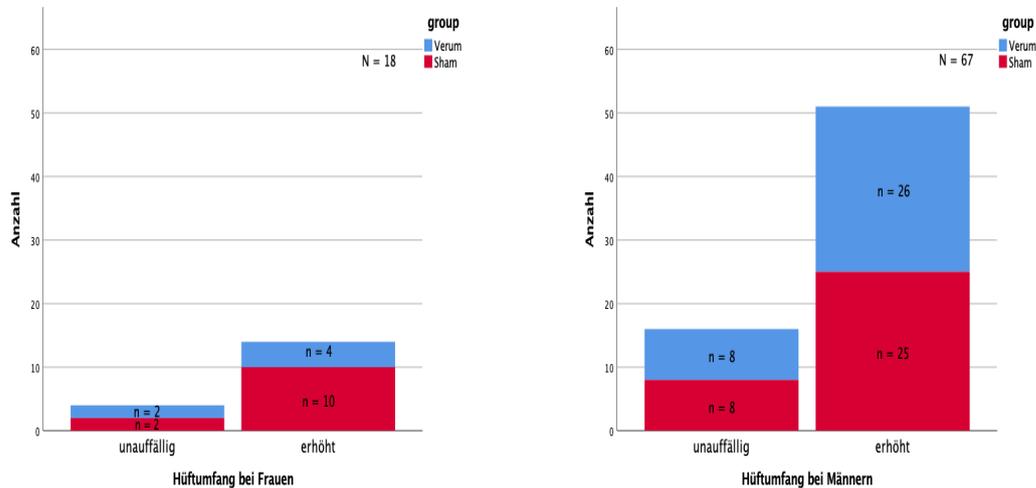


Abb. 3: Verteilung in die Risikokategorien des Hüftumfangs. Es wird rein deskriptiv die Verteilung der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer in die Risikokategorien des Hüftumfangs, definiert nach IDF (Alberti et al., 2006), in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe zum Messzeitpunkt T0 dargestellt. Hüftumfang (cm) Frauen: unauffällig < 80.0 cm, erhöht ≥ 80.0 cm; Hüftumfang (cm) Männer: unauffällig < 94.0 cm, erhöht ≥ 94.0 cm, N Größe der Stichprobe, n Größe der *Subsamples*.

3.3.2 Charakterisierung anhand der Verteilung in die Risikokategorien der Laborparameter

Bei 108 Studienteilnehmern wurde beim *Screening* der Triglyceridwert (mg/dl) bestimmt. Hiervon waren 28 Studienteilnehmer weiblich und 80 männlich. Nach Definition des IDF (Alberti et al., 2006) wurde die Einteilung der Studienteilnehmer in die Triglycerid-Risikokategorien „unauffällig“ (< 150.0 mg/dl) und „erhöht“ (≥ 150.0 mg/dl) und nach Definition der EAS und EFLM (Nordestgaard et al., 2016) in die Nicht-Nüchtern-Triglyceridwert-Risikokategorien „unauffällig“ (< 175.0 mg/dl) und „erhöht“ (≥ 175.0 mg/dl) vorgenommen (s. Abb. 4). Nach IDF-Definition (Alberti et al., 2006) wurden 19 weibliche und 33 männliche Studienteilnehmer der Triglycerid-Risikokategorie „unauffällig“ und neun weibliche und 47 männliche Studienteilnehmer der Triglycerid-Risikokategorie „erhöht“ zugeordnet. Nach Definition der EAS und EFLM (Nordestgaard et al., 2016) gehörten neun weibliche und 40 männliche Studienteilnehmer der Risikokategorie des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes „unauffällig“ und 19 weibliche

sowie 40 männliche Studienteilnehmer der Nicht-Nüchtern-Triglycerid-Risikokategorie „erhöht“ an.

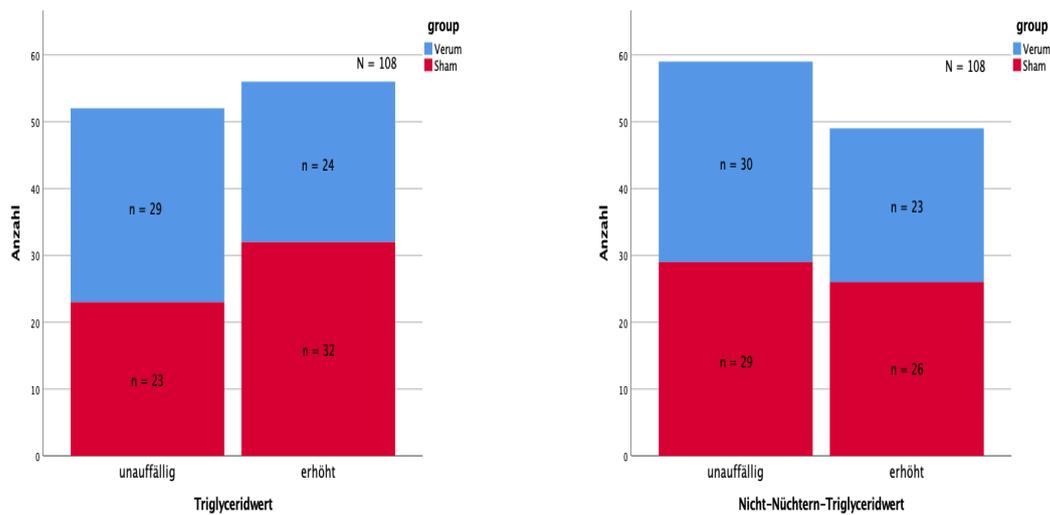


Abb. 4: Verteilung in die Risikokategorien des Triglyceridwertes und des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes. Es wird rein deskriptiv die Verteilung in die Risikokategorien des Triglyceridwertes, definiert nach IDF (Alberti et al., 2006) und des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes, definiert nach EAS und EFLM (Nordestgaard et al., 2016), in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe beim *Screening* dargestellt. Risikokategorien des Triglyceridwertes (mg/dl): Unauffällig < 150.0 mg/dl, erhöht \geq 150.0 mg/dl. Risikokategorien des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes (mg/dl): Unauffällig < 175.0 mg/dl, erhöht \geq 175.0 mg/dl. *N* Größe der Stichprobe, *n* Größe der *Subsamples*.

Bei 110 Studienteilnehmern wurde beim *Screening* der Gesamtcholesterinwert (mg/dl) gemessen. Hiervon waren 28 Studienteilnehmer weiblich und 82 männlich. Gerichtet an der Definition der EAS und EFLM (Nordestgaard et al., 2016), bei der ein Cholesterinwert ab mindestens 190.0 mg/dl als abnormal gilt und dem Expertengremium des *National Cholesterol Education Programs* (2002), nach dem ein Gesamtcholesterinwert von mindestens 240.0 mg/dl als stark erhöht gewertet wird, wurde die Einteilung in die Cholesterin-Risikokategorien „unauffällig“ (< 190.0 mg/dl), „erhöht“ (190.0 – 239.9 mg/dl) und „stark erhöht“ (\geq 240.0 mg/dl) vorgenommen (s. Abb. 5). Es wurden sieben weibliche und 33 männliche Studienteilnehmer der Cholesterin-Risikokategorie „unauffällig“, 12 weibliche und 29 männliche Studienteilnehmer der Cholesterin-Risikokategorie „erhöht“ sowie neun weibliche und 20 männliche Studienteilnehmer der Cholesterin-Risikokategorie „stark erhöht“ zugeordnet.

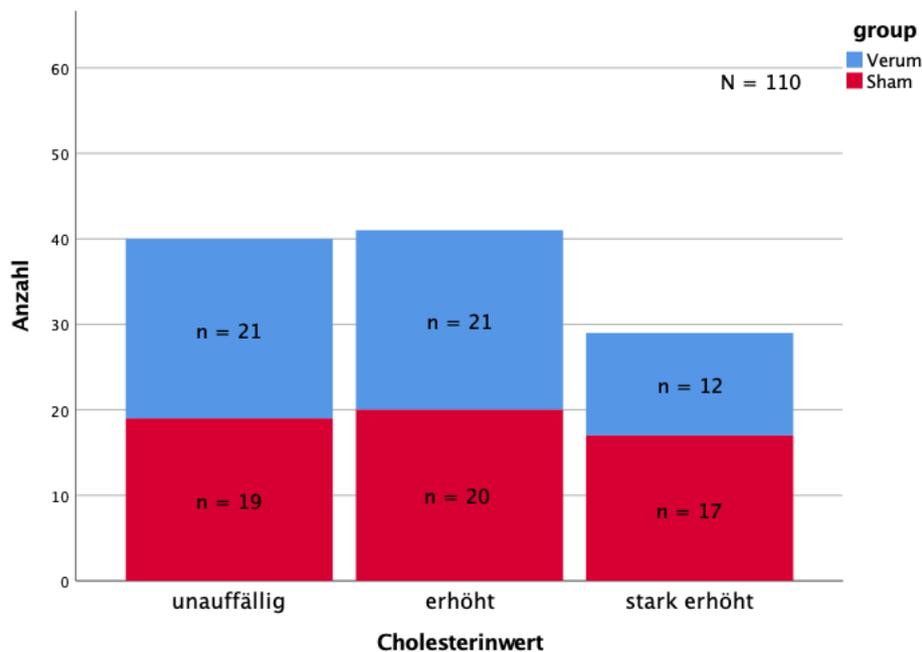


Abb. 5: Verteilung in die Risikokategorien des Cholesterinwertes. Es wird rein deskriptiv die Verteilung in die Risikokategorien des Cholesterinwertes, definiert nach EAS und EFLM (Nordestgaard et al., 2016) sowie dem Expertengremium des *National Cholesterol Education Programs* (2002), in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe beim *Screening* dargestellt. Cholesterinwert (mg/dl), unauffällig < 190.0 mg/dl, erhöht 190.0 – 239.9 mg/dl, stark erhöht ≥ 240.0 mg/dl, *N* Größe der Stichprobe, *n* Größe der *Subsamples*.

Bei 106 Studienteilnehmern wurde beim *Screening* der TSH-Wert gemessen. Hiervon waren 24 Studienteilnehmer weiblich und 82 männlich. Gerichtet am Referenzbereich der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zur Schilddrüsendiagnostik (Dietlein et al., 2003) erfolgte die Einteilung der Studienteilnehmer in die TSH-Risikokategorien „erniedrigt“ (< 0.4 $\mu\text{U/ml}$), „unauffällig“ (0.4 – 4.0 $\mu\text{U/ml}$) und „erhöht“ (≥ 4.1 $\mu\text{U/ml}$) (s. Abb. 6). Es wurden jeweils ein weiblicher und männlicher Studienteilnehmer der TSH-Risikokategorie „erniedrigt“, 19 weibliche und 80 männliche Studienteilnehmer der TSH-Risikokategorie „unauffällig“ und vier weibliche sowie ein männlicher Studienteilnehmer der TSH-Risikokategorie „erhöht“ zugeordnet.

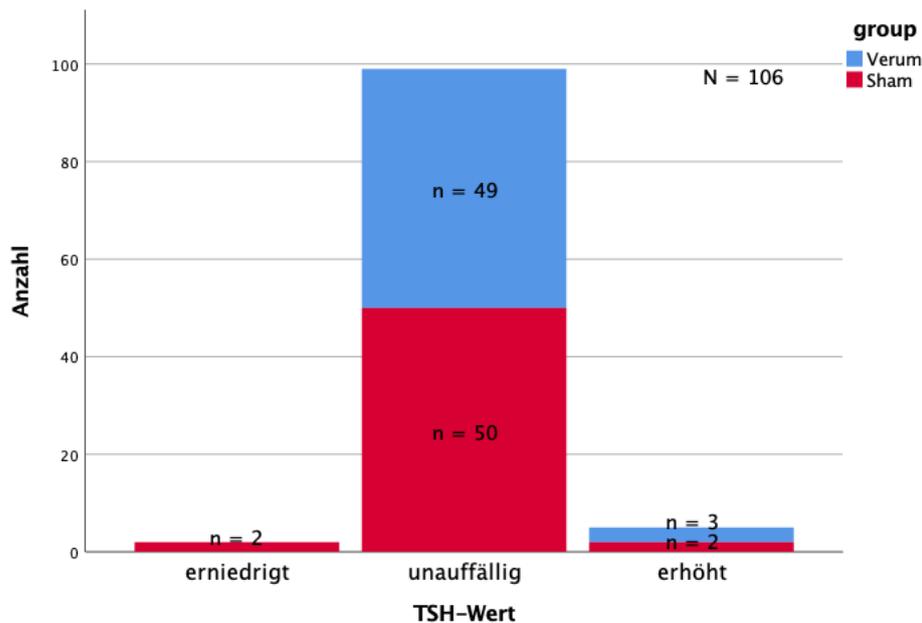


Abb. 6: Verteilung in die Risikokategorien des TSH-Wertes. Es wird rein deskriptiv die Verteilung in die Risikokategorien des TSH-Wertes, gerichtet an der Definition der DGN (Dietlein et al., 2003), in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe beim *Screening* dargestellt. TSH Thyreoidea stimulierendes Hormon ($\mu\text{U/ml}$), erniedrigt $< 0.4 \mu\text{U/ml}$, unauffällig $0.4 - 4.0 \mu\text{U/ml}$, erhöht $\geq 4.1 \mu\text{U/ml}$, *N* Größe der Stichprobe, *n* Größe der *Subsamples*.

Bei 98 Studienteilnehmern wurde beim *Screening* der HbA1c-Wert (%) gemessen. Hiervon waren 25 Studienteilnehmer weiblich und 73 männlich. Anhand des HbA1c-Wertes wurde nach der Praxisleitlinie der DDG (Schleicher et al., 2022) die Einteilung in die HbA1c-Risikokategorien „kein erhöhtes Risiko“ ($< 5.7\%$), „Prädiabetes“ ($5.7 - 6.4\%$) und „Diabetes“ ($\geq 6.5\%$) vorgenommen (s. Abb. 7). Es wurden anhand ihrer jeweiligen Werte 17 weibliche und 43 männliche Studienteilnehmer der HbA1c-Risikokategorie „kein erhöhtes Risiko“, sechs weibliche und 28 männliche Studienteilnehmer der HbA1c-Risikokategorie „Prädiabetes“ und jeweils zwei weibliche und männliche Studienteilnehmer der HbA1c-Risikokategorie „Diabetes“ zugeordnet.

Bei 109 Studienteilnehmern wurde beim *Screening* der Glukosewert gemessen. Hiervon waren 27 Studienteilnehmer weiblich und 82 männlich. Anhand des Glukosewertes wurde nach der Praxisleitlinie der DDG (Schleicher et al., 2022) die Einteilung in die Glukose-Risikokategorien „kein erhöhtes Risiko“ ($< 100.0 \text{ mg/dl}$), „Prädiabetes“ ($100.0 - 125.9 \text{ mg/dl}$) und „Diabetes“ ($\geq 126.0 \text{ mg/dl}$) vorgenommen (s. Abb. 7). Es wurden 22 weibliche und 53 männliche Studienteilnehmer der Glukose-Risikokategorie „kein erhöhtes Risiko“,

vier weibliche und 19 männliche Studienteilnehmer der Glukose-Risikokategorie „Prädiabetes“ und eine weibliche und 10 männliche Studienteilnehmer der Glukose-Risikokategorie „Diabetes“ zugeordnet.

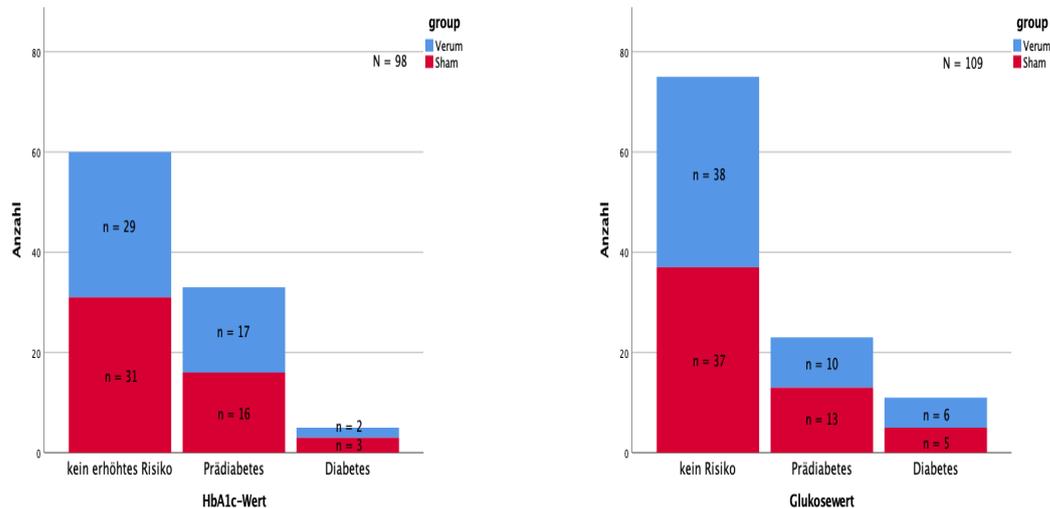


Abb. 7: Verteilung in die Risikokategorien des HbA1c- und Glukosewertes. Es wird rein deskriptiv die Verteilung in die Risikokategorien des HbA1c- und Glukosewertes, definiert nach DDG (Schleicher et al., 2022), in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe beim *Screening* dargestellt. Risikokategorien des HbA1c-Wertes (%): Kein erhöhtes Risiko < 5.7 %, Prädiabetes 5.7 – 6.4 %, Diabetes \geq 6.5 %. Risikokategorien des Glukosewertes (mg/dl): Kein erhöhtes Risiko < 100.0 mg/dl, Prädiabetes 100.0 – 125.9 mg, Diabetes \geq 126.0 mg/dl. *N* Größe der Stichprobe, *n* Größe der *Subsamples*.

3.4 Kardiovaskuläre Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien der Parameter des CVR

Im Folgenden wird die kardiovaskuläre Risikoveränderung, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR, der Gesamtstichprobe sowie der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe zwischen den Messzeitpunkten untersucht. Eine Risikoveränderung wird definiert als Sinken („gesunken“) in eine niedrigere Risikokategorie des jeweiligen Parameters des CVR oder aber als Steigen („gestiegen“) in eine höhere Risikokategorie des jeweiligen Parameters des CVR über die Zeit. Ein Verbleib in der gleichen Risikokategorie des jeweiligen Parameters des CVR über die Zeit wird als Risiko „gleich“ bezeichnet.

3.4.1 Kardiovaskuläre Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien des BMI und Hüftumfangs

Die jeweiligen Risikokategorien des BMI und Hüftumfangs sind Kapitel 3.3.1 zu entnehmen. Die prozentuale Risikoveränderung des BMI, gemessen an dessen Risikokategorien, von T0 zu T21, T21 zu FU105 und T0 zu FU105 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe ist Abb. 8 zu entnehmen. Die Risikoveränderung des BMI sowie des Hüftumfangs, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern von T0 zu T21, T21 zu FU105 und T0 zu FU105 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe ist Tabelle 11 zu entnehmen.

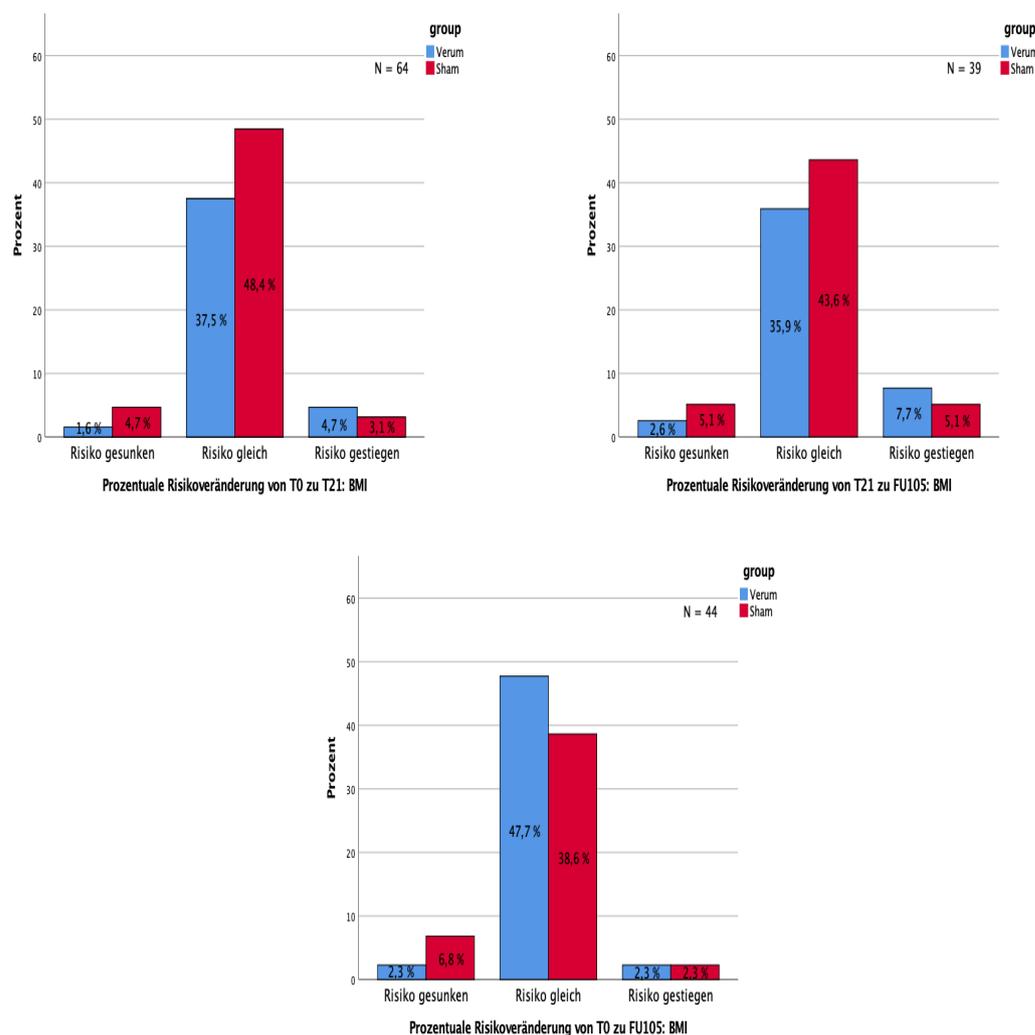


Abb. 8: Prozentuale Risikoveränderung des BMI. Dargestellt wird die prozentuale Risikoveränderung des BMI, gemessen an dessen Risikokategorien, von T0 zu T21, T21 zu FU105 und T0 zu FU105 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Risikokategorien: Untergewicht < 18.5 kg/m², Normalgewicht 18.5 - 24.9 kg/m², Übergewicht 25.0 – 29.9 kg/m², Adipositas Grad I 30.0 – 34.9 kg/m², Adipositas Grad II 35.0 -39.9 kg/m², Adipositas Grad III ≥ 40.0 kg/m². BMI *Body Mass Index* (kg/m²), T0 Tag 0, T21 Tag 21, FU105 *Follow-up* Tag 105, *N* Größe der Stichprobe.

	<i>BMI (kg/m²)</i>			<i>Hüftumfang (cm)</i>		
	<i>Risikoveränderung von T0 zu T21</i>					
	<i>Frauen</i>			<i>Männer</i>		
<i>Risiko</i>	-	=	+	-	=	+
<i>Verum</i>	0	4	0	1	20	3
<i>Sham</i>	0	8	0	3	23	2
	<i>Risikoveränderung von T21 zu FU105</i>					
<i>Risiko</i>	-	=	+	-	=	+
<i>Verum</i>	0	2	0	1	12	3
<i>Sham</i>	0	2	0	2	15	2
	<i>Risikoveränderung von T0 zu FU105</i>					
<i>Risiko</i>	-	=	+	-	=	+
<i>Verum</i>	0	4	0	1	17	1
<i>Sham</i>	0	2	0	3	15	1

Tabelle 11: Risikoveränderung des BMI und Hüftumfangs bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern. Dargestellt wird die Risikoveränderung des BMI und Hüftumfangs, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern von T0 zu T21, T21 zu FU105 und T0 zu FU105 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Risikokategorien BMI: Untergewicht < 18.5 kg/m², Normalgewicht 18.5 - 24.9 kg/m², Übergewicht 25.0 – 29.9 kg/m², Adipositas Grad I 30.0 – 34.9 kg/m², Adipositas Grad II 35.0 - 39.9 kg/m², Adipositas Grad III ≥ 40.0 kg/m². Risikokategorien Hüftumfang Frauen: < 80.0 cm o. ≥ 80.0 cm; Männer: < 94.0 cm o. ≥ 94.0 cm. BMI *Body Mass Index* (kg/m²), Hüftumfang (cm), T0 Tag 0, T21 Tag 21, FU105 *Follow-up* Tag 105, - Risiko gesunken, = Risiko gleich, + Risiko gestiegen.

Von T0 zu T21 (Exakter Test nach Fisher, $p = .656$, $V = .13$), T21 zu FU105 (Exakter Test nach Fisher, $p = .855$, $V = .12$) und T0 zu FU105 (Exakter Test nach Fisher, $p = .659$, $V = .17$) ergab sich keine signifikante Risikoveränderung des BMI, gemessen an dessen Risikokategorien, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe (s. Abb. 8). Bei weiblichen Studienteilnehmern fand keine Risikoveränderung des BMI statt (s. Tabelle 11). Die Risikoveränderung des BMI bei männlichen Studienteilnehmern, gemessen an dessen Risikokategorien, war nicht signifikant von T0 zu T21 (Exakter Test nach Fisher, $p = .653$, $V = .15$), T21 zu FU105 (Exakter Test nach Fisher, $p = .852$, $V = .13$) und T0 zu FU105 (Exakter Test nach Fisher, $p = .796$, $V = .17$) in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe (s. Tabelle 11).

Beim Hüftumfang gab es bei weiblichen Studienteilnehmern keine signifikante Risikoveränderung, gemessen an dessen Risikokategorien, von T21 zu FU105 (Exakter Test nach Fisher, $p = 1.00$, $V = .35$) und T0 zu FU105 (Exakter Test nach Fisher, $p = 1.00$, $V = .35$) in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe (s. Tabelle 11). Von T0 zu T21 fand bei den weiblichen Studienteilnehmern in beiden Behandlungsgruppen keine Risikoveränderung statt (s. Tabelle 11). Bei männlichen Studienteilnehmern zeigte sich ebenfalls keine signifikante Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien des Hüftumfangs, von T0 zu T21 (Exakter Test nach Fisher, $p = .166$, $V = 0.26$), T21 zu FU105 (Exakter Test nach Fisher, $p = .393$, $V = .21$) und T0 zu FU105 (Exakter Test nach Fisher, $p = .488$, $V = .27$) in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe (s. Tabelle 11).

3.4.2 Kardiovaskuläre Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien der Laborparameter

Die jeweiligen Risikokategorien der Laborparameter sind Kapitel 3.3.2 zu entnehmen. Die prozentuale Risikoveränderung der Triglycerid- und Cholesterinwerte vom *Screening* zu T21, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, ist Abb. 9 und die Risikoveränderung beider Laborparameter, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe ist Tabelle 12 zu entnehmen.

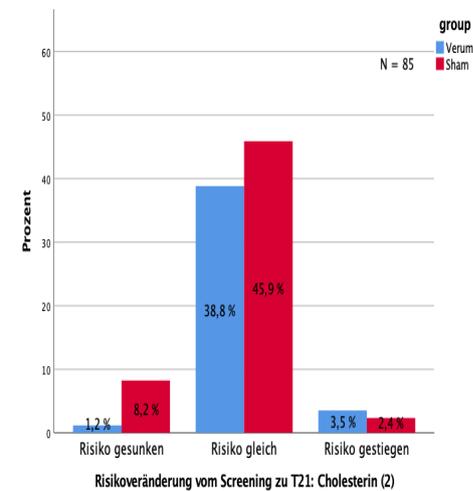
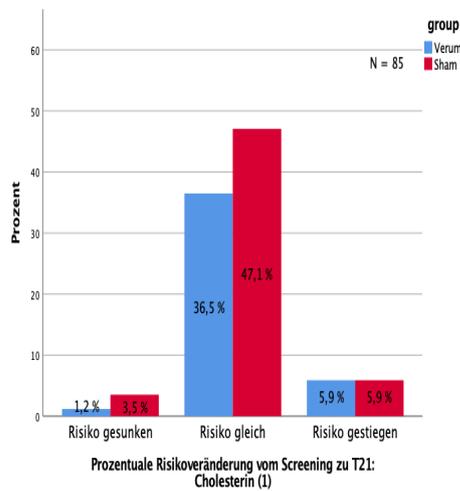
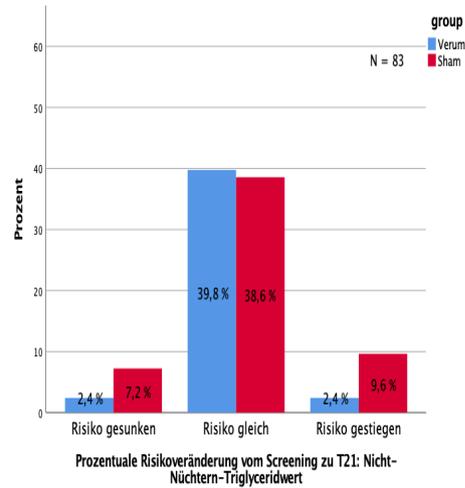
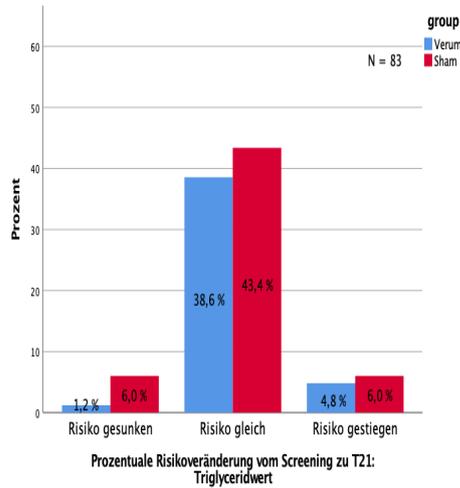


Abb. 9: Prozentuale Risikoveränderung des Triglycerid- und Cholesterinwertes. Dargestellt wird die prozentuale Risikoveränderung des Triglyceridwertes (Risikokategorien: < oder \geq 150.0 mg/dl) und des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes (< oder \geq 175.0 mg/dl) sowie des Cholesterinwertes (Risikokategorien: < oder \geq 190.0 mg/dl [1] und < oder \geq 240.0 mg/dl [2]), gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Triglyceridwert (mg/dl), Cholesterinwert (mg/dl), T21 Tag 21, *N* Größe der Stichprobe.

	Triglyceridwert (mg/dl)			Cholesterin (mg/dl) (1)		
	Risikoveränderung vom Screening zu T21					
	Frauen			Männer		
Risiko	-	=	+	-	=	+
Verum	0	6	2	1	26	2
Sham	1	11	0	4	25	5

	Nicht-Nüchtern-Triglyceridwert (mg/dl)			Cholesterin (mg/dl) (2)		
	Risikoveränderung vom Screening zu T21					
	-	=	+	-	=	+
Verum	0	7	1	2	26	1
Sham	2	10	0	4	22	8

Tabelle 12: Risikoveränderung des Cholesterin- und Triglyceridwertes bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern. Dargestellt wird die Risikoveränderung des Triglyceridwertes (Risikokategorien: < oder ≥ 150.0 mg/dl), des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes (Risikokategorien: < oder ≥ 175.0 mg/dl) sowie des Cholesterinwertes (Risikokategorien: < oder ≥ 190.0 mg/dl [1] und < oder ≥ 240.0 mg/dl [2]), gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Triglyceridwert (mg/dl), Cholesterinwert (mg/dl), T21 Tag 21, - Risiko gesunken, = Risiko gleich, + Risiko gestiegen.

Vom *Screening* zu T21 ergab sich keine signifikante Risikoveränderung des Triglyceridwertes, gemessen an den Risikokategorien kleiner oder mindestens 150.0 mg/dl, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe (Exakter Test nach Fisher, $p = .478$, $V = .16$) (s. Abb. 9). Bei weiblichen (Exakter Test nach Fisher, $p = .147$, $V = .44$) und männlichen Studienteilnehmern (Exakter Test nach Fisher, $p = .320$, $V = .21$) fand keine signifikante Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien kleiner oder mindestens 150.0 mg/dl, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 statt (s. Tabelle 12). Auch ergab sich keine signifikante Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes (< oder ≥ 175.0 mg/dl), vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe (Exakter Test nach Fisher, $p = .103$, $V = .24$) (s. Abb. 9). Gemessen an den Risikokategorien des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes zeigte sich keine signifikante Risikoveränderung bei weiblichen Studienteilnehmern (Exakter Test nach Fisher, $p = .302$, $V = .38$) in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 (s. Tabelle 12). Bei männlichen

Studienteilnehmern ergab sich eine signifikante Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes, in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 (Exakter Test nach Fisher, $p = .039$, $V = .31$) (s. Tabelle 12). Mit einem Cramers V von .31 handelt es sich um einen moderaten statistischen Zusammenhang. Wie in Tabelle 12 ersichtlich, sank zwar in der *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 bei vier Studienteilnehmern das CVR, gemessen an den Risikokategorien des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes, währenddessen dies in der *Verum*-Behandlungsgruppe nur bei zwei Studienteilnehmern der Fall war, jedoch stieg das CVR, gemessen an den Risikokategorien des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes, bei acht Studienteilnehmern der *Sham*-Behandlungsgruppe, während dies nur bei einem Studienteilnehmer der *Verum*-Behandlungsgruppe der Fall war.

Vom *Screening* zu T21 ergab sich keine signifikante Risikoveränderung beim Cholesterinwert, gemessen an den Risikokategorien kleiner oder mindestens 190.0 mg/dl, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe (Exakter Test nach Fisher, $p = .735$, $V = .09$) (s. Abb. 9). Bei weiblichen Studienteilnehmern gab es, gemessen an der Risikokategorie des Cholesterinwertes kleiner oder mindestens 190.0 mg/dl, keine Risikoveränderung und bei männlichen Studienteilnehmern keine signifikante Risikoveränderung (Exakter Test nach Fisher, $p = .807$, $V = .11$) in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 (s. Tabelle 12). Gemessen an den Risikokategorien des Cholesterinwertes kleiner oder mindestens 240.0 mg/dl, ergab sich ebenfalls keine signifikante Risikoveränderung vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe in der Gesamtstichprobe (Exakter Test nach Fisher, $p = .161$, $V = .21$) (s. Abb. 9) sowie bei weiblichen (Exakter Test nach Fisher, $p = .140$, $V = .42$) und männlichen Studienteilnehmern (Exakter Test nach Fisher, $p = .567$, $V = .14$) (s. Tabelle 12).

Die prozentuale Risikoveränderung des TSH-Wertes, gemessen an dessen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe ist Abb. 10 und die Risikoveränderung des TSH-Wertes, gemessen an dessen Risikokategorien, bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe ist Tabelle 13 zu entnehmen.

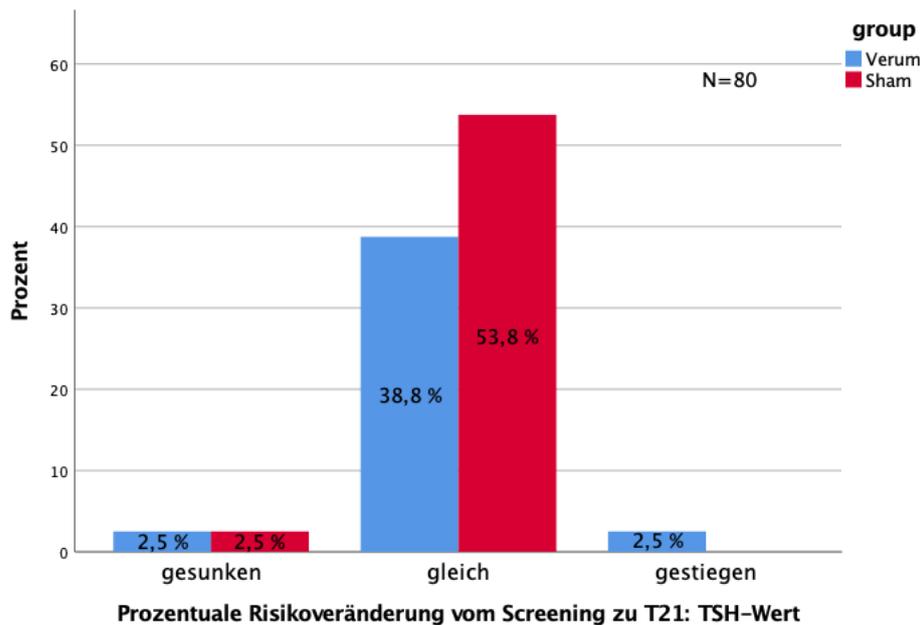


Abb. 10: Prozentuale Risikoveränderung des TSH-Wertes. Dargestellt wird die prozentuale Risikoveränderung des TSH-Wertes, gemessen an dessen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Risikokategorien: erniedrigt < 0.4 $\mu\text{U/ml}$, unauffällig 0.4 – 4.0 $\mu\text{U/ml}$, erhöht ≥ 4.1 $\mu\text{U/ml}$. TSH Thyreoidea stimulierendes Hormon ($\mu\text{U/ml}$), T21 Tag 21, *N* Größe der Stichprobe.

<i>TSH-Wert ($\mu\text{U/ml}$)</i>						
<i>Risikoveränderung vom Screening zu T21</i>						
<i>Risiko</i>	<i>Frauen</i>			<i>Männer</i>		
	-	=	+	-	=	+
<i>Verum</i>	1	6	1	1	25	1
<i>Sham</i>	1	9	0	1	34	0

Tabelle 13: Risikoveränderung des TSH-Wertes bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern. Dargestellt wird die Risikoveränderung des TSH-Wertes, gemessen an dessen Risikokategorien, bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Risikokategorien: erniedrigt < 0.4 $\mu\text{U/ml}$, unauffällig 0.4 – 4.0 $\mu\text{U/ml}$, erhöht ≥ 4.1 $\mu\text{U/ml}$. TSH Thyreoidea stimulierendes Hormon ($\mu\text{U/ml}$), T21 Tag 21, - Risiko gesunken, = Risiko gleich, + Risiko gestiegen.

Vom *Screening* zu T21 ergab sich keine signifikante Risikoveränderung beim TSH-Wert, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe (Exakter Test nach Fisher, $p = .352$, $V = .19$) (s. Abb. 10). Auch bei weiblichen (Exakter Test nach Fisher, $p = .706$, $V = .28$) und männlichen Studienteilnehmern (Exakter Test nach Fisher, $p = .717$, $V = .15$) ergab sich

keine signifikante Risikoveränderung beim TSH-Wert in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 (s. Tabelle 13).

Die prozentuale Risikoveränderung des HbA1c- und Glukosewertes, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 ist Abb. 11 und die Risikoveränderung beider Laborparameter, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe ist Tabelle 14 zu entnehmen.

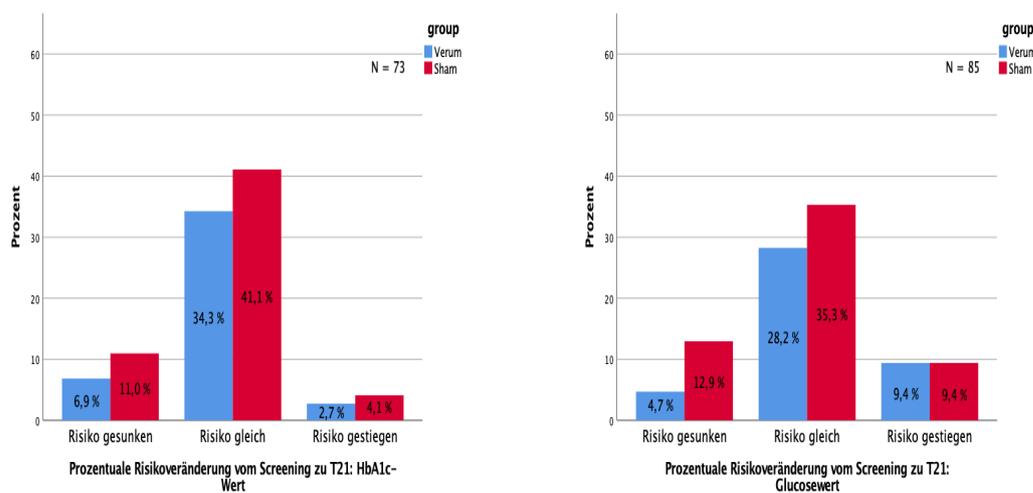


Abb. 11: Prozentuale Risikoveränderung des HbA1c- und Glukosewertes. Dargestellt wird die prozentuale Risikoveränderung des HbA1c - und Glukosewertes, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Risikokategorien HbA1c-Wert: kein Diabetes < 5.7 %, Prädiabetes 5.7 - 6.4 %, Diabetes \geq 6.5 %. Risikokategorien Glukosewert: kein Diabetes < 100.0 mg/dl, Prädiabetes 100.0 – 125.9 mg, Diabetes \geq 126.0 mg/dl. HbA1c Hämoglobin A1c (%), Glukosewert (mg/dl), T0 Tag 0, T21 Tag 21, N Größe der Stichprobe.

Risiko	HbA1c-Wert						Glukosewert					
	Risikoveränderung vom Screening zu T21											
	Frauen			Männer			Frauen			Männer		
	-	=	+	-	=	+	-	=	+	-	=	+
Verum	0	6	1	5	19	1	0	8	0	4	16	8
Sham	3	8	0	5	22	3	1	8	3	10	22	5

Tabelle 14: Risikoveränderung des HbA1c- und Glukosewertes bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern. Dargestellt wird die Risikoveränderung des HbA1c - und Glukosewertes, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Risikokategorien HbA1c-Wert: kein Diabetes < 5.7 %, Prädiabetes 5.7 – 6.4 %, Diabetes ≥ 6.5 %. Risikokategorien Glukosewert: Diabetes < 100.0 mg/dl, Prädiabetes 100.0 – 125.9 mg, Diabetes ≥ 126.0 mg/dl. HbA1c Hämoglobin A1c (%), Glukosewert (mg/dl), T0 Tag 0, T21 Tag 21, - Risiko gesunken, = Risiko gleich, + Risiko gestiegen.

Vom *Screening* zu T21 ergab sich keine signifikante Risikoveränderung des HbA1c-Wertes, gemessen an dessen Risikokategorien, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe (Exakter Test nach Fisher, $p = .916$, $V = .06$) (s. Abb. 11). Gleiches traf für den Glukosewert zu (Exakter Test nach Fisher, $p = .397$, $V = .15$) (s. Abb. 11). Bei weiblichen Studienteilnehmern fand weder beim HbA1c- (Exakter Test nach Fisher, $p = .232$, $V = .45$) noch beim Glukosewert (Exakter Test nach Fisher, $p = .242$, $V = .41$) eine signifikante Risikoveränderung, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- im Vergleich zu *Sham*-Behandlungsgruppe statt (s. Tabelle 14). Auch bei männlichen Studienteilnehmern lag weder beim HbA1c- (Exakter Test nach Fisher, $p = .801$, $V = .12$) noch beim Glukosewert (Exakter Test nach Fisher, $p = .258$, $V = .22$) vom *Screening* zu T21 eine signifikante Risikoveränderung, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vor (s. Tabelle 14).

3.5 Korrelation des PANSS-Negativsummenscores mit der kardiovaskulären Risikoveränderung der Parameter des CVR

Um zu prüfen, ob der PANSS-Negativsummenscore mit der kardiovaskulären Risikoveränderung, gemessen an den jeweiligen Risikokategorien der Parameter des CVR, in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe korrelierte und entsprechend einen Einflussfaktor darstellte, wurde eine Korrelation nach Spearman vorgenommen.

3.5.1 Korrelation des PANSS-Negativsummenscores mit der kardiovaskulären Risikoveränderung des BMI und Hüftumfangs

Der PANSS-Negativsummenscore bei T0 korrelierte nicht signifikant mit der Risikoveränderung des BMI, gemessen an dessen Risikokategorien, von T0 zu T21 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 28) = .05, p = .812$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 36) = .04, p = .816$), von T21 zu FU105 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 17) = -.24, p = .348$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 21) = -.16, p = .479$) sowie von T0 zu FU105 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 23) = -.16, p = .476$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 21) = -.25, p = .284$).

Da es keine Risikoveränderung des Hüftumfangs bei weiblichen Studienteilnehmern von T0 zu T21 sowohl in der *Verum*- als auch *Sham*-Behandlungsgruppe gab, konnte eine Korrelation nach Spearman mit dem PANSS-Negativsummenscore nicht durchgeführt werden. Gleiches galt für den Hüftumfang von weiblichen Studienteilnehmern in der *Sham*-Behandlungsgruppe von T21 zu FU105 und T0 zu FU105. In der *Verum*-Behandlungsgruppe korrelierte der PANSS-Negativsummenscore bei T0 nicht signifikant mit der Risikoveränderung des Hüftumfangs bei weiblichen Studienteilnehmern, gemessen an dessen Risikokategorien, von T21 zu FU105 (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 4) = -.54, p = .456$) und von T0 zu FU105 (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 4) = -.54, p = .456$).

Bei männlichen Studienteilnehmern korrelierte der PANSS-Negativsummenscore bei T0 nicht signifikant mit der Risikoveränderung des Hüftumfangs, gemessen an dessen Risikokategorien, von T0 zu T21 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 27) = .03, p = .892$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 32) = -.01, p = .970$), von T21 zu FU105 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 18) = -.44, p = .071$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 22) = .02, p = .939$) und von T0 zu FU105 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 19) = -.22, p = .374$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 21) = .15, p = .520$).

3.5.2 Korrelation des PANSS-Negativsummenscores mit der kardiovaskulären Risikoveränderung der Laborparameter

Der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* korrelierte nicht signifikant mit der Risikoveränderung des Triglyceridwertes, gemessen an dessen Risikokategorien kleiner oder mindestens 150.0 mg/dl, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- (Spearman's

Korrelation, $r_s(n = 37) = -.04, p = .796$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 46) = -.01, p = .926$). Auch korrelierte der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* nicht signifikant mit der Risikoveränderung des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes, gemessen an dessen Risikokategorien kleiner oder mindestens 175.0 mg/dl, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 37) = .10, p = .553$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 46) = .07, p = .670$).

Der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* korrelierte nicht signifikant mit der Risikoveränderung des Cholesterinwertes, gemessen an den Risikokategorien kleiner oder mindestens 190.0 mg/dl, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 37) = -.10, p = .578$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 48) = -.01, p = .953$). Ebenfalls korrelierte der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* nicht signifikant mit der Risikoveränderung des Cholesterinwertes, gemessen an den Risikokategorien kleiner oder mindestens 240.0 mg/dl, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 37) = -.19, p = .249$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 48) = .07, p = .621$).

Auch korrelierte der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* nicht signifikant mit der Risikoveränderung des TSH-Wertes, gemessen an dessen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 35) = .14, p = .412$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 45) = .13, p = .411$).

Der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* korrelierte signifikant negativ mit der Risikoveränderung des HbA1c-Wertes, gemessen an dessen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 32) = -.45, p = .010$). Dabei handelt es sich nach J. Cohen (1988; 1992) um einen mittleren bis starken Effekt. In der *Sham*-Behandlungsgruppe ergab sich hingegen keine signifikante Korrelation des PANSS-Negativsummenscores beim *Screening* mit der Risikoveränderung des HbA1c-Wertes, gemessen an dessen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 41) = .14, p = .385$).

Der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* korrelierte nicht signifikant mit der Risikoveränderung des Glukosewertes, gemessen an dessen Risikokategorien, vom

Screening zu T21 in der *Verum*- (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 36) = -.14$, $p = .425$) und *Sham*-Behandlungsgruppe (Spearman's Korrelation, $r_s(n = 49) = .03$, $p = .838$).

4 Diskussion

Nachfolgend werden das Studiendesign, die Stichprobe, die Ergebnisse der Auswertungen zu den jeweiligen Parametern des CVR diskutiert und Schlussfolgerungen gezogen.

4.1 Studiendesign und Stichprobe

Die von der Autorin analysierten Sicherheitsdaten sind klinisch wichtige *Outcome*-Parameter des Studienprotokolls (Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument) der groß-angelegten RESIS-Studie, die sich durch ihr multizentrisches, randomisiertes, *Sham*-kontrolliertes und parallel sowie doppelblindes Design durch eine hohe Qualität auszeichnet. Verglichen mit Studien, die einen positiven Effekt der rTMS auf einzelne Parameter des CVR nachweisen konnten (Alvarado-Reynoso & Ambriz-Tututi, 2019; Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018; W. Ren et al., 2017; X. Su et al., 2022), weist die RESIS-Studie mit 21 rTMS-Behandlungen am DLPFC über drei Wochen (Cordes et al., 2009; Wobrock et al., 2015) eine hohe Behandlungsintensität auf, die einige der Vergleichsstudien übertrifft (Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung et al., 2019; Kim et al., 2018; W. Ren et al., 2017). Eine detaillierte Diskussion der Stimulationsparameter folgt in Kapitel 4.2.1 und 4.2.2. Wie jedoch bereits in Veröffentlichungen zur RESIS-Studie festgestellt wurde, wäre möglicherweise eine Lokalisation des DLPFC mittels Neuronavigation (z.B. mittels fMRT) genauer gewesen, als mittels eines internationalen EEG 10-20 Systems (Fitzgerald et al., 2009; Hasan et al., 2016; Rusjan et al., 2010; Wobrock et al., 2015).

Durch die *Sham*-Behandlung mittels 45-Grad-Abwinkelung der magnetischen Spule vom Schädel (Cordes et al., 2009; Falkai & Wobrock, 2006, unveröffentlichtes Dokument), kam es zu den gleichen Hautsensationen wie bei einer *Verum*-rTMS, jedoch mit erniedrigter biologischer Aktivität (Lisanby et al., 2001), sodass es den Studienteilnehmern erschwert war, diese von einer *Verum*-rTMS zu unterscheiden. Zugleich merkten jedoch schon Wobrock et al. (2015) kritisch an, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es durch die Auswahl dieser *Sham*-Behandlung zu biologischen Effekten, auch auf die hier untersuchten Parameter des CVR, gekommen sein könnte (Lisanby et al., 2001; Loo et al., 2000). Fraglich ist daher, ob die Auswahl einer *Sham*-Spule, die lediglich die Geräusche einer *Verum*-Spule

nachahmt, eine bessere Wahl gewesen wäre (Hasan et al., 2016; Wobrock et al., 2015). Zugleich wandten bereits Wobrock et al. (2015) hierhingehend ein, dass Berlim et al. (2013) in ihrer *Review* und Metaanalyse feststellen konnten, dass Probanden keine Unterschiede zwischen der Behandlung mittels einer abgewinkelten Spule und einer *Sham*-Spule bemerkten.

Das ausgedehnte *Follow-up* von 105 Tagen sorgte dafür, dass mögliche längerfristige Effekte der rTMS auf den BMI und Hüftumfang untersucht werden konnten. Es ist hervorzuheben, dass durch die Erhebung des BMI und Hüftumfangs, der Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewerte ein breites Spektrum an Sicherheitsparametern zur Erhebung des CVR und zur Untersuchung der Effekte der rTMS auf die Parameter des CVR zur Verfügung standen. Kritisch anzumerken ist, dass die Laborparameter nur beim *Screening* und T21 erhoben wurden. Hierdurch ist nicht auszuschließen, dass es bereits zu einer Veränderung der Laborparameter vom *Screening* bis zum eigentlichen Behandlungsbeginn bei T0 und somit zu einer Verfälschung der Ergebnisse gekommen sein könnte. Außerdem ist durch das Fehlen der Erhebung des *Follow-ups* bei den Laborparametern keine Abschätzung von längerfristigen Effekten der rTMS auf diese möglich. Da die Parameter des CVR nach den jeweiligen Standards der drei Studiocenter bestimmt wurden, wurde nicht festgelegt, ob die Laborabnahme nüchtern oder nicht nüchtern stattfand. Diese fehlende Vereinheitlichung kann zu einer Verzerrung der Laborergebnisse geführt haben.

Wie bereits Cordes et al. (2009) sowie Xi (2022) kritisch anmerkten, gab es nur über eine kurze Zeit eine stabile Medikation und Wechsel der antipsychotischen Dosis konnten vorgenommen werden. Insgesamt ergaben sich jedoch keine signifikanten Änderungen der antipsychotischen Dosis in Chlorpromazinäquivalent innerhalb der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Medikamentendosis während des Behandlungszeitraums weitestgehend stabil gehalten wurde. Im *Follow-up*-Zeitraum wurde die antipsychotische Dosis in Chlorpromazinäquivalent jedoch nicht erhoben, sodass in diesem Zeitraum Unklarheiten über die Stabilität der Dosis herrschen. Zwar wird in der vorliegenden Arbeit kein Fokus auf die Medikation im Zusammenhang mit möglichen Effekten einer rTMS-Behandlung auf die Parameter des CVR bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik gelegt, jedoch soll nicht unerwähnt bleiben, dass dies Einfluss auf die Studienergebnisse gehabt haben könnte. Denn gerade die metabolischen Nebenwirkungen, insbesondere der AAP, scheinen ein wichtiger Faktor in der Entstehung des erhöhten

Vorkommens von kardiovaskulären Erkrankungen bei an Schizophrenie Erkrankten zu sein (Bak et al., 2014; Chadda et al., 2013; P. M. Haddad & Sharma, 2007).

Mit 62 Studienteilnehmern in der *Verum*- und 64 Studienteilnehmern in der *Sham*-Behandlungsgruppe, die mindestens 10 rTMS-*Verum*- bzw. *Sham*-Behandlungen erhielten, konnten die Daten einer großen Studienpopulation ausgewertet werden. Im Vergleich zu den nachfolgend genannten Vergleichsstudien, nahmen an der hier analysierten RESIS-Studie mehr Studienteilnehmer teil (Alvarado-Reynoso und Ambriz-Tutui, 2019: $N = 37$; Encarnacion et al., 2020: $N = 31$; Kim, Chung et al., 2019: $N = 43$; Kim et al., 2018: $N = 57$; X. Su et al., 2022: $N = 47$, von denen nur 43 die Studie beendeten). Kritisch anzumerken ist die *Dropout*-Rate: so beendeten nach 12 Wochen 37 Studienteilnehmer der *Verum*- und 31 Studienteilnehmer der *Sham*-Behandlungsgruppe die Studie. Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren u.a. Unzuverlässigkeit (s. Kapitel 2.2.1). Dies ist bei Studienteilnehmern mit Schizophrenie und prädominanter Negativsymptomatik nachvollziehbar, da ein verminderter Antrieb und sozialer Rückzug Teil der Symptomatik sind (Andreasen, 1982). Hinsichtlich der Studienpopulation ist zudem hervorzuheben, dass zwischen der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vor Behandlungsbeginn (T0 bzw. *Screening*) eine gute Ausgewogenheit in der Verteilung des Alters, der Erkrankungsdauer, der Ausprägung der Negativsymptomatik (gemessen mittels PANSS-Negativsummenscore), der Krankheitslast und dem Funktionsniveau (gemessen mittels CGI und GAF) bestand. Hinsichtlich des PANSS-Gesamtscores ist kritisch anzumerken, dass der Median dieses bei T0 in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe signifikant höher war. Somit könnten die Studienteilnehmer in der *Verum*-Behandlungsgruppe etwas stärker ausgeprägte Symptome einer Schizophrenie gehabt haben, als die der *Sham*-Behandlungsgruppe. Dies könnte zu verminderten Effekten der rTMS auf die Studienteilnehmer in der *Verum*-Behandlungsgruppe geführt haben, da vermutet wird, dass die gestörte Plastizität bei an Schizophrenie Erkrankten die Effektivität von nicht-invasiven Gehirnstimulationsverfahren herabsetzen könnte (Hasan et al., 2013; Wobrock et al., 2015).

Die Ausgangswerte der Mediane der Parameter des CVR bei T0 bzw. beim *Screening* (außer die des Triglyceridwertes) lagen in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe sehr nahe beieinander. Hierdurch ist die RESIS-Studie gut geeignet mögliche Effekte einer *Verum*-rTMS-Behandlung im Vergleich zu einer *Sham*-rTMS-Behandlung auf die Parameter des CVR bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik zu untersuchen. Zwar war der Unterschied der Mediane des Triglyceridwertes zwischen der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe nicht signifikant, jedoch bestanden jeweils große

Spannweiten und der Median in der *Sham*-Behandlungsgruppe war deutlich höher als der in der *Verum*-Behandlungsgruppe.

Insgesamt ist von einem höheren körperlichen Funktionsniveau der Stichprobe bei Ausschluss von Alkohol- und Drogenmissbrauch sowie relevanter instabiler somatischer Komorbiditäten auszugehen. Auch die Mediane des GAF bei T0 in beiden Behandlungsgruppen deuten auf eine mäßig ausgeprägte Störung des Funktionsniveaus hin (Saß et al., 2003, S. 47 - 49). Mit einem Median im PANSS-Negativsummenscore von 25.00 ($R = 15.00$) in der *Verum*- und 24.00 ($R = 16.00$) in der *Sham*-Behandlungsgruppe wies die Stichprobe jedoch einen Wert über dem durchschnittlichen Median von 20.00 ($R = 7.00 - 38.00$) bei einer schizophrenen Normpopulation auf (Kay et al., 1987) und bildet somit die ausgeprägte Negativsymptomatik der Studienpopulation ab. Mit Medianen des CGI von jeweils 5.00 (jeweils $R = 3.00$) in beiden Behandlungsgruppen bei T0 ist zudem von einer deutlichen Krankheitslast in der Stichprobe auszugehen (Guy, 1976).

Zum Geschlechterverhältnis ist festzuhalten, dass die Verteilung der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer auf die *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe ausgewogen gewesen ist. Innerhalb der Behandlungsgruppen ist jedoch das Verhältnis zwischen den Geschlechtern mit 12 weiblichen zu 50 männlichen Studienteilnehmern in der *Verum*-Behandlungsgruppe sowie 18 weiblichen zu 46 männlichen Studienteilnehmern in der *Sham*-Behandlungsgruppe, zugunsten der männlichen Studienteilnehmer gelagert. Um Geschlechterunterschiede hinsichtlich möglicher Effekte der rTMS auf die Parameter des CVR bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik noch genauer zu untersuchen, wäre ein ausgewogeneres Geschlechterverhältnis innerhalb der Behandlungsgruppen günstiger gewesen. Eine Metaanalyse von Vancampfort et al. (2013) weist darauf hin, dass es keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen des metabolischen Syndroms bei an Schizophrenie erkrankten Frauen und Männern zu geben scheint, sodass das unausgewogene Geschlechterverhältnis keinen Einfluss auf das Vorkommen erhöhter Parameter des CVR gehabt haben sollte. Wichtig in diesem Zusammenhang zudem zu erwähnen ist, dass es bei prämenopausalen Frauen und bei Männern keine Unterschiede in der *Response* auf eine rTMS-Behandlung am DLPFC zu geben scheint, währenddessen postmenopausale Frauen eine verringerte *Response* aufzuweisen scheinen (Huang et al., 2008; T.-P. Su et al., 2005). Da der Median des Alters der weiblichen Studienteilnehmer bei Studieneinschluss bei 40.5 Jahren ($R = 32.00$ Jahre) und somit in einem prämenopausalen Bereich lag, sollte es weitestgehend keine Einschränkungen in der *Response* auf die rTMS am DLPFC bei weiblichen im Vergleich zu

männlichen Studienteilnehmern gegeben haben. Zum Vergleich: Bei Huang et al. (2008) (s.o.) waren die prämenopausalen Frauen im Mittel 37.70 Jahre alt ($SD = 7.30$ Jahre) und die postmenopausalen Frauen im Mittel 58.10 Jahre alt ($SD = 8.60$ Jahre). Der Mittelwert des Alters der Frauen bei Studieneinschluss in der vorliegenden Studie betrug 39.27 Jahre ($SD = 8.89$ Jahre).

Nachfolgend werden ebenfalls Mittelwerte der vorliegenden Analyse genutzt, um eine Vergleichbarkeit mit Mittelwerten anderer Studien herzustellen, in denen kein Median genannt wurde. Die Vergleichbarkeit ist hierbei eingeschränkt, da in der vorliegenden Analyse, aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung und, weil sie sicherer vor Verzerrungen sind, non-parametrische Testungen durchgeführt und entsprechend Mediane, *Ranges* und *Quartilen* als deskriptive Variablen abgebildet wurden.

Der Mittelwert des BMI in der *Verum*- ($M = 28.65 \text{ kg/m}^2$, $SD = 5.32 \text{ kg/m}^2$) und *Sham*-Behandlungsgruppe ($M = 28.76 \text{ kg/m}^2$, $SD = 7.24 \text{ kg/m}^2$) entsprach etwa dem Mittelwert des BMI einer schizophrenen Normpopulation ($M = 29.00 \text{ kg/m}^2$) (Coodin, 2001) und war oberhalb des durchschnittlichen BMI von 26.00 kg/m^2 der deutschen Allgemeinbevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2020). Zwar ist, wie weiter oben erläutert, die Vergleichbarkeit mit den Mittelwerten der vorliegenden Analyse eingeschränkt möglich, jedoch waren die Mediane und Mittelwerte beim BMI annähernd gleich. Somit ist insgesamt von einer guten Repräsentativität der Stichprobe hinsichtlich einer schizophrenen Normpopulation und einem insgesamt erhöhten CVR in der Stichprobe hinsichtlich des BMI auszugehen.

Die Mediane, aber auch die weiter unten genannten Mittelwerte des Hüftumfangs, lagen bei T0 in beiden Behandlungsgruppen über dem europäischen *Cut-Off*-Wert für einen erhöhten Hüftumfang (Alberti et al., 2006), sodass auch hier von einem erhöhten CVR hinsichtlich des Hüftumfangs in der Stichprobe ausgegangen werden kann (Alberti et al., 2006). Zudem waren die Mittelwerte des Hüftumfangs bei T0 sowohl in der *Verum*- ($M = 99.88 \text{ cm}$, $SD = 14.84 \text{ cm}$) als auch *Sham*-Behandlungsgruppe ($M = 99.22 \text{ cm}$, $SD = 16.36 \text{ cm}$) repräsentativ für eine schizophrene Normpopulation ($M = 99.80 \text{ cm}$, $SD = 15.80 \text{ cm}$) (McEvoy et al., 2005). Zwar ist auch hier aus oben genanntem Grund der Mittelwertvergleich nur eingeschränkt möglich, jedoch weichen auch beim Hüftumfang die Mediane bei T0 nur leicht von den entsprechenden Mittelwerten ab.

Hinsichtlich des Triglyceridwertes beim *Screening* ist der Mittelwertvergleich mit anderen Studien, aufgrund der starken Abweichung der Mittelwerte von den Medianen, nur sehr eingeschränkt möglich. Die Mittelwerte lagen beim *Screening* sowohl in der *Verum*- ($M = 184.77 \text{ mg/dl}$, $SD = 117.62 \text{ mg/dl}$) als auch *Sham*-Behandlungsgruppe ($M = 194.22 \text{ mg/dl}$,

$SD = 108.77$ mg/dl) im durchschnittlichen Triglyceridwertebereich ($M = 189.20$ mg/dl, $SD = 155.50$ mg/dl) bei an Schizophrenie Erkrankten der *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III-Studie (McEvoy et al., 2005). Dies deutet darauf hin, dass die vorliegende Stichprobe eine schizophrene Normpopulation hinsichtlich der Triglyceridwerte gut abzubilden scheint.

Die Stichprobe bildet auch mit den Medianen (und den weiter unten genannten Mittelwerten) des Cholesterinwertes beim *Screening*, die sowohl in der *Verum*- als auch *Sham*-Behandlungsgruppe oberhalb des *Cut-Off*-Wertes von mindestens 190.0 mg/dl für erhöhte Cholesterinwerte nach Definition der EAS und EFLM (Nordestgaard et al., 2016) lagen, eine Stichprobe ab, die in diesem Bereich einem erhöhten CVR ausgesetzt zu sein scheint. Eine Repräsentativität der Stichprobe hinsichtlich einer schizophrenen Normpopulation scheint auch hier, unter Berücksichtigung der eingeschränkten Mittelwert-Vergleichbarkeit, gegeben, da der Mittelwert des Cholesterinwertes beim *Screening* in der *Sham*-Behandlungsgruppe ($M = 216.05$ mg/dl, $SD = 53.90$ mg/dl) im durchschnittlichen Cholesterinwertebereich und der Mittelwert der *Verum*-Behandlungsgruppe ($M = 204.89$ mg/dl, $SD = 46.91$ mg/dl) nur leicht unterhalb des durchschnittlichen Cholesterinwertebereichs bei an Schizophrenie Erkrankten lag ($M = 214.10$ mg/dl, $SD = 33.60$ mg/dl) (Saari et al., 2004).

Die Mediane der HbA1c- und Glukosewerte lagen in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe nach der Praxisleitlinie der DDG (Schleicher et al., 2022) im Normbereich. Die Mittelwerte der Glukosewerte beim *Screening* in der *Verum*- ($M = 99.00$ mg/dl, $SD = 31.74$ mg/dl) und *Sham*-Behandlungsgruppe ($M = 97.42$ mg/dl, $SD = 25.75$ mg/dl) entsprachen in etwa den durchschnittlichen Werten bei an Schizophrenie Erkrankten ($M = 98.60$ mg/dl, $SD = 42.10$ mg/dl) (McEvoy et al., 2005), sodass auch hier eine gute Repräsentativität der Stichprobe hinsichtlich einer schizophrenen Normpopulation gegeben war. Die Vergleichbarkeit mit den Mittelwerten der Glukosewerte der vorliegenden Analyse ist jedoch aufgrund der deutlichen Abweichung von den jeweiligen Medianen beim *Screening* nur sehr eingeschränkt möglich.

Zusammenfassend basiert die vorliegende Analyse auf den Daten einer für die genannte Fragestellung gut geeigneten RESIS-Studie, mit hoher Behandlungsintensität, einer *Sham*-Kontrollgruppe, einer großen Stichprobe, einem ausgedehnten *Follow-up* (BMI, Hüftumfang) und zahlreich erhobenen Sicherheitsparametern des CVR. Von Vorteil ist zudem, dass die Verteilung der Parameter des CVR in weiten Teilen repräsentativ für eine schizophrene Normpopulation ist und zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen war.

In zukünftigen Studien wäre möglicherweise eine Lokalisation des DLPFC mittels fMRT günstig sowie die Nutzung einer *Sham*-Spule (Fitzgerald et al., 2009; Hasan et al., 2016; Rusjan et al., 2010; Wobrock et al., 2015). Außerdem sollten mehr Erhebungszeitpunkte der Laborparameter festgelegt und die Messung dieser bei T0 und mit Nüchtern-Standardisierung vorgenommen werden. Es wäre auf ein ausgeglicheneres Geschlechterverhältnis und eine ausgeglichene Verteilung der Mediane des PANSS-Gesamtscores und des Triglyceridwertes zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu achten. Eine noch geringere *Drop-out*-Rate wäre günstig.

4.2 Outcome-Parameter

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Auswertungen hinsichtlich der *Outcome*-Parameter (BMI, Hüftumfang, Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewert sowie des PANSS) diskutiert.

4.2.1 BMI und Hüftumfang

In der vorliegenden Analyse stieg der Median des BMI rein deskriptiv sowohl innerhalb der *Verum*- als auch der *Sham*-Behandlungsgruppe über die Zeit von T0 bis FU105 nur minimal. Insgesamt war die Entwicklung des BMI innerhalb beider Behandlungsgruppen und in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe von T0 zu T21, T21 zu FU105 und T0 zu FU105 nicht signifikant. Es ergab sich zudem keine signifikante kardiovaskuläre Risikoveränderung hinsichtlich des BMI im Sinne eines Auf- oder Abstiegs in eine höhere oder niedrigere Risikokategorie des BMI in der Gesamtstichprobe sowie bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe von T0 zu T21, T21 zu FU105 und T0 zu FU105. Der PANSS-Negativsummenscore zu Behandlungsbeginn (T0) korrelierte nicht signifikant mit der fehlenden kardiovaskulären Risikoveränderung hinsichtlich des BMI in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Somit scheint die Negativsymptomatik zu Behandlungsbeginn keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Risikoveränderung des BMI in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe gehabt zu haben. Es ergab sich insgesamt kein Ergebnis, dass auf einen protektiven Effekt einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik auf den BMI hinweisen könnte. Jedoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass es sich bei der 10-Hz rTMS um eine

verträgliche Intervention bei dieser vulnerablen Patientengruppe, die bereits bei Behandlungsbeginn mehrheitlich einen erhöhten BMI aufwies, zu handeln scheint.

Der Median des Hüftumfangs stieg jeweils nicht signifikant von T0 zu T21 innerhalb der *Verum*-Behandlungsgruppe um 3.09 % und innerhalb der *Sham*-Behandlungsgruppe etwas weniger stark um 2.58 %. Bei FU105 bildete sich in der *Verum*-Behandlungsgruppe der gleiche Median im Hüftumfang mit 100.00 cm wie schon bei T21 ab. In der *Sham*-Behandlungsgruppe hingegen stieg der Median des Hüftumfangs von T21 zu FU105 um 2.51 % von 99.50 cm auf 102.00 cm. Somit stieg der Median des Hüftumfangs in der *Sham*-im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe von T0 zu FU105 signifikant stärker, von T0 zu T21 und T21 zu FU105 war dies nicht der Fall. Dies könnte auf einen möglichen längerfristigen protektiven Effekt der 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf den Hüftumfang bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik hinweisen. Dass zugleich kein signifikanter Effekt der rTMS auf den BMI nachgewiesen werden konnte, könnte darin begründet sein, dass dieser nur ein indirektes Maß für Übergewicht ist und nicht zwischen Körperfett und Muskeln unterscheidet, sodass z.B. eine Erhöhung der Muskelmasse über den Studienzeitraum eine Erhöhung des BMI bedingt haben könnte (Rothman, 2008). Es ergab sich keine signifikante kardiovaskuläre Risikoveränderung hinsichtlich des Hüftumfangs bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern, im Sinne eines Auf- oder Abstiegs in eine höhere bzw. niedrigere Risikokategorie, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe von T0 zu T21, T21 zu FU105 und T0 zu FU105, sodass insgesamt geschlussfolgert werden kann, dass die hochfrequente rTMS am linken DLPFC eine verträgliche Intervention hinsichtlich des Hüftumfangs bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik zu sein scheint. Zugleich konnten die Studienteilnehmer mit einem mehrheitlich erhöhten Hüftumfang nicht von einem möglichen Hüftumfang-reduzierenden Effekt der rTMS profitieren. Weder bei den weiblichen noch bei den männlichen Studienteilnehmern korrelierte der PANSS-Negativsummenscore zu Behandlungsbeginn (T0) mit der fehlenden Risikoveränderung des Hüftumfangs, gemessen an dessen Risikokategorien, in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Somit scheint die Negativsymptomatik zu Behandlungsbeginn keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Risikoveränderung des Hüftumfangs in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern gehabt zu haben.

Dass sich die 10-Hz rTMS in der vorliegenden Analyse als sichere Intervention hinsichtlich des BMI und Hüftumfangs bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik erwies, lässt sich mit der Aussage vereinbaren, dass bei Einhaltung der

geltenden Sicherheitsrichtlinien die rTMS als sichere Intervention gilt (Janicak et al., 2008; Loo et al., 2008; Machii et al., 2006; Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; J. Wang et al., 2017; Wassermann, 1998; Wei et al., 2017). In den nach bestem Wissen bisher veröffentlichten Sicherheitsrichtlinien (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998) wird auf den Einfluss einer rTMS auf den BMI und den Hüftumfang jedoch nicht näher eingegangen. Es wird lediglich von Rossi et al. (2021) die Studie von Sato et al. (2017) zitiert, in der festgestellt werden konnte, dass es nach wiederholter 10-Hz rTMS über fünf Tage an Ratten zu keinen Gewichtsänderungen des Körpers und der Organe gekommen war. Ebenso wie Xi (2022), der den Effekt der 10-Hz rTMS auf den BMI von übergewichtigen Studienteilnehmern ($\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$) der RESIS-Studie analysierte, konnte auch in der vorliegenden Analyse kein protektiver Effekt im Sinne einer Reduktion des BMI nach rTMS bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik von T0 zu T21 nachgewiesen werden. Während Xi (2022) nur Differenzvariablen zwischen T0 und T21 bildete, analysierte die vorliegende Arbeit auch die Differenzvariablen zwischen T21 und FU105 sowie T0 und FU105, um längerfristige Effekte der rTMS auf den BMI bei an Schizophrenie Erkrankten zu untersuchen. Zwar schloss die Analyse von Xi (2022) ebenfalls nur Studienteilnehmer ein, die mindestens 10 rTMS-Behandlungen erhalten hatten, jedoch wurden nur rTMS-Effekte auf den BMI von übergewichtigen Studienteilnehmern untersucht. Hingegen wurden in die vorliegende Analyse alle Gewichtskategorien miteinbezogen. Dies führte zu mehr analysierten Studienteilnehmern (Xi, 2022: $N = 69$; vorliegende Analyse: $N = 84$). Xi (2022) schloss jedoch einen unterdurchschnittlich großen und übergewichtigen Probanden wegen eines vermuteten Tippfehlers aus. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht gemacht und könnte zu einer leichten Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Im Gegensatz zur nur einseitigen Hypothese von Xi (2022), dass rTMS zu einer Gewichtsabnahme führen könnte, wurde in der vorliegenden Arbeit die zweiseitige Hypothese aufgestellt, dass es nicht nur zu einer Gewichtsabnahme, sondern auch -zunahme im Sinne einer Nebenwirkung nach rTMS bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik kommen könnte. Während Xi (2022) für seine Berechnungen ebenfalls den Mann-Whitney-U-Test durchführte, nutzte er keine Alphakorrektur, was die Interpretierbarkeit der Daten erschwert und einen Fehler darstellt. Zudem führte er keine Mediatoranalyse durch und setzte nicht, wie die vorliegende Analyse, seine Ergebnisse hinsichtlich des BMI in Relation. Xi (2022) untersuchte keine möglichen Risikoveränderungen, gemessen an Risikokategorien des BMI und keine Korrelation dieser mit dem PANSS-Negativsummenscore. Insgesamt ging Xi (2022) auf die Thematik der

Negativsymptomatik nicht ein. Auch untersuchte Xi (2022) isoliert den Einfluss der rTMS auf die kognitive Funktion, gemessen mittels *Trail Making Test A* und *B* (TMT-A, TMT-B) (Tombaugh, 2004), die neuropsychologische Tests zur Testung der Aufmerksamkeit und des *Multitasking* sind, und auf die depressive Symptomatik bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik, gemessen mittels *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS) (Addington et al., 1993) und *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979). Xi (2022) konnte keine signifikante Verbesserung im TMT-A und -B sowie im CDSS und MADRS nach rTMS in der *Verum-* im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe feststellen.

Dass sich in der vorliegenden Analyse kein protektiver Effekt der rTMS am linken DLPFC auf den BMI nachweisen ließ, ist zudem vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien, die zwar eine Reduktion von *Craving* nach Essen nach rTMS, jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und entsprechend keine Gewichtsreduktion nachwiesen (Lowe et al., 2017; Uher et al., 2005). Uher et al. (2005), die wie auch in der hier analysierten RESIS-Studie, eine 10-Hz rTMS mit 110 % der individuellen Motorschwelle am linken DLPFC verwendeten, schlussfolgerten, dass sich das subjektive *Craving* nicht auf Änderungen in der Nahrungsaufnahme übertragen lässt, wobei sie auf Limitationen in ihrer Studie hinwiesen: u.a. eine *Sham*-Behandlung, die keine Sensationen am Stimulationsort auslöste, eine kleine Stichprobe ($N = 28$) und eine geringe Dosis (einmalige Stimulation mit 1,000 Pulsen). Wie auch in der RESIS-Studie war die Studienpopulation von Uher et al. (2005) heterogen hinsichtlich des Gewichts, sodass dies möglicherweise die Sensitivität, um Unterschiede in der Nahrungsaufnahme zu detektieren, reduzierte. Lowe et al. (2017) konstatierten in ihrer Metaanalyse wiederum, dass sich möglicherweise keine signifikante Beeinflussung der Nahrungsaufnahme in den untersuchten Studien ergab, weil die Methoden in der Erhebung der Nahrungsmittelaufnahme Unterschiede aufwiesen. In der hier analysierten RESIS-Studie wurden, wie auch schon von Xi (2022) kritisch angemerkt, das Essverhalten und der Lebensstil nicht erhoben.

In einer Metaanalyse von Zeng et al. (2021) wurde festgestellt, dass die hochfrequente 10-Hz rTMS am linken DLPFC, nach der *deep Transcranial Magnetic Stimulation* (dTMS), das nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren mit der zweitgrößten Assoziation mit einer BMI-Abnahme und *Craving*-Reduktion ist und in dieser Indikation eine gute Verträglichkeit aufweist. Zugleich konstatierte man in der systematischen *Review* von Gouveia et al. (2021), dass die TMS nur eine limitierte Effektivität in der Gewichtsreduktion hat. Gouveia et al. (2021) fasste jedoch unter TMS sowohl dTMS- als auch rTMS-Studien zusammen.

Insgesamt weisen Studien darauf hin, dass es sich bei der rTMS um ein vielversprechendes Verfahren in der Behandlung von Übergewicht zu handeln scheint (Alvarado-Reynoso & Ambriz-Tututi, 2019; Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018; X. Su et al., 2022).

Verglichen mit Studien, die eine Gewichtsreduktion nach rTMS bei nicht an Schizophrenie erkrankten Studienteilnehmern nachweisen konnten (Alvarado-Reynoso & Ambriz-Tututi, 2019; Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018), wurde in der hier analysierten RESIS-Studie ebenfalls eine 10-Hz rTMS am linken DLPFC vorgenommen. Auch wurde wie bei Kim, Chung et al. (2019), Kim et al., (2018) und bei Encarnacion et al. (2020) mit 110 % der individuellen Motorschwelle stimuliert. Alvarado-Reynoso und Ambriz-Tututi (2019) stimulierten mit 90 % der individuellen Motorschwelle. Wie von Kim et al. (2018) und Encarnacion et al. (2020) empfohlen, wurde eine höhere Anzahl an rTMS-Behandlungen in der hier analysierten RESIS-Studie durchgeführt (15 Stück). So zeigten Kim, Chung et al., dass in der Studie von 2019 mit acht (innerhalb von vier Wochen), anstatt wie in der Studie von Kim et al. von 2018 mit vier (innerhalb von zwei Wochen) 10-Hz rTMS-Behandlungen am linken DLPFC ein größerer Gewichtsverlust (in kg) bei Übergewichtigen ($BMI \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$) in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe erreicht werden konnte. Nicht nur die häufigeren rTMS-Behandlungen könnten zu diesen signifikanteren Ergebnissen geführt haben, sondern auch die Erhöhung der Stimuli (Kim, Chung et al., 2019). Währenddessen in der Studie von Kim et al. von 2018, ebenso wie bei Encarnacion et al. (2020) und Alvarado-Reynoso und Ambriz-Tututi (2019) 1,000 Stimuli genutzt wurden, nutzten Kim, Chung et al. 2019 2,000 Stimuli. Auch war das Inter-Stimulus-Intervall bei Kim, Chung et al. 2019 geringer (25 Sekunden) als in der Studie von 2018 (55 Sekunden). Auch X. Su et al. (2022), auf deren Studie weiter unten näher eingegangen werden soll, nutzten ein ähnliches Inter-Stimulus-Intervall von 27 Sekunden und konnten positive Effekte der rTMS auf das Gewicht bei chronisch an Schizophrenie Erkrankten nachweisen. Das in der RESIS-Studie genutzte Inter-Stimulus-Intervall von 30 Sekunden kam hierbei der Studie von Kim, Chung et al. von 2019 und X. Su et al. (2022) nahe. Neben der Reduktion des Gewichts in kg, kam es in den Studien von Encarnacion et al. (2020) und Kim, Chung et al. (2019) sowie Kim et al. (2018) zu einer signifikanten Reduktion des BMI und bei Kim, Chung et al. (2019) sowie Kim et al. (2018) auch noch des Hüftumfangs nach rTMS.

Dass es in der vorliegenden Analyse, trotz der zahlreichen rTMS-Behandlungen, der vielen Studienteilnehmer und scheinbar passend gewählter Stimulationsparameter zu keiner

signifikanten Reduktion des BMI und des Hüftumfangs in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe kam, könnte folgendermaßen begründet sein: wie in Kapitel 1.3.4 näher erläutert, konnte festgestellt werden, dass ähnliche zerebrale Auffälligkeiten, die bei Übergewicht entdeckt wurden, Überschneidungen mit denen bei an Schizophrenie Erkrankten aufzuweisen scheinen (Monem & Okusaga, 2021). Warum diese Überschneidungen insbesondere auf an Schizophrenie Erkrankte mit prädominanter Negativsymptomatik zuzutreffen scheinen, ist ebenfalls Kapitel 1.3.4 zu entnehmen. Fraglich ist, ob an Schizophrenie Erkrankte, die zusätzlich an einer prädominanten Negativsymptomatik und Übergewicht leiden noch ausgeprägtere zerebrale Dysfunktionen aufweisen als dies bei nur Übergewichtigen der Fall zu sein scheint. So konnte in der Studie von de Nijs et al. (2018) gezeigt werden, dass an Schizophrenie Erkrankte mit komorbidem metabolischem Syndrom im Vergleich zu nur an Schizophrenie Erkrankten, kleinere belohnungsassoziierte Gehirnstrukturen aufwiesen. Bei den Studien von Alvarado-Reynoso und Ambriz-Tututi (2019), Encarnacion et al. (2020) und Kim, Chung et al. (2019) sowie Kim et al. (2018) waren psychiatrische Erkrankungen ein Ausschlusskriterium.

Bis zum aktuellen Zeitpunkt gibt es nach bestem Wissen nur eine weitere Studie (X. Su et al., 2022), neben der auf der RESIS-Studie basierenden Masterarbeit von Xi (2022), die den Effekt einer rTMS am linken DLPFC auf das Gewicht bei an Schizophrenie Erkrankten untersuchte. X. Su et al. (2022) stimulierten ebenfalls mit 10 Hz und nutzten 110 % der individuellen Motorschwelle. Obwohl mehr rTMS-Behandlungen und eine längere Behandlungszeit als in der hier ausgewerteten RESIS-Studie genutzt wurden (20 rTMS-Behandlungen innerhalb von vier Wochen), konnte zwar eine signifikante Gewichtsreduktion nach vier Wochen und auch bereits nach der ersten Behandlungswoche (nach fünf rTMS-Behandlungen) in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe bei chronisch an Schizophrenie Erkrankten nachgewiesen werden, jedoch keine signifikante Reduktion des BMI und Hüftumfang. Dies könnte daran gelegen haben, dass die Stichprobe der Studie von X. Su et al. (2022) eine noch ausgeprägtere Negativsymptomatik, ein höheres Alter (durchschnittlich 54 Jahre) und eine längere Erkrankungszeit (durchschnittlich 33.3 Jahre) aufwies als die Studienteilnehmer der hier ausgewerteten RESIS-Studie. Neben den bereits erläuterten möglichen Einflüssen der Negativsymptomatik auf die Effekte der rTMS auf die genannten Parameter, gibt es Hinweise, dass das Alter die Effektivität der rTMS reduzieren kann (Málly et al., 2017; Málly et al., 2018). Ein weiterer Grund für die fehlende Signifikanz der Ergebnisse hinsichtlich des BMI der vorliegenden Arbeit und der Studie von X. Su et al. (2022) könnte darin liegen, dass es, anders als in den Vergleichsstudien mit

Studienteilnehmern ohne psychiatrische Erkrankung (Alvarado-Reynoso & Ambriz-Tututi, 2019; Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018), normalgewichtige Studienteilnehmer gab. Auch mussten in der vorliegenden Arbeit und bei X. Su et al. (2022) die Studienteilnehmer nicht wie in den meisten der Vergleichsstudien mit Studienteilnehmern ohne psychiatrische Erkrankung (Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018) über mehrere Wochen bis Monate vor Studienbeginn gewichtsstabil sein, eine Erhebung des Lebensstils und des Essverhaltens wurde nicht vorgenommen. Die dadurch erzeugte Heterogenität der Stichprobe könnte besonders in der vorliegenden Arbeit die Sensitivität in der Detektion von Gewichtsveränderungen, aber auch von Veränderungen im Hüftumfang reduziert haben. So könnte durch den Studieneinschluss von Probanden mit stärkeren Gewichtsschwankungen, eine Verzerrung der Ergebnisse stattgefunden haben. Zugleich wurde in der vorliegenden Analyse eine Aufteilung nach Risikokategorien vorgenommen, in denen eine mögliche Risikoveränderung nach rTMS-Behandlung bei den jeweils 12 normalgewichtigen Studienteilnehmern separat von den insgesamt 84 übergewichtigen Studienteilnehmern analysiert wurde, ohne signifikante Ergebnisse. Gleiches gilt für die Analyse des Hüftumfangs (unauffällig: 20 Studienteilnehmer; erhöht: 65 Studienteilnehmer).

Zugleich ist es wichtig anzumerken, dass der p -Wert von .06 auf einen beinahe signifikanten Effekt der 10-Hz rTMS auf den BMI in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe bei chronisch an Schizophrenie Erkrankten in der Studie von X. Su et al. (2022) hinweist und somit darauf, dass eine Steigerung der Anzahl der rTMS-Behandlungen und der Stimuli (bei X. Su et al. (2022) insgesamt 24,000 Stimuli im Vergleich zu 15,000 Stimuli in der RESIS-Studie) sowie eine Verlängerung der Behandlungszeit zu signifikanten Effekten der rTMS auf den BMI bei an Schizophrenie Erkrankten führen könnten. Dass es zudem zu diesem beinahe signifikanten Ergebnis bei X. Su et al. (2022) gekommen ist, könnte daran gelegen haben, dass es während des Studienzeitraums zu keinen Änderungen der Antipsychotika und deren Dosis kam. Zudem wurde die Messung der Größe (barfuß) und des Körpergewichts (in Krankenhauskleidung mit entleerten Taschen und barfuß) bei X. Su et al. (2022), anders als in der hier analysierten RESIS-Studie, standardisiert vorgenommen. Von Vorteil könnte zudem gewesen sein, dass X. Su et al. (2022) eine *Sham*-Spule ohne biologische Aktivität nutzten. Möglicherweise führte die gewählte *Sham*-Intervention der hier analysierten RESIS-Studie zu biologischen Effekten (Lisanby et al., 2001; Loo et al., 2000; Wobrock et al., 2015) und damit zu Effekten auf BMI und Hüftumfang in der *Sham*-Behandlungsgruppe. Dies könnte zu den fehlenden

signifikanten Gruppenunterschieden hinsichtlich des BMI und zu einem weniger signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich des Hüftumfangs beigetragen haben. Zugleich könnte die *Sham*-Spule der Studie von X. Su et al. (2022) dazu geführt haben, dass die Studienteilnehmer den Unterschied zwischen der *Sham*- und der *Verum*-Behandlungsgruppe einfacher erkannten, als dies womöglich mit einer *Sham*-Behandlung mittels Abwinkelung einer *Verum*-Spule, wie in der RESIS-Studie genutzt, der Fall gewesen wäre. Kim, Chung et al. (2019) und Kim et al. (2018) sowie Encarnacion et al. (2020) platzierten für die *Sham*-Behandlung eine Spule über dem Interhemisphärenspalt am Vertex und stimulierten mit 10 % der Motorschwelle. Hierdurch könnte es zwar auch zu biologischen Effekten gekommen sein, jedoch vermutlich nicht am linken DLPFC. Einschränkend zu dieser Ausführung über die unterschiedlichen *Sham*-Behandlungen wird auf die Studie von Berlim et al. (2013) verwiesen, in der Probanden keine Unterschiede zwischen der Behandlung mittels einer abgewinkelten Spule und einer *Sham*-Spule bemerkten. Unklar bleibt, wie sowohl die *Sham*- als auch die *Verum*-Spule bei X. Su et al. (2022) über dem linken DLPFC positioniert wurden (z.B. mittels EEG oder MRT). Einschränkend zur Studie von X. Su et al. (2022) ist zu sagen, dass nur männliche Studienteilnehmer in die Studie miteinbezogen wurden. Aussagen über mögliche Langzeiteffekte konnten X. Su et al. (2022) nicht machen, da sie anders als die vorliegende Arbeit, keine *Follow-up*-Daten auswerteten. Die Länge des *Follow-ups* der RESIS-Studie konnte nur die Studie von Encarnacion et al. (2020) mit einem zwölfwöchigen *Follow-up* (nach vier rTMS-Behandlungen innerhalb von zwei Wochen) erreichen. Encarnacion et al. (2020) konnten nur von *Baseline* bis Woche vier eine signifikante Reduktion des BMI und des Gewichts nach rTMS nachweisen, nicht aber nach sechs bis 12 Wochen. Encarnacion et al. (2020) schlussfolgerten, dass vier rTMS-Behandlungen nicht ausreichend seien, um längerfristige Effekte zu erzeugen (Encarnacion et al., 2020). Zu einer signifikanten Hüftabnahme in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe kam es in der Studie von Encarnacion et al. (2020) nicht. Kim et al. nutzten in ihrer Studie von 2018 nur ein *Follow-up* von zwei Wochen, 2019 gab es kein *Follow-up*, sodass Langzeiteffekte nicht beurteilt werden konnten. Alvarado-Reynoso und Ambriz-Tututi (2019) nutzten zwar ein 28-wöchiges *Follow-up*, behandelten jedoch innerhalb dieser Zeit weitere sieben Mal mittels rTMS. Hierdurch übertrafen sie zwar die in die vorliegende Auswertung eingegangenen 15 mit insgesamt 17 rTMS-Behandlungen, allerdings fanden diese nicht wie bei der RESIS-Studie innerhalb von drei Wochen, sondern 10 Behandlungen innerhalb von zwei und sieben innerhalb der folgenden 28 Wochen statt. Außerdem nutzten Alvarado-Reynoso und

Ambriz-Tututi (2019) zusätzlich Diätmaßnahmen, weswegen diese Studie nur eingeschränkt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar ist.

Abschließend ist kritisch zu den Vergleichsstudien anzumerken, dass nur in der Studie von Alvarado-Reynoso und Ambriz-Tututi (2019) und X. Su et al. (2022) wie in der hier analysierten RESIS-Studie, eine Doppelverblindung vorgenommen wurde. Die Einfachverblindung (Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018) könnte, wie auch schon in der systematischen *Review* von Gouveia et al. (2021) festgestellt wurde, ein *Bias* dargestellt haben. Zudem wurde in den Studien von Alvarado-Reynoso und Ambriz-Tututi (2020), Encarnacion et al. (2020), Kim, Chung et al. (2019) sowie Kim et al. (2018) und X. Su et al. (2022) keine Differenzierung nach Risikokategorien und Geschlecht (X. Su et al. (2022) untersuchten nur männliche Studienteilnehmer) vorgenommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich nach bestem Wissen bei der vorliegenden Arbeit um eine der ersten Arbeiten (neben X. Su et al., 2022; Xi, 2022) zur Untersuchung protektiver und unerwünschter Wirkungen einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf den BMI und Hüftumfang bei an Schizophrenie Erkrankten (jeder Gewichtskategorie) mit prädominanter Negativsymptomatik handelt. Genau wie in der vorliegenden Analyse, kam es in keiner der in diesem Kapitel genannten Studien zu einem Anstieg des BMI und Hüftumfangs nach 10-Hz rTMS, sodass es sich hierhingehend um eine sichere Intervention, auch bei der besonders vulnerablen Patientengruppe von an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik, zu handeln scheint. Zugleich konnte die vorliegende Arbeit Hinweise auf protektive Effekte auf den Hüftumfang zeigen. Um die insbesondere möglichen protektiven Effekte der rTMS auf diese Parameter zu untersuchen, sollten dringend weitere Studien mit mehr rTMS-Behandlungen, längeren Behandlungszeiten, mehr Stimuli und geringeren Inter-Stimulus-Intervallen sowie ggf. unter Verwendung einer *Sham*-Spule ohne biologische Aktivität (Hasan et al., 2016; Wobrock et al., 2015) folgen. Von Nutzen wäre zudem eine Gewichtsstabilität vor Studienbeginn und eine einheitlich übergewichtige Stichprobe mit einem ausgewogeneren Geschlechterverhältnis. Auch die Erhebung des Essverhaltens und des Lebensstils könnten von Interesse sein (Xi, 2022).

4.2.2 Laborparameter: Triglycerid- und Cholesterinwert

In der vorliegenden Analyse stieg der Median des Triglyceridwertes rein deskriptiv innerhalb der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe und im Gruppenvergleich vom *Screening* zu T21 nicht signifikant. Gemessen an den Risikokategorien des Triglyceridwertes (< oder \geq 150.0 mg/dl) und des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes (< oder

≥ 175.0 mg/dl) gab es keine signifikante Risikoveränderung im Sinne eines Auf- oder Abstiegs in eine höhere oder niedrigere Risikokategorie in der Gesamtstichprobe und bei weiblichen Studienteilnehmern in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21. Während dies ebenfalls auf die männlichen Studienteilnehmer in der Risikokategorie des Triglyceridwertes ($<$ oder ≥ 150.0 mg/dl) zutraf, gab es eine signifikante Risikoveränderung im Sinne eines vermehrten Aufstiegs in eine höhere Risikokategorie des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes ($<$ oder ≥ 175.0 mg/dl) in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21. Dieses Ergebnis könnte auf einen möglichen protektiven Effekt der 10-Hz rTMS am linken DLPFC bei männlichen an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik auf die Triglyceridwerte hinweisen. Dass es bei den weiblichen Studienteilnehmern zu keiner signifikanten Risikoveränderung kam, könnte in der geringen Gruppengröße (20 Frauen, zum Vergleich 63 Männer), bei denen der Nicht-Nüchtern-Triglyceridwert gemessen wurde, begründet sein. Der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* korrelierte nicht signifikant mit den Ergebnissen hinsichtlich möglicher Risikoveränderungen der Triglyceridwerte, gemessen an deren jeweiligen Risikokategorien, in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21. Somit scheint die Negativsymptomatik beim *Screening* keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Risikoveränderung der Triglyceridwerte in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe gehabt zu haben.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen zu den Triglyceridwerten deuten, dass die 10-Hz rTMS am linken DLPFC eine gut verträgliche Intervention im Hinblick auf den Triglyceridwert bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik (sowohl für Frauen als auch Männer) zu sein scheint. Kritisch anzumerken ist, dass der Median des Triglyceridwertes beim *Screening* deutlich, jedoch nicht signifikant, zwischen der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe auseinanderging sowie große Spannweiten aufwies und so keine vergleichbare Ausgangssituation beider Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn bestand. Zudem gab es keine Vorgaben, ob die Blutabnahme nüchtern oder nicht nüchtern stattfinden sollte. Dieser Problematik wurde versucht mittels der Bildung der Risikokategorie des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes entgegenzuwirken. Trotz dessen könnte es zu einer Beeinflussung der Ergebnisse gekommen sein, da eine Nahrungsaufnahme vor der Blutabnahme zu intraindividuellen Schwankungen und einer Erhöhung des Triglyceridwertes führen kann (Parhofer et al., 2000). So können stoffwechselgesunde Menschen nach einer fettreichen Nahrungsaufnahme Triglyceridwerte von 400.0 mg/dl entwickeln (Parhofer et al., 2000). Zwar können auch postprandiale

Triglyceridwerte zur kardiovaskulären Risikoabschätzung genutzt werden und scheinen sogar bessere Prädiktoren für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zu sein (Nordestgaard et al., 2007; Nordestgaard et al. 2016), jedoch könnte es zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben, wäre ein Patient zu einer Blutabnahme nüchtern (mit einem entsprechend niedrigeren Wert) und zur nächsten nicht nüchtern (mit einem entsprechend erhöhten Wert) erschienen.

Hinsichtlich des Cholesterinwertes ergab sich rein deskriptiv keine signifikante Entwicklung des Medians innerhalb der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21. Auf Grundlage des jedoch signifikant stärker gestiegenen Medians des Cholesterinwertes in der *Sham*- (+ 6.0 mg/dl) - im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe (+ 1.5 mg/dl) vom *Screening* zu T21 lässt sich nicht nur eine gute Verträglichkeit, sondern auch ein protektiver Effekt der 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf den Cholesterinwert bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik vermuten.

Zugleich konnten hinsichtlich einer kardiovaskulären Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien des Cholesterinwertes ($<$ oder ≥ 190.0 mg/dl und $<$ oder ≥ 240.0 mg/dl), keine signifikanten Effekte der rTMS- im Vergleich zur *Sham*-Behandlung, auch nicht bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern, vom *Screening* zu T21 nachgewiesen werden. Der PANSS-Negativsummenscore korrelierte nicht signifikant beim *Screening* mit der fehlenden Risikoveränderung der Cholesterinwerte, gemessen an deren Risikokategorien, in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21. Somit scheint die Negativsymptomatik beim *Screening* auch hier keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Risikoveränderung der Cholesterinwerte in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe gehabt zu haben.

Ebenfalls lässt sich mit diesen Ergebnissen die gute Verträglichkeit der 10-Hz rTMS hinsichtlich des Cholesterinwertes bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik vermuten. Um insbesondere den Bereich der stark erhöhten Cholesterinwerte (≥ 240.0 mg/dl) und einen möglichen signifikanten protektiven Effekt einer rTMS- im Vergleich zu einer *Sham*-Behandlung beurteilen zu können, wäre jedoch womöglich eine höhere Anzahl an Studienteilnehmern in diesem Risikobereich von Nöten gewesen (*Verum*: $N = 12$, *Sham*: $N = 17$). Auch hier könnte, wie schon für die Triglyceridwerte weiter oben erläutert, die fehlende Standardisierung hinsichtlich der Blutabnahme zur Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben. Auch, wenn versucht wurde durch die Bildung einer Risikokategorie anhand des Grenzwertes des Nicht-Nüchtern-Cholesterinwertes (≥ 190.0 mg/dl) (Nordestgaard et al., 2016) diesem Problem

entgegenzuwirken. Da es zu keinen Effekten der rTMS auf das Gewicht kam, konnte es zu einer möglichen indirekten Beeinflussung der Triglycerid- und Cholesterinwerte durch eine Gewichtsabnahme nicht kommen. So führt eine Gewichtsreduktion oft zur Reduktion dieser Parameter (Andersen et al., 1995).

Aufgrund der Hypothese, dass rTMS über eine Modulation der HPA-Achse das Lipidprofil beeinflussen könnte (Asvold et al., 2013; Boekholdt et al., 2010; W. Ren et al., 2017), wurden die Effekte einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf den TSH-Wert bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik untersucht. Hierbei ergab sich eine signifikante Reduktion des TSH-Wertes innerhalb der *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21, nicht jedoch innerhalb der *Verum*-Behandlungsgruppe, wobei der Median des TSH-Wertes knapp nicht signifikant stärker in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 sank. Das signifikante Sinken des TSH-Wertes in der *Sham*-, jedoch nicht in der *Verum*-Behandlungsgruppe könnte zirkadianen Schwankungen des TSH-Wertes während des Tages geschuldet sein (Sadamatsu et al., 1995). Insgesamt ergab sich keine signifikante Risikoveränderung, gemessen an den Risikokategorien des TSH-Wertes, in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 in der Gesamtstichprobe sowie bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern. Der PANSS-Negativsummenscore korrelierte nicht signifikant beim *Screening* mit der fehlenden Risikoveränderung des TSH-Wertes in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe. Somit scheint die Negativsymptomatik beim *Screening* keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Risikoveränderung des TSH-Wertes in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe gehabt zu haben.

Über mögliche Langzeiteffekte der rTMS auf die genannten Laborparameter kann keine Aussage gemacht werden, da keine *Follow-up*-Untersuchungen getätigt wurden.

Dass sich die 10-Hz rTMS in der vorliegenden Analyse als sichere Intervention hinsichtlich des Triglycerid-, Cholesterin- und TSH-Wertes bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik erwies, lässt sich mit der Aussage vereinbaren, dass bei Einhaltung der geltenden Sicherheitsrichtlinien die rTMS als sichere Intervention gilt (Janicak et al., 2008; Loo et al., 2008; Machii et al., 2006; Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; J. Wang et al., 2017; Wassermann, 1998; Wei et al., 2017). In den nach bestem Wissen bisher veröffentlichten Sicherheitsrichtlinien (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998) wird jedoch nicht auf den Einfluss einer rTMS auf die Triglycerid- und Cholesterinwerte eingegangen. In den Sicherheitsrichtlinien von Wassermann (1998) und

Rossi et al. (2009) wird festgehalten, dass es heterogene Studienergebnisse hinsichtlich des Effektes der rTMS auf den TSH-Wert gibt: So konnten George et al. (1996) eine Steigerung des TSH-Wertes nach rTMS, Evers et al. (2001) eine Senkung des TSH-Wertes nach rTMS und Pascual-Leone et al. (1993), wie auch die hiesige Arbeit, keinen Effekt der rTMS auf den TSH-Wert nachweisen. Ein Vergleich der hiesigen Arbeit mit der Studie von Pascual-Leone et al. (1993) ist jedoch nicht adäquat möglich, da in dieser unterschiedliche Positionierungen der rTMS-Spule sowie unterschiedliche Stimulationsfrequenzen genutzt wurden.

Kim et al. (2018), die ebenfalls mit 10 Hz am linken DLPFC und 110 % der individuellen Motorschwelle stimulierten (s. Kapitel 4.2.1), konnten eine signifikante Cholesterinreduktion in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe nachweisen. Zugleich stellten Kim et al. (2018) fest, dass es zu keiner signifikanten Verbesserung des Lipidprofils (Triglyceride, LDL- und HDL-Cholesterin) in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe nach vier rTMS-Behandlungen innerhalb von zwei Wochen kam. Ihrer Empfehlung von mehr rTMS-Behandlungen innerhalb eines längeren Zeitraums, kamen Kim, Chung et al. in ihrer Studie von 2019, wie die hier analysierte RESIS-Studie, nach (s. Kapitel 4.2.1), konnten jedoch die signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Cholesterinwertes nicht bestätigen. Zudem kam es ebenfalls zu keinen signifikanten Ergebnissen hinsichtlich des restlichen Lipidprofils (Triglyceride, LDL- und HDL-Cholesterin) (Kim, Chung et al., 2019). Dass es in der Studie von Kim et al. von 2018 im Gegensatz zu der von Kim, Chung et al. von 2019 zu signifikanten Ergebnissen hinsichtlich des Cholesterinwertes kam, könnte auch darin begründet sein, dass die Nüchtern-Blutabnahme nur bei *Baseline* und nach einem zweiwöchigen *Follow-up* erfolgte, nicht aber direkt nach der letzten Behandlungseinheit, wie in der hier analysierten RESIS-Studie und in der Studie von Kim, Chung et al. von 2019. Hierdurch bleibt unklar, wie die Werte direkt nach der Behandlung waren und wie sie sich im *Follow-up* entwickelten bzw., was es zwischen Behandlungsende und *Follow-up* für mögliche Einflussfaktoren gab. Kim, Chung et al. (2019) sowie Kim et al. (2018) vermuteten, dass es zu diesen nicht signifikanten Ergebnissen, aufgrund der nur mild übergewichtigen Studienteilnehmer mit fast normalen Werten des Lipidprofils, gekommen ist. Zudem schlussfolgerten sie, dass die Studiendauer zu kurz gewesen sei, um etwaige Effekte nachzuweisen (Kim, Chung et al., 2019). Die hier analysierte RESIS-Studie hatte zwar einen längeren Behandlungszeitraum, einheitlich signifikante Ergebnisse auf das Lipidprofil konnten jedoch trotzdem nicht nachgewiesen werden. Dies könnte ebenfalls daran gelegen haben, dass die Studienteilnehmer

durchschnittlich eher mild übergewichtig waren und ähnliche durchschnittliche Triglycerid- und Cholesterinwerte aufwiesen wie in den Studien von Kim, Chung et al. (2019) und Kim et al. (2018). Ein weiterer Grund für die fehlende signifikante Reduktion der Triglycerid- und Cholesterinwerte in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe könnte ebenfalls die fehlende Standardisierung der Blutabnahme in der RESIS-Studie im Vergleich zu den Studien von Kim, Chung et al. (2019) sowie Kim et al. (2018) und der Studie von W. Ren et al. (2017) sein. Obwohl W. Ren et al. (2017) in ihrer Studie weniger rTMS-Behandlungen als die RESIS-Studie nutzten (10 Behandlungen innerhalb von zwei Wochen), konnten sie zeigen, dass es nach 10-Hz rTMS am rechten DLPFC mit 90 % der Motorschwelle zu einer signifikanten Reduktion des Triglycerid- und Cholesterinwertes und einer signifikanten Steigerung des TSH- und T4-Wertes kam. Deswegen schlussfolgerten W. Ren et al. (2017), dass die Änderungen im Lipidprofil möglicherweise durch eine Modulation der HPA-Achse über den PFC mittels rTMS bedingt sein könnten. Fraglich ist, ob die Auswahl des rechten DLPFC zu signifikanten Effekten auf den Triglycerid-, Cholesterin- und TSH-Wert geführt haben könnte. So weist ein *Review* von Tierstudien von R. M. Sullivan und Gratton (2002) darauf hin, dass der rechte PFC am direktesten mit stressregulatorischen Systemen und damit auch der HPA-Achse, die wiederum vermutlich in die Regulation des Lipidstoffwechsels involviert ist (Asvold et al., 2013; Boekholdt et al., 2010), in Verbindung zu stehen scheint. Trojak et al. (2011) konnten in ihrem *Case Report* bei einer depressiven Studienteilnehmerin nach 1-Hz rTMS am rechten DLPFC ebenfalls eine signifikante TSH-Steigerung nachweisen. Zugleich kam es in der Studie von George et al. (1996) nach rTMS sowohl am rechten als auch am linken PFC zu einem TSH-Anstieg. George et al. (1996) wählten eine 5-Hz rTMS mit, wie bei Trojak et al. (2011), 120 % der individuellen Motorschwelle. Betrachtet man die Studie von Cohrs et al. (2001) kam es hier nach 20-Hz rTMS mit 120 % der individuellen Motorschwelle am linken PFC zu einem relativen Anstieg des TSH-Wertes im Vergleich zu einer 20-Hz rTMS mit 80 % der individuellen Motorschwelle und der *Sham*-Behandlungsgruppe. Womöglich hätte also eine rTMS am linken DLPFC mit 120 % der individuellen Motorschwelle zu einem signifikanten Anstieg des TSH-Wertes und damit einem möglichen protektiven Effekt der rTMS auf das Lipidprofil geführt. Dass es möglicherweise intensivere rTMS-Stimulationsparameter bei an Schizophrenie Erkrankten als bei einer Normpopulation benötigt, könnte zudem darin begründet sein, dass Patienten mit chronischer Schizophrenie eine verminderte Aktivität der HPA-Achse aufzuweisen scheinen (Othman et al., 1994). Ein weiterer Grund für die signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des Cholesterin-, Triglycerid- und TSH-Wertes bei W.

Ren et al. (2017) könnte die Wahl des Abwinkelungsgrades der rTMS-Spule in der *Sham*-Behandlungsgruppe gewesen sein: Diese war mit 90 Grad größer als die 45 Grad, die in der RESIS-Studie gewählt wurden. Dies könnte zu einer verminderten potenziellen biologischen Aktivität der *Sham*-Behandlung geführt haben. Ob das erhöhte Alter der Studienteilnehmer (> 60 Jahre) bei W. Ren et al. (2017) im Vergleich zum durchschnittlich jüngeren Alter der in die vorliegende Analyse eingegangenen Studienteilnehmer entscheidend für die positiven Ergebnisse gewesen sein könnte, ist kritisch zu hinterfragen, da es vermehrt Hinweise gibt, dass das Alter die Effektivität einer rTMS-Behandlung zu reduzieren scheint (Máally et al., 2017; Máally et al., 2018). Ciobanu et al. (2013) stellten fest, dass bei rTMS-Behandlungen am DLPFC bei pharmakoresistenter Depression ein Effekt unabhängig vom Alter zu bestehen scheint. Insgesamt ist, wie bereits in Kapitel 4.2.1 erläutert, der Vergleich mit den Studien von Kim, Chung et al. (2019) sowie Kim et al. (2018) und W. Ren et al. (2017) erschwert, da in diesen Studienteilnehmer mit psychiatrischen Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Zwar stellten X. Su et al. (2022), die in ihrer Studie die Effekte der rTMS auf das Gewicht bei chronisch an Schizophrenie Erkrankten untersuchten (s. Kapitel 4.2.1), fest, dass die Triglycerid-, Cholesterin- und TSH-Werte bei *Baseline* nicht signifikant mit der Gewichtsreduktion in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlung nach rTMS korrelierten, jedoch untersuchten sie nicht die Effekte der rTMS auf diese Laborparameter. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um die nach bestem Wissen Erste handelt, die die Effekte einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf die Triglycerid-, Cholesterin- und TSH-Werte bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik untersucht. Genau wie in der vorliegenden Analyse, kam es in keiner der in diesem Kapitel genannten Studien zu einem Anstieg des Triglycerid- und Cholesterinwertes nach rTMS, sodass es sich hierhingehend um eine sichere Intervention, auch bei der hier untersuchten Patientengruppe, zu handeln scheint. Zudem erwies sich in der vorliegenden Arbeit die 10-Hz rTMS bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik hinsichtlich des TSH-Wertes als sichere Intervention. Die vorliegende Arbeit liefert zudem Hinweise, dass die 10-Hz rTMS am linken DLPFC bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik protektive Effekte auf den Cholesterin- und Triglyceridwert haben könnte. Um die insbesondere möglichen protektiven Effekte der rTMS auf diese Parameter bei der genannten Patientengruppe zu untersuchen, sollten weitere Studien mit einem ausgewogeneren Geschlechterverhältnis, einer Studienpopulation mit einheitlicheren Ausgangsparametern (beim Triglyceridwert) und einer standardisierten Nüchtern-Blutabnahme (u.a. auch an T0) sowie *Follow-up*-

Untersuchungen folgen. Die systematische Erhebung vorbekannter Stoffwechselerkrankungen (inklusive Medikation) wäre zudem ratsam. Zudem wären Studien mit Stimulationen am rechten DLPFC, aber auch mit unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen und Prozentzahlen der individuellen Motorschwelle sowie ggf. mit mehr rTMS-Behandlungen und unter Verwendung einer *Sham*-Spule ohne biologische Aktivität in der Kontrollgruppe von Interesse.

4.2.3 Laborparameter: HbA1c- und Glukosewert

In der vorliegenden Analyse stieg der Median des HbA1c- und Glukosewertes rein deskriptiv innerhalb der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe und im Gruppenvergleich vom *Screening* zu T21 nicht signifikant. Auch gab es keine signifikante Risikoveränderung im Sinne eines Auf- oder Abstiegs in eine höhere oder niedrigere Risikokategorie des HbA1c- bzw. Glukosewertes in der Gesamtstichprobe sowie bei weiblichen und männlichen Studienteilnehmern vom *Screening* zu T21. Der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* korrelierte nicht signifikant mit der fehlenden Risikoveränderung des Glukosewertes, gemessen an dessen Risikokategorien, in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21. Somit scheint die Negativsymptomatik beim *Screening* keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Risikoveränderung des Glukosewertes in der Gesamtstichprobe in der *Verum*- und *Sham*-Behandlungsgruppe gehabt zu haben. Auffällig war, dass der PANSS-Negativsummenscore beim *Screening* signifikant negativ mit der Risikoveränderung des HbA1c-Wertes, gemessen an dessen Risikokategorien, vom *Screening* zu T21 in der *Verum*-, nicht aber in der *Sham*-Behandlungsgruppe, korrelierte. Somit war der Effekt der rTMS auf den HbA1c-Wert vom *Screening* zu T21 umso geringer, je ausgeprägter die Negativsymptomatik der Studienteilnehmer beim *Screening* war. Da die Negativsymptomatik ohnehin schon mit einem negativen funktionellen *Outcome* (Fervaha et al., 2014) und einer verminderten physischen Aktivität einhergeht (Vancampfort et al., 2012) und Interventionen zur Gewichtsregulation, wie pharmakologische Therapien und Verhaltensinterventionen, bei an Schizophrenie Erkrankten nur vermindert effektiv zu sein scheinen (Faulkner et al., 2007; Faulkner et al., 2003), ist es wenig überraschend, dass ein schweres Ausgangsniveau mit einer ausgeprägten Negativsymptomatik der an Schizophrenie Erkrankten Studienteilnehmer zu einer Reduktion der rTMS-Effekte auf den HbA1c-Wert führte. Zumal der HbA1c-Wert dadurch, dass er die durchschnittliche Blutglukosekonzentration der letzten drei Monate abbildet, einen Langzeitwert darstellt (D. E. Goldstein et al., 2004). Da der

HbA1c-Wert zudem kaum „... *individuellen Variationen von Tag zu Tag* ...“, im Gegensatz zum Glukosewert unterliegt (Schleicher et al., 2022), dürfte er weniger geeignet sein, um kurzfristige signifikante Effekte der rTMS aufzuzeigen. Dass es zu keinen signifikanten Ergebnissen hinsichtlich des Glukosewertes kam, die auf einen protektiven Effekt der rTMS hindeuten könnten, könnte der fehlenden Standardisierung der Blutabnahme hinsichtlich der Nüchternheit geschuldet sein. So sollte der Glukosewert nüchtern bestimmt werden, da er im Gegensatz zum HbA1c-Wert, durch eine Nahrungsaufnahme vor Abnahme beeinflusst wird (Schleicher et al., 2022). Möglicherweise konnten zudem keine protektiven Effekte der rTMS auf die Zuckerwerte nachgewiesen werden, weil die Studienteilnehmer mehrheitlich keine erhöhten Werte aufwiesen. So litten beim *Screening* nur fünf Studienteilnehmer an diabetischen HbA1c-Werten und 11 Studienteilnehmer an diabetischen Glukosewerten. Da es zu keinen eindeutigen Effekten der rTMS auf das Gewicht kam, konnte es zu einer möglichen indirekten Beeinflussung der Zuckerwerte durch rTMS über einen reduzierenden Effekt auf das Gewicht, nicht kommen. Eine Gewichtsreduktion scheint präventiv auf die Diabetes-Inzidenz zu wirken (Hamman et al., 2006) und zu einer Reduktion des HbA1c-Wertes bei Diabetes Typ II zu führen (Brown et al., 1996; Pi-Sunyer et al., 2007). Auch könnte ein Grund für den fehlenden Nachweis von protektiven Effekten der rTMS auf die Zuckerwerte gewesen sein, dass unklar war, ob Antidiabetika eingenommen wurden und wie das Essverhalten sowie der Lebensstil waren.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen deuten, dass die 10-Hz rTMS am linken DLPFC eine verträgliche Intervention im Hinblick auf den HbA1c- und Glukosewert bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik zu sein scheint. Dies lässt sich ebenfalls mit der Aussage vereinbaren, dass bei Einhaltung der geltenden Sicherheitsrichtlinien die rTMS als sichere Intervention gilt (Janicak et al., 2008; Loo et al., 2008; Machii et al., 2006; Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; J. Wang et al., 2017; Wassermann, 1998; Wei et al., 2017). Die nach bestem Wissen bisher veröffentlichten Sicherheitsrichtlinien (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998) thematisieren die Effekte der rTMS auf den HbA1c- und Glukosewert jedoch nicht.

Nach bestem Wissen wurde bisher nur in wenigen Studien der Effekt einer rTMS auf die Zuckerwerte untersucht. Kim, Chung et al. (2019) sowie Kim et al. (2018), deren Studien bereits in Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 mit der hier analysierten RESIS-Studie verglichen wurden, untersuchten die Einflüsse einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf die Glukose-, Insulin-, nicht aber, wie in der vorliegenden Analyse, den HbA1c-Wert. In den Studien von Kim, Chung et al. (2019) sowie Kim et al. (2018) konnten einhergehend mit der signifikanten

Gewichtsreduktion in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe eine signifikante Reduktion der Nüchtern-Insulin-Konzentration und der HOMA-IR nachgewiesen werden. Zugleich konnte in den Studien von Kim, Chung et al. (2019) und Kim et al. (2018), wie in der vorliegenden Analyse, trotz Gewichtsreduktion, keine signifikante Reduktion des Glukosewertes in der *Verum*- im Vergleich zur *Sham*-Behandlungsgruppe festgestellt werden. Dies steht im Unterschied zu den Studienergebnissen von Mason et al. (2011), die nach Gewichtsverlust eine signifikante Verbesserung im Insulin-, HOMA-IR und Glukosewert nachwies. Ein möglicher Grund für die nicht signifikanten Ergebnisse beim Glukosewert in den Studien von Kim, Chung et al. (2019) und Kim et al. (2018) könnte gewesen sein, dass die durchschnittlichen Glukosewerte bei Studienbeginn an der unteren Grenze des prädiabetischen Bereichs lagen und damit, wie bei der hier analysierten RESIS-Studie, zu wenig Studienteilnehmer mit diabetischen Werten zur Verfügung standen. Zwar stellten X. Su et al. (2022), die den Effekt der rTMS auf das Gewicht bei chronisch an Schizophrenie Erkrankten untersuchten, fest, dass der Blutzucker bei *Baseline* nicht signifikant mit der Gewichtsreduktion in der *Verum*- und *Sham*- Behandlungsgruppe korrelierte, jedoch untersuchten sie nicht den Effekt der rTMS auf diesen Parameter.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um die nach bestem Wissen Erste handelt, die die Effekte einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf die HbA1c- und Glukosewerte bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik untersucht. Insgesamt scheint es sich bei der 10-Hz rTMS am linken DLPFC um eine verträgliche Intervention bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik hinsichtlich der HbA1c- und Glukosewerte zu handeln. Protektive Effekte der rTMS auf die Zuckerwerte konnten jedoch in der vorliegenden Analyse nicht nachgewiesen werden. Es sollten daher weitere Studien diese Thematik untersuchen. Vorschläge hierfür wären eine standardisierte Nüchtern-Blutabnahme und eine Studienpopulation mit an Schizophrenie Erkrankten (mit prädominanter Negativsymptomatik), die diabetische Werte aufweisen. Zudem wären mehr Erhebungszeitpunkte und die systematische Erfassung einer ggf. antidiabetischen Medikation günstig.

4.3 Limitationen

Da die vorliegende Analyse auf den Auswertungen der Daten einer RESIS-Studie basieren, führt dies zu Limitationen. Wegen fehlender Informationen zu möglichen Einflussfaktoren,

konnten einige *Confounder*-Effekte nicht ausgeschlossen werden. Hierzu gehören insbesondere das Essverhalten und der Lebensstil (Xi, 2022) sowie komorbide Störungen, die Einfluss auf den Energiestoffwechsel mit einer ggf. entsprechenden Medikation gehabt haben könnten. Das Fehlen des Erhebungszeitpunktes T0 bei den Laborparametern führt dazu, dass unklar ist, inwieweit es bereits vor Behandlungsbeginn Veränderungen an diesen zwischen *Screening* und T0 gegeben haben könnte. Zudem ist durch das Fehlen von Erhebungen der Laborparameter im *Follow-up* keine Beurteilung möglicher Langzeiteffekte der rTMS auf diese möglich. Der vermutliche Mix aus Nüchtern- und Nicht-Nüchtern-Blutabnahmen, ebenso wie die teilweise bestehende Inhomogenität der Stichprobe hinsichtlich der Ausprägung der Parameter des CVR, könnten einen Störfaktor dargestellt haben. Auch bleibt unklar, inwieweit die genutzte *Sham*-Intervention biologische Effekte gehabt haben könnte (Lisanby et al., 2001; Loo et al., 2000; Wobrock et al., 2015). Die Wahl einer *Sham*-Spule wäre daher womöglich vorteilhafter gewesen (Hasan et al., 2016; Wobrock et al., 2015). Außerdem wäre die Lokalisation des DLPFC mittels Neuronavigation (z.B. mittels fMRT) genauer als mittels EEG 10-20 Systems gewesen (Fitzgerald et al., 2009; Hasan et al., 2016; Rusjan et al., 2010; Wobrock et al., 2015). Eine weitere Limitation stellt die *Drop-Out*-Rate und die nur über kurze Zeit bestehende Stabilität der Medikation sowie die Möglichkeit des Wechsels in der antipsychotischen Dosis (Xi, 2022) dar. Aussagen zur Auswirkung einer antipsychotischen Medikation auf die Effekte der rTMS auf Parameter des CVR bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik können anhand dieser Analyse nicht gemacht werden, wobei dies auch nicht Ziel dieser Arbeit war. Auch gab es keine vorgegebene Gewichtsstabilität vor Studienbeginn. Das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe führt dazu, dass kein Vergleich zwischen an Schizophrenie Erkrankten und gesunden Probanden vorgenommen werden konnte.

4.4 Schlussfolgerungen

Dies ist nach bestem Wissen die erste Analyse einer großen randomisierten und kontrollierten Studie, die die Effekte einer 10-Hz rTMS am linken DLPFC auf die Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewerte bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik untersuchte. Nach bestem Wissen gibt es bisher nur eine weitere Studie (X. Su et al., 2022), die die Effekte der rTMS auf das Gewicht bei an Schizophrenie Erkrankten thematisierte sowie eine Masterarbeit (Xi, 2022), in der eine erste Auswertung der RESIS-Studie hinsichtlich der Fragestellung, ob es nach rTMS zu einer Gewichtsabnahme bei übergewichtigen an Schizophrenie Erkrankten kam,

vorgenommen wurde. Die vorliegende Arbeit stellte jedoch Analysen an, die weit über diese beiden Arbeiten hinausgehen. Die Analyse basiert nach bestem Wissen auf der bis dato größten randomisiert-kontrollierten und multizentrischen rTMS-Studie bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik.

Die Erforschung der Effekte der rTMS auf die Parameter des CVR ist von besonderer Bedeutung, da an Schizophrenie Erkrankte, insbesondere die mit prädominanter Negativsymptomatik (Sicras-Mainar et al., 2015), eine erhöhte Prävalenz und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen zu haben scheinen als die Normalbevölkerung (Bresee et al., 2010; Correll et al., 2017; Healy et al., 2012; Hennekens et al., 2005) und pharmakologische sowie Verhaltensinterventionen vermindert effektiv zu sein scheinen (Faulkner et al., 2007; Faulkner et al., 2003). Zum Einen ist es bei dieser besonders vulnerablen Gruppe von großer Bedeutung, dass sich die hochfrequente rTMS am linken DLPFC als verträgliche Intervention erweist, zum Anderen weisen Studien auf positive Effekte der rTMS auf das Gewicht und weitere Parameter des CVR hin (Alvarado-Reynoso & Ambriz-Tututi, 2019; Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018; W. Ren et al., 2017; X. Su et al., 2022).

In keiner der bisher nach bestem Wissen veröffentlichten Sicherheitsrichtlinien (Rossi et al., 2021; Rossi et al., 2009; Wassermann, 1998) wird auf die Effekte einer rTMS auf die hier genannten Parameter des CVR (außer den TSH-Wert) näher eingegangen. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse deuten darauf hin, dass eine 10-Hz rTMS am linken DLPFC bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik eine verträgliche Intervention hinsichtlich der Parameter des CVR BMI, Hüftumfang, Triglycerid-, Cholesterin-, TSH-, HbA1c- und Glukosewert zu sein scheint. Dass zudem in der vorliegenden Analyse in der Gesamtstichprobe eine signifikant stärkere Zunahme des Hüftumfangs von T0 zu FU105 sowie des Cholesterinwertes vom *Screening* zu T21 in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe nachgewiesen werden konnten und signifikant mehr männliche Studienteilnehmer in eine höhere Risikokategorie des Nicht-Nüchtern-Triglyceridwertes in der *Sham*- im Vergleich zur *Verum*-Behandlungsgruppe vom *Screening* zu T21 aufstiegen, deutet auf protektive Effekte der 10-Hz rTMS auf die Parameter des CVR bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik hin. Die Negativsymptomatik bei Behandlungsbeginn bzw. beim *Screening* schien bei der vorliegenden Analyse keinen Einfluss auf die Risikoveränderung der einzelnen Parameter des CVR in beiden Behandlungsgruppen, außer beim HbA1c-Wert, gehabt zu haben. Zugleich konnte keine Verbesserung der Parameter des CVR nach rTMS

nachgewiesen werden, wie es in den Vergleichsstudien der Fall gewesen ist (Alvarado-Reynoso & Ambriz-Tututi, 2019; Encarnacion et al., 2020; Kim, Chung, et al., 2019; Kim et al., 2018; W. Ren et al., 2017; X. Su et al., 2022).

Auf Grundlage dieser Ergebnisse ist es von besonderer Bedeutung, die Erforschung der Effekte der hochfrequenten rTMS auf die Parameter des CVR bei an Schizophrenie Erkrankten mit prädominanter Negativsymptomatik voranzutreiben. In zukünftigen Studien sollte mit mehr rTMS-Behandlungen, längeren Stimulationszeiten, mehr Stimuli und ggf. geringeren Inter-Stimulus-Intervallen sowie unter Verwendung einer *Sham*-Spule in der Kontrollgruppe (Hasan et al., 2016; Wobrock et al., 2015) und einer Lokalisation des DLPFC mittels fMRT (Fitzgerald et al., 2009; Hasan et al., 2016; Rusjan et al., 2010; Wobrock et al., 2015) gearbeitet werden. Auch die Untersuchung der Stimulation des rechten DLPFC und unterschiedlicher Prozentzahlen der individuellen Motorschwelle sowie unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen könnten, insbesondere bei der Untersuchung der Effekte der rTMS auf das Lipidprofil (Cohrs et al., 2001; George et al., 1996; W. Ren et al., 2017; Trojak et al., 2011), von Interesse sein. Zudem wäre, wie bei Alvarado-Reynoso und Ambriz-Tututi (2019) verwendet, die Nutzung von Erhaltungs-rTMS möglicherweise interessant. Eine hinsichtlich der Parameter des CVR höhere Homogenität der Stichprobe, ein ausgeglicheneres Geschlechterverhältnis, mehr Erhebungszeitpunkte, insbesondere der Laborparameter und eine standardisierte Nüchtern-Blutabnahme wären günstig. Interessant wäre zudem für eine noch detailliertere Betrachtung des Lipid- und Zuckerprofils die Erhebung des HDL, des LDL sowie des Insulins. Auch die Analyse des Essverhaltens und Lebensstils (Xi, 2022) sowie vorbekannter Stoffwechselerkrankungen und einer entsprechenden Medikation könnten von Interesse sein. Zudem wäre eine Gewichtsstabilität vor Studienbeginn von Nutzen. Obwohl es nicht Ziel dieser Studie war, die Auswirkungen einer antipsychotischen Medikation miteinzubeziehen, könnte dies ein interessantes Thema für zukünftige Studien sein. Denn gerade die metabolischen Nebenwirkungen, insbesondere der AAP, scheinen ein wichtiger Faktor in der Entstehung des erhöhten Vorkommens von kardiovaskulären Erkrankungen bei an Schizophrenie Erkrankten zu sein (Bak et al., 2014; Chadda et al., 2013; P. M. Haddad & Sharma, 2007). Weiterhin sollte die Forschung vorangetrieben werden, für welche Gruppe an Schizophrenie Erkrankter mit prädominanter Negativsymptomatik die *Response* auf eine rTMS gegeben ist (Hasan et al., 2017; Koutsouleris et al., 2018). Wäre dies bekannt, könnten möglicherweise ausgeprägtere Effekte der rTMS auf die Parameter des CVR bei dieser Patientengruppe erlangt werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl*(22), 39-44. <https://doi.org/10.1192/S0007125000292581>
- Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al-Aly, Z., Alkerwi, A., Al-Raddadi, R., Amare, A. T., . . . Murray, C. J. L. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, 377(1), 13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 23(5), 469-480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- Aleman, A. (2013). Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 11(2), 53-59. doi:<https://doi.org/10.9758/cpn.2013.11.2.53>
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J.-P. (2003). Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: Evidence From Meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 565-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
- Alexander-Bloch, A., Lambiotte, R., Roberts, B., Giedd, J., Gogtay, N., & Bullmore, E. (2012). The discovery of population differences in network community structure: new methods and applications to brain functional networks in schizophrenia. *Neuroimage*, 59(4), 3889-3900. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.035>
- Alvarado-Reynoso, B., & Ambriz-Tututi, M. (2019). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with a low-carbohydrate diet in overweight or obese patients. A randomized controlled trial. *Obesity Medicine*, 14, 100095. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100095>
- Andersen, R. E., Wadden, T. A., Bartlett, S. J., Vogt, R. A., & Weinstock, R. S. (1995). Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *The American journal of clinical nutrition*, 62(2), 350-357. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.2.350>

- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7), 784-788. doi:<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290070020005>
- Asvold, B. O., Bjoro, T., & Vatten, L. J. (2013). Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study. *Eur J Endocrinol*, 169(1), 73-82. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0087>
- Bak, M., Fransen, A., Janssen, J., van Os, J., & Drukker, M. (2014). Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*, 9(4), e94112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094112>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
- Batterink, L., Yokum, S., & Stice, E. (2010). Body mass correlates inversely with inhibitory control in response to food among adolescent girls: an fMRI study. *Neuroimage*, 52(4), 1696-1703. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.059>
- Berlim, M. T., Broadbent, H. J., & Van den Eynde, F. (2013). Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16(5), 1173-1181. <https://doi.org/10.1017/s1461145712001691>
- Berry, J. D., Dyer, A., Cai, X., Garside, D. B., Ning, H., Thomas, A., Greenland, P., Van Horn, L., Tracy, R. P., & Lloyd-Jones, D. M. (2012). Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 366(4), 321-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012848>
- Blum, K., Sheridan, P. J., Wood, R. C., Braverman, E. R., Chen, T. J. H., phd, J. G. C., & Comings, D. E. (1996). The D2 Dopamine Receptor Gene as a Determinant of Reward Deficiency Syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 89(7), 396-400. <https://doi.org/10.1177/014107689608900711>
- Boekholdt, S. M., Titan, S. M., Wiersinga, W. M., Chatterjee, K., Basart, D. C., Luben, R., Wareham, N. J., & Khaw, K. T. (2010). Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72(3), 404-410. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03640.x>
- Bresee, L. C., Majumdar, S. R., Patten, S. B., & Johnson, J. A. (2010). Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-

- based study. *Schizophr Res*, *117*(1), 75-82.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.016>
- Brown, S. A., Upchurch, S., Anding, R., Winter, M., & Ramirez, G. (1996). Promoting Weight Loss in Type II Diabetes. *Diabetes Care*, *19*(6), 613-624.
<https://doi.org/10.2337/diacare.19.6.613>
- Campana, M., Wagner, E., Wobrock, T., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Cordes, J., Wölwer, W., & Winterer, G. (2021). Effects of high-frequency prefrontal rTMS on heart frequency rates and blood pressure in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *140*, 243-249.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.06.010>
- Cannon, T. D., Kaprio, J., Lönnqvist, J., Huttunen, M., & Koskenvuo, M. (1998). The Genetic Epidemiology of Schizophrenia in a Finnish Twin Cohort: A Population-Based Modeling Study. *Archives of General Psychiatry*, *55*(1), 67-74.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.1.67>
- Cassidy, R. M., & Tong, Q. (2017). Hunger and Satiety Gauge Reward Sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *8*, 104. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00104>
- Castillo-Armengol, J., Fajas, L., & Lopez-Mejia, I. C. (2019). Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health. *EMBO Rep*, *20*(9), e47903.
<https://doi.org/10.15252/embr.201947903>
- Cavicchioli, M., Sarzetto, A., Erzegovesi, S., & Ogliari, A. (2022). Is Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS) a Promising Therapeutic Intervention for Eating Disorders and Obesity? Clinical Considerations Based on a Meta-Analytic Review. *Clin Neuropsychiatry*, *19*(5), 314-327.
<https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20220507>
- Cazettes, F., Cohen, J. I., Yau, P. L., Talbot, H., & Convit, A. (2011). Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake. *Brain Res*, *1373*, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.12.008>
- Chadda, R. K., Ramshankar, P., Deb, K. S., & Sood, M. (2013). Metabolic syndrome in schizophrenia: Differences between antipsychotic-naïve and treated patients. *J Pharmacol Pharmacother*, *4*(3), 176-186. <https://doi.org/10.4103/0976-500x.114596>
- Chandalia, H., & Krishnaswamy, P. (2002). Glycated hemoglobin. *Current Science*, *83*(12), 1522-1532. Retrieved from <http://www.jstor.org/stable/24108176> [abgerufen am 21.01.2023].

- Chen, P. S., Yang, Y. K., Yeh, T. L., Lee, I. H., Yao, W. J., Chiu, N. T., & Lu, R. B. (2008). Correlation between body mass index and striatal dopamine transporter availability in healthy volunteers--a SPECT study. *Neuroimage*, *40*(1), 275-279. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.007>
- Cho, S. S., & Strafella, A. P. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*, *4*(8), e6725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006725>
- Ciobanu, C., Girard, M., Marin, B., Labrunie, A., & Malauzat, D. (2013). rTMS for pharmaco-resistant major depression in the clinical setting of a psychiatric hospital: effectiveness and effects of age. *Journal of affective disorders*, *150*(2), 677-681. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.024>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (Vol. 2). New York: Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychol Bull*, *112*(1), 155-159. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>
- Cohen, J. I., Yates, K. F., Duong, M., & Convit, A. (2011). Obesity, orbitofrontal structure and function are associated with food choice: a cross-sectional study. *BMJ Open*, *1*(2), e000175. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000175>
- Cohrs, S., Tergau, F., Korn, J., Becker, W., & Hajak, G. (2001). Suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation elevates thyroid-stimulating hormone in healthy male subjects. *J Nerv Ment Dis*, *189*(6), 393-397. <https://doi.org/10.1097/00005053-200106000-00007>
- Coodin, S. (2001). Body mass index in persons with schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *46*(6), 549-555. <https://doi.org/10.1177/070674370104600610>
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological psychiatry*, *69*(12), e113-e125. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Cordes, J., Falkai, P., Guse, B., Hasan, A., Schneider-Axmann, T., Arends, M., Winterer, G., Wölwer, W., Ben Sliman, E., Ramacher, M., Schmidt-Kraepelin, C., Ohmann, C., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Burger, J., Hajak, G., Rietschel, M., & Wobrock, T. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of negative symptoms in residual schizophrenia: rationale and design of

- a sham-controlled, randomized multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259 Suppl 2, S189-197. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0060-y>
- Correll, C. U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., Thapa-Chhetri, N., Fornaro, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Pigato, G., Favaro, A., Monaco, F., Kohler, C., Vancampfort, D., Ward, P. B., Gaughran, F., Carvalho, A. F., & Stubbs, B. (2017). Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*, 16(2), 163-180. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148(11), 1474-1486. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
- De Hert, M., van Winkel, R., Van Eyck, D., Hanssens, L., Wampers, M., Scheen, A., & Peuskens, J. (2006). Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-2-14>
- De Leon, J., & Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia research*, 76(2-3), 135-157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- de Nijs, J., Schnack, H., Koevoets, M., Kubota, M., Kahn, R., van Haren, N., & Cahn, W. (2018). Reward-related brain structures are smaller in patients with schizophrenia and comorbid metabolic syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(6), 581-590. <https://doi.org/10.1111/acps.12955>
- Dean, B. (2002). Understanding the pathology of schizophrenia: recent advances from the study of the molecular architecture of postmortem CNS tissue. *Postgrad Med J*, 78(917), 142-148. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.917.142>
- Després, J.-P., Lemieux, I., & Prud'Homme, D. (2001). Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *Bmj*, 322(7288), 716-720. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7288.716>
- DGPPN, e. v. (2019). für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung. Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019. Retrieved from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html> [abgerufen am 21.01.2023].

- Dickerson, F., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Vaughan, C., Khushalani, S., Schroeder, J., & Yolken, R. H. (2013). Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999–2011. *Psychiatric services*, *64*(1), 44-50. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200143>
- Dietlein, M., Dressler, J., Grünwald, F., Joseph, K., Leisner, B., Moser, E., Reiners, C., Rendl, J., Schicha, H., & Schneider, P. (2003). Guideline for in vivo-and in vitro procedures for thyroid diseases (version 2). *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*, *42*(03), 109-115. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1625307>
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M., & Schulte-Markwort, E. (2016). *Internationale Klassifikationen psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F): diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis (6., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen gemäß ICD-10-GM (German Modification) 2016)*. Bern: Hogrefe.
- Dlabac-de Lange, J. J., Knegtering, R., & Aleman, A. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, *71*(4), 411-418. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04808yel>
- Do, R., Willer, C. J., Schmidt, E. M., Sengupta, S., Gao, C., Peloso, G. M., Gustafsson, S., Kanoni, S., Ganna, A., Chen, J., Buchkovich, M. L., Mora, S., Beckmann, J. S., Bragg-Gresham, J. L., Chang, H. Y., Demirkan, A., Den Hertog, H. M., Donnelly, L. A., Ehret, G. B., . . . Kathiresan, S. (2013). Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*, *45*(11), 1345-1352. <https://doi.org/10.1038/ng.2795>
- Dunleavy, C., Elsworth, R. J., Upthegrove, R., Wood, S. J., & Aldred, S. (2022). Inflammation in first-episode psychosis: The contribution of inflammatory biomarkers to the emergence of negative symptoms, a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, *146*(1), 6-20. <https://doi.org/10.1111/acps.13416>
- Encarnacion, M., Dampil, O. A., Damian, L., Doquenía, M. L., Redondo-Samin, D. C., & Woolbright, M. K. (2020). Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Inducing Weight Loss among Obese Filipino Patients: A Randomized Controlled Trial. *J ASEAN Fed Endocr Soc*, *35*(2), 181-189. <https://doi.org/10.15605/jafes.035.02.06>
- Evers, S., Hengst, K., & Pecuch, P. W. (2001). The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on pituitary hormone levels and cortisol in healthy subjects. *J Affect Disord*, *66*(1), 83-88. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00289-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00289-5)

- Falkai, P., & Wobrock, T. (2006, 1. Juni). *Clinical Trial Protocol: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia - a Multicenter Study (RESIS-Trial)*. Unveröffentlichtes Dokument. Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Georg-August-Universität Göttingen, Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.
- Falkai, P., & Wobrock, T. (Berichtszeitraum: 12.12.2006 bis 30.04.2013). *Abschlussbericht zum DFG-Projekt, Bereich Klinische Studien. Titel der Studie: „Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia - a Multicenter Study (RESIS-Trial)“*. Unveröffentlichtes Dokument. Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Georg-August-Universität Göttingen, Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.
- Faulkner, G., Cohn, T., & Remington, G. (2007). Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd005148. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005148.pub2>
- Faulkner, G., Soundy, A. A., & Lloyd, K. (2003). Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatr Scand*, 108(5), 324-332. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00218.x>
- Felger, J. C., Mun, J., Kimmel, H. L., Nye, J. A., Drake, D. F., Hernandez, C. R., Freeman, A. A., Rye, D. B., Goodman, M. M., Howell, L. L., & Miller, A. H. (2013). Chronic interferon- α decreases dopamine 2 receptor binding and striatal dopamine release in association with anhedonia-like behavior in nonhuman primates. *Neuropsychopharmacology*, 38(11), 2179-2187. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.115>
- Fenton, W. S., & McGlashan, T. H. (1991). Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiatry*, 48(11), 978-986. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810350018003>
- Ferreira, J. G., Tellez, L. A., Ren, X., Yeckel, C. W., & de Araujo, I. E. (2012). Regulation of fat intake in the absence of flavour signalling. *The Journal of physiology*, 590(4), 953-972. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.218289>
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., & Remington, G. (2014). Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 29(7), 449-455. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.01.007>

- Fitzgerald, P. B., Maller, J. J., Hoy, K. E., Thomson, R., & Daskalakis, Z. J. (2009). Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain stimulation*, 2(4), 234-237. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.002>
- Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., & McGuire, P. (2015). Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*, 41(4), 892-899. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170>
- Gaebel, W., & Wölwer, W. (2010). Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Schizophrenie. Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt, 50. Retrieved from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile [abgerufen am 21.01.2023].
- Genc, K., & Genc, S. (2009). Oxidative stress and dysregulated Nrf2 activation in the pathogenesis of schizophrenia. *Bioscience Hypotheses*, 2(1), 16-18. <https://doi.org/10.1016/j.bihy.2008.10.005>
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Steppel, J., Pascual-Leone, A., Basser, P., Hallett, M., & Post, R. M. (1996). Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8(2), 172-180. <https://doi.org/10.1176/jnp.8.2.172>
- Goff, D. C., & Evins, A. E. (1998). Negative symptoms in schizophrenia: neurobiological models and treatment response. *Harv Rev Psychiatry*, 6(2), 59-77. <https://doi.org/10.3109/10673229809000313>
- Goldman, R. L., Canterberry, M., Borckardt, J. J., Madan, A., Byrne, T. K., George, M. S., O'Neil, P. M., & Hanlon, C. A. (2013). Executive control circuitry differentiates degree of success in weight loss following gastric-bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)*, 21(11), 2189-2196. <https://doi.org/10.1002/oby.20575>
- Goldman-Rakic, P. S. (1992). Dopamine-mediated mechanisms of the prefrontal cortex. *Seminars in Neuroscience*, 4(2), 149-159. [https://doi.org/10.1016/1044-5765\(92\)90013-R](https://doi.org/10.1016/1044-5765(92)90013-R)
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron*, 14(3), 477-485. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90304-6](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90304-6)

- Goldstein, D. E., Little, R. R., Lorenz, R. A., Malone, J. I., Nathan, D., Peterson, C. M., & Sacks, D. B. (2004). Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*, *27*(7), 1761-1773. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1761>
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Makris, N., Ahern, T., O'Brien, L. M., Caviness Jr, V. S., Kennedy, D. N., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2007). Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biological psychiatry*, *61*(8), 935-945. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.027>
- Gouveia, F. V., Silk, E., Davidson, B., Pople, C. B., Abrahao, A., Hamilton, J., Ibrahim, G. M., Müller, D. J., Giacobbe, P., Lipsman, N., & Hamani, C. (2021). A systematic review on neuromodulation therapies for reducing body weight in patients with obesity. *Obes Rev*, *22*(10), e13309. <https://doi.org/10.1111/obr.13309>
- Guy, W. (1976). *Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised*. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service, Alcohol; Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs: Rockville, 218-222.
- Haddad, L., Schäfer, A., Streit, F., Lederbogen, F., Grimm, O., Wüst, S., Deuschle, M., Kirsch, P., Tost, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2015). Brain structure correlates of urban upbringing, an environmental risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *41*(1), 115-122. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu072>
- Haddad, P. M., & Sharma, S. G. (2007). Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*, *21*(11), 911-936. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721110-00004>
- Hajima, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*, *39*(5), 1129-1138. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118>
- Hall, P. A. (2016). Executive-control processes in high-calorie food consumption. *Current Directions in Psychological Science*, *25*(2), 91-98. <https://doi.org/10.1177/0963721415625049>
- Hamdi, A., Porter, J., & Chandan, P. (1992). Decreased striatal D2 dopamine receptors in obese Zucker rats: changes during aging. *Brain research*, *589*(2), 338-340. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91296-q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91296-q)
- Hamman, R. F., Wing, R. R., Edelstein, S. L., Lachin, J. M., Bray, G. A., Delahanty, L., Hoskin, M., Kriska, A. M., Mayer-Davis, E. J., Pi-Sunyer, X., Regensteiner, J.,

- Venditti, B., & Wylie-Rosett, J. (2006). Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*, *29*(9), 2102-2107. <https://doi.org/10.2337/dc06-0560>
- Hansbauer, M., Wobrock, T., Kunze, B., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Cordes, J., Wölwer, W., & Winterer, G. (2018). Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on PANSS factors in schizophrenia with predominant negative symptoms—Results from an exploratory re-analysis. *Psychiatry research*, *263*, 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.030>
- Hare, T. A., Camerer, C. F., & Rangel, A. (2009). Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science*, *324*(5927), 646-648. <https://doi.org/10.1126/science.1168450>
- Harvey, P. D., & Bowie, C. R. (2005). Ziprasidone: efficacy, tolerability, and emerging data on wide-ranging effectiveness. *Expert Opin Pharmacother*, *6*(2), 337-346. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.2.337>
- Hasan, A., Guse, B., Cordes, J., Wölwer, W., Winterer, G., Gaebel, W., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Hajak, G., Ohmann, C., Verde, P. E., Rietschel, M., Ahmed, R., Honer, W. G., Malchow, B., Karch, S., Schneider-Axmann, T., . . . Wobrock, T. (2016). Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial. *Schizophr Bull*, *42*(3), 608-618. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv142>
- Hasan, A., Wobrock, T., Guse, B., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Cordes, J., Wölwer, W., Musso, F., Winterer, G., Gaebel, W., Hajak, G., Ohmann, C., Verde, P. E., Rietschel, M., Ahmed, R., Honer, W. G., Dechent, P., . . . Koutsouleris, N. (2017). Structural brain changes are associated with response of negative symptoms to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *22*(6), 857-864. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.161>
- Hasan, A., Wobrock, T., Rajji, T., Malchow, B., & Daskalakis, Z. J. (2013). Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *263*(8), 621-631. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0446-8>
- He, H., Lu, J., Yang, L., Zheng, J., Gao, F., Zhai, Y., Feng, J., Fan, Y., & Ma, X. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of

- schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis. *Clin Neurophysiol*, 128(5), 716-724. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.02.007>
- Heald, A., Pendlebury, J., Anderson, S., Narayan, V., Guy, M., Gibson, M., Haddad, P., & Livingston, M. (2017). Lifestyle factors and the metabolic syndrome in Schizophrenia: a cross-sectional study. *Annals of General Psychiatry*, 16(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0134-6>
- Healy, D., Le Noury, J., Harris, M., Butt, M., Linden, S., Whitaker, C., Zou, L., & Roberts, A. P. (2012). Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. *BMJ Open*, 2(5). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001810>
- Heerey, E. A., Robinson, B. M., McMahon, R. P., & Gold, J. M. (2007). Delay discounting in schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry*, 12(3), 213-221. <https://doi.org/10.1080/13546800601005900>
- Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., & Casey, D. E. (2005). Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 150(6), 1115-1121. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III-the final common pathway. *Schizophr Bull*, 35(3), 549-562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Huang, C.-C., Wei, I.-H., Chou, Y.-H., & Su, T.-P. (2008). Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 821-831. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.006>
- Jais, A., & Brüning, J. C. (2017). Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 127(1), 24-32. <https://doi.org/10.1172/jci88878>
- Janicak, P. G., O'Reardon, J. P., Sampson, S. M., Husain, M. M., Lisanby, S. H., Rado, J. T., Heart, K. L., & Demitrack, M. A. (2008). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 222-232. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0208>
- Juutilainen, A., Lehto, S., Rönnemaa, T., Pyörälä, K., & Laakso, M. (2008). Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care*, 31(4), 714-719. <https://doi.org/10.2337/dc07-2124>

- Kamp, D., Engelke, C., Wobrock, T., Kunze, B., Wölwer, W., Winterer, G., Schmidt-Kraepelin, C., Gaebel, W., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Hajak, G., Ohmann, C., Verde, P. E., Rietschel, M., Raees, A., Honer, W. G., Malchow, B., . . . Cordes, J. (2018). Letter to the Editor: Influence of rTMS on smoking in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, *192*, 481-484. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.036>
- Kamp, D., Engelke, C., Wobrock, T., Wölwer, W., Winterer, G., Schmidt-Kraepelin, C., Gaebel, W., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Hajak, G., Ohmann, C., Verde, P. E., Rietschel, M., Raees, A., Honer, W. G., Malchow, B., Schneider-Axmann, T., . . . Cordes, J. (2019). Left prefrontal high-frequency rTMS may improve movement disorder in schizophrenia patients with predominant negative symptoms - A secondary analysis of a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Schizophr Res*, *204*, 445-447. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.09.017>
- Kannel, W. B., Dawber, T. R., Friedman, G. D., Glennon, W. E., & McNamara, P. M. (1964). Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham Study. *Ann Intern Med*, *61*, 888-899. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-61-5-888>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *13*(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keck, M. E., Welt, T., Müller, M. B., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N., Holsboer, F., & Sillaber, I. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*, *43*(1), 101-109. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00069-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00069-2)
- Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., Jansson, L., Faber, B., & Kinney, D. K. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(6), 442-455. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950060006001>
- Khaw, K. T., Wareham, N., Luben, R., Bingham, S., Oakes, S., Welch, A., & Day, N. (2001). Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *Bmj*, *322*(7277), 15-18. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7277.15>
- Kim, S. H., Chung, J. H., Kim, T. H., Lim, S. H., Kim, Y., Eun, Y. M., & Lee, Y. A. (2019). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on body weight and food

- consumption in obese adults: A randomized controlled study. *Brain Stimul*, *12*(6), 1556-1564. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.020>
- Kim, S. H., Chung, J. H., Kim, T. H., Lim, S. H., Kim, Y., Lee, Y. A., & Song, S. W. (2018). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on eating behaviors and body weight in obesity: A randomized controlled study. *Brain Stimul*, *11*(3), 528-535. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.020>
- Kim, S. H., Park, B. Y., Byeon, K., Park, H., Kim, Y., Eun, Y. M., & Chung, J. H. (2019). The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on resting-state functional connectivity in obese adults. *Diabetes Obes Metab*, *21*(8), 1956-1966. <https://doi.org/10.1111/dom.13763>
- Könner, A. C., Janoschek, R., Plum, L., Jordan, S. D., Rother, E., Ma, X., Xu, C., Enriori, P., Hampel, B., Barsh, G. S., Kahn, C. R., Cowley, M. A., Ashcroft, F. M., & Brüning, J. C. (2007). Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab*, *5*(6), 438-449. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.05.004>
- Körschenhausen, D. A., Hampel, H. J., Ackenheil, M., Penning, R., & Müller, N. (1996). Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes. *Schizophr Res*, *19*(2-3), 103-109. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00073-9](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00073-9)
- Koutsouleris, N., Wobrock, T., Guse, B., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Cordes, J., Wölwer, W., Musso, F., Winterer, G., Gaebel, W., Hajak, G., Ohmann, C., Verde, P. E., Rietschel, M., Ahmed, R., Honer, W. G., Dwyer, D., . . . Hasan, A. (2018). Predicting Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Schizophrenia Using Structural Magnetic Resonance Imaging: A Multisite Machine Learning Analysis. *Schizophr Bull*, *44*(5), 1021-1034. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx114>
- Kreutzer, C., Peters, S., Schulte, D. M., Fangmann, D., Türk, K., Wolff, S., van Eimeren, T., Ahrens, M., Beckmann, J., Schafmayer, C., Becker, T., Kerby, T., Rohr, A., Riedel, C., Heinsen, F. A., Degenhardt, F., Franke, A., Rosenstiel, P., Zubek, N., . . . Laudes, M. (2017). Hypothalamic Inflammation in Human Obesity Is Mediated by Environmental and Genetic Factors. *Diabetes*, *66*(9), 2407-2415. <https://doi.org/10.2337/db17-0067>
- Kreuzer, P., Padberg, F., Schönfeldt-Lecuona, C., Höppner, J., Zwanzger, P., Bajbouj, M., Kammer, T., Kayser, S., Landgrebe, M., & Fallgatter, A. (2015). Repetitive

transkranielle Magnetstimulation in der Behandlung depressiver Störungen. Eine systematisch Literaturrecherche. *Nervenheilkunde*, 34(12), 978-986. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1627658>

- Kringelbach, M. L., O'Doherty, J., Rolls, E. T., & Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cerebral cortex*, 13(10), 1064-1071. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.10.1064>
- Lam, T. K., Gutierrez-Juarez, R., Poci, A., Bhanot, S., Tso, P., Schwartz, G. J., & Rossetti, L. (2007). Brain glucose metabolism controls the hepatic secretion of triglyceride-rich lipoproteins. *Nat Med*, 13(2), 171-180. <https://doi.org/10.1038/nm1540>
- Lammel, S., Ion, D. I., Roeper, J., & Malenka, R. C. (2011). Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron*, 70(5), 855-862. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.03.025>
- Lamon-Fava, S., Wilson, P. W., & Schaefer, E. J. (1996). Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women: the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 16(12), 1509-1515. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.12.1509>
- Le, D. S. N. T., Chen, K., Pannacciulli, N., Gluck, M., Reiman, E. M., & Krakoff, J. (2009). Reanalysis of the obesity-related attenuation in the left dorsolateral prefrontal cortex response to a satiating meal using gyral regions-of-interest. *Journal of the American College of Nutrition*, 28(6), 667-673. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719799>
- Le, D. S. N. T., Pannacciulli, N., Chen, K., Del Parigi, A., Salbe, A. D., Reiman, E. M., & Krakoff, J. (2006). Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 84(4), 725-731. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.4.725>
- Lean, M., Han, T., & Morrison, C. (1995). Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*, 311(6998), 158-161. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.6998.158>
- Lee, L., Siebner, H. R., Rowe, J. B., Rizzo, V., Rothwell, J. C., Frackowiak, R. S., & Friston, K. J. (2003). Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*, 23(12), 5308-5318. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-12-05308.2003>

- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., . . . Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*, *131*(2), 474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Leung, A., & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, *401*, 3-38. <https://doi.org/10.1111/j.0065-1591.2000.0ap25.x>
- Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*, *25*, 409-432. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754>
- Lindamer, L. A., Lohr, J. B., Harris, M. J., McAdams, L. A., & Jeste, D. V. (1999). Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *60*(1), 61-67; quiz 68-69. <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0114>
- Lisanby, S. H., Gutman, D., Luber, B., Schroeder, C., & Sackeim, H. A. (2001). Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biological psychiatry*, *49*(5), 460-463. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01110-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01110-0)
- Loo, C. K., McFarquhar, T. F., & Mitchell, P. B. (2008). A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(1), 131-147. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007717>
- Loo, C. K., Taylor, J. L., Gandevia, S. C., McDarmont, B. N., Mitchell, P. B., & Sachdev, P. S. (2000). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some “sham” forms active? *Biological psychiatry*, *47*(4), 325-331. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00285-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00285-1)
- Lowe, C. J., Hall, P. A., & Staines, W. R. (2014). The effects of continuous theta burst stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex on executive function, food cravings, and snack food consumption. *Psychosom Med*, *76*(7), 503-511. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000090>
- Lowe, C. J., Reichelt, A. C., & Hall, P. A. (2019). The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective. *Trends Cogn Sci*, *23*(4), 349-361. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.005>

- Lowe, C. J., Vincent, C., & Hall, P. A. (2017). Effects of noninvasive brain stimulation on food cravings and consumption: a meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 79(1), 2-13. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000368>
- Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C., & Pascual-Leone, A. (2006). Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology*, 117(2), 455-471. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.10.014>
- Mály, J., Geisz, N., & Dinya, E. (2017). Follow up study: The influence of rTMS with high and low frequency stimulation on motor and executive function in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, 135, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.10.002>
- Mály, J., Stone, T. W., Sinkó, G., Geisz, N., & Dinya, E. (2018). Long term follow-up study of non-invasive brain stimulation (NBS)(rTMS and tDCS) in Parkinson's disease (PD). Strong age-dependency in the effect of NBS. *Brain Research Bulletin*, 142, 78-87. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.014>
- Mariotti, S., & Beck-Peccoz, P. (2021). Physiology of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endotext* [Internet]. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK278958/> [abgerufen am 21.01.2023].
- Mason, C., Foster-Schubert, K. E., Imayama, I., Kong, A., Xiao, L., Bain, C., Campbell, K. L., Wang, C.-Y., Duggan, C. R., & Ulrich, C. M. (2011). Dietary weight loss and exercise effects on insulin resistance in postmenopausal women. *American journal of preventive medicine*, 41(4), 366-375. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.06.042>
- Matthews, D. R., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D., & Turner, R. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- McCane, D., Hanson, R. L., Charles, M.-A., Jacobsson, L. T., Pettitt, D. D., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (1994). Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Bmj*, 308(6940), 1323-1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6940.1323>
- McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C., Nasrallah, H. A., Davis, S. M., Sullivan, L., Meltzer, H. Y., Hsiao, J., Stroup, T. S., & Lieberman, J. A. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and

- comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia research*, 80(1), 19-32. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.014>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30, 67-76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- Meiliana, A., Dewi, N. M., & Wijaya, A. (2020). Hypothalamic Microinflammation: New Paradigm In Obesity And Metabolic Disease. *The Indonesian Biomedical Journal*, 12(3), 201-213. <https://doi.org/10.18585/inabj.v12i3.1235>
- Millan, M. J., Fone, K., Steckler, T., & Horan, W. P. (2014). Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 24(5), 645-692. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*, 70(7), 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Mittal, V. A., Ellman, L. M., & Cannon, T. D. (2008). Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr Bull*, 34(6), 1083-1094. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn080>
- Möller, H.-J., Laux, G., & Kampfhammer, H.-P. (2017). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (Vol. 5). Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland.
- Monem, R. G., & Okusaga, O. O. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Potential Treatment for Obesity in Patients with Schizophrenia. *Behav Sci (Basel)*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/bs11060086>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Morales, M., & Margolis, E. B. (2017). Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(2), 73-85. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.165>
- Müller, N. (2018). Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*, 44(5), 973-982. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby024>
- Nasrallah, H. A., Meyer, J. M., Goff, D. C., McEvoy, J. P., Davis, S. M., Stroup, T. S., & Lieberman, J. A. (2006). Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and

- diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophrenia research*, 86(1-3), 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.026>
- National Cholesterol Education Program (US). Expert Panel on Detection, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106(25), 3143-3421. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485966/> [abgerufen am 21.01.2023].
- National Institute of Health (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*, 68(4), 899-917. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.899>
- Nordestgaard, B. G., Benn, M., Schnohr, P., & Tybjaerg-Hansen, A. (2007). Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama*, 298(3), 299-308. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.299>
- Nordestgaard, B. G., Langsted, A., Mora, S., Kolovou, G., Baum, H., Bruckert, E., Watts, G. F., Sypniewska, G., Wiklund, O., & Borén, J. (2016). Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European heart journal*, 37(25), 1944-1958. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.258897>
- Nordestgaard, B. G., & Varbo, A. (2014). Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet*, 384(9943), 626-635. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61177-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61177-6)
- Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A. M., Wood, S. J., Bullmore, E., & Lawrie, S. M. (2011). Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*, 70(1), 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.032>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Opler, M. G., Yavorsky, C., & Daniel, D. G. (2017). Positive and negative syndrome scale (PANSS) training: challenges, solutions, and future directions. *Innovations in clinical neuroscience*, 14(11-12), 77. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788255/> [abgerufen am 21.01.2023].

- Othman, S. S., Kadir, K. A., Hassan, J., Hong, G. K., Singh, B. B., & Raman, N. (1994). High prevalence of thyroid function test abnormalities in chronic schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 28(4), 620-624. <https://doi.org/10.3109/00048679409080785>
- Parhofer, K. G., Barrett, P. H. R., & Schwandt, P. (2000). Atorvastatin improves postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), 4224-4230. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6978>
- Parle, J. V., Maisonneuve, P., Sheppard, M. C., Boyle, P., & Franklyn, J. A. (2001). Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *The Lancet*, 358(9285), 861-865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06067-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06067-6)
- Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Reese, K., Shotland, L. I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Solé, J., Brasil-Neto, J. P., Wassermann, E. M., Cohen, L. G., & et al. (1993). Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89(2), 120-130. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(93\)90094-6](https://doi.org/10.1016/0168-5597(93)90094-6)
- Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Cañete, C., & Catalá, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of clinical neurophysiology*, 15(4), 333-343. <https://doi.org/10.1097/00004691-199807000-00005>
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T., & Evans, A. C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci*, 17(9), 3178-3184. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-09-03178.1997>
- Pelchat, M. L., Johnson, A., Chan, R., Valdez, J., & Ragland, J. D. (2004). Images of desire: food-craving activation during fMRI. *Neuroimage*, 23(4), 1486-1493. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.023>
- Pi-Sunyer, X., Blackburn, G., Brancati, F. L., Bray, G. A., Bright, R., Clark, J. M., Curtis, J. M., Espeland, M. A., Foreyt, J. P., Graves, K., Haffner, S. M., Harrison, B., Hill, J. O., Horton, E. S., Jakicic, J., Jeffery, R. W., Johnson, K. C., Kahn, S., Kelley, D. E., . . . Yanovski, S. Z. (2007). Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in

- individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 30(6), 1374-1383. <https://doi.org/10.2337/dc07-0048>
- Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. (2022). Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 29763025. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763025/> [abgerufen am 21.01.2023].
- Pocai, A., Lam, T. K., Gutierrez-Juarez, R., Obici, S., Schwartz, G. J., Bryan, J., Aguilar-Bryan, L., & Rossetti, L. (2005). Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature*, 434(7036), 1026-1031. <https://doi.org/10.1038/nature03439>
- Pogarell, O., Koch, W., Pöpperl, G., Tatsch, K., Jakob, F., Zwanzger, P., Mulert, C., Rupprecht, R., Möller, H.-J., & Hegerl, U. (2006). Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *Journal of psychiatric research*, 40(4), 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.09.001>
- Pogue-Geile, M. F., & Harrow, M. (1985). Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull*, 11(3), 427-439. <https://doi.org/10.1093/schbul/11.3.427>
- Prospective Studies Collaboration (2007). Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet*, 370(9602), 1829-1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)
- Puig, J., Blasco, G., Daunis-i-Estadella, J., Molina, X., Xifra, G., Ricart, W., Pedraza, S., Fernandez-Aranda, F., & Fernández-Real, J. M. (2015). Hypothalamic damage is associated with inflammatory markers and worse cognitive performance in obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(2), E276-E281. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2682>
- Quarta, C., Fioramonti, X., & Cota, D. (2020). POMC neurons dysfunction in diet-induced metabolic disease: hallmark or mechanism of disease? *Neuroscience*, 447, 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.09.031>
- Quetelet, A. (1832). Recherches sur le poids de l'homme aux différens âges. *Nouveaux mémoires de l'Académie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles*, 7, 1-1. Retrieved from <https://eudml.org/doc/18053> [abgerufen am 21.01.2023].

- Ren, W., Ma, J., Li, J., Zhang, Z., & Wang, M. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Lipid Metabolism in Aging Adults. *Front Aging Neurosci*, 9, 334. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00334>
- Ren, X., Ferreira, J., Zhou, L., Shammah-Lagnado, S. J., Yeckel, C. W., & de Araujo, I. E. (2010). Nutrient selection in the absence of taste receptor signaling. *Journal of Neuroscience*, 30(23), 8012-8023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5749-09.2010>
- Rey, M. J., Schulz, P., Costa, C., Dick, P., & Tissot, R. (1989). Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *International clinical psychopharmacology*, 4(2), 95-104. <https://doi.org/10.1097/00004850-198904000-00001>
- Robison, A., Thakkar, K. N., & Diwadkar, V. A. (2020). Cognition and reward circuits in schizophrenia: synergistic, not separate. *Biological psychiatry*, 87(3), 204-214. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.021>
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Lefaucheur, J. P., Leocani, L., . . . Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*, 132(1), 269-306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120(12), 2008-2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Roth, C. L. (2015). Hypothalamic Obesity in Craniopharyngioma Patients: Disturbed Energy Homeostasis Related to Extent of Hypothalamic Damage and Its Implication for Obesity Intervention. *J Clin Med*, 4(9), 1774-1797. <https://doi.org/10.3390/jcm4091774>
- Rothman, K. J. (2008). BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes (Lond)*, 32 Suppl 3, S56-59. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.87>
- Rounis, E., Lee, L., Siebner, H. R., Rowe, J. B., Friston, K. J., Rothwell, J. C., & Frackowiak, R. S. (2005). Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor

- system connectivity following rTMS to the primary motor cortex. *Neuroimage*, 26(1), 164-176. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.037>
- Rusjan, P. M., Barr, M. S., Farzan, F., Arenovich, T., Maller, J. J., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2010). Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp*, 31(11), 1643-1652. <https://doi.org/10.1002/hbm.20964>
- Saari, K., Jokelainen, J., Veijola, J., Koponen, H., Jones, P., Savolainen, M., Järvelin, M. R., Lauren, L., Isohanni, M., & Lindeman, S. (2004). Serum lipids in schizophrenia and other functional psychoses: a general population northern Finland 1966 birth cohort survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(4), 279-285. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00358.x>
- Sadamatsu, M., Kato, N., Iida, H., Takahashi, S., Sakaue, K., Takahashi, K., Hashida, S., & Ishikawa, E. (1995). The 24-hour rhythms in plasma growth hormone, prolactin and thyroid stimulating hormone: effect of sleep deprivation. *J Neuroendocrinol*, 7(8), 597-606. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1995.tb00797.x>
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64(10), 1123-1131. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Sanfilipo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., Arena, L., Loneragan, C., Lautin, A., Feiner, D., Rotrosen, J., & Wolkin, A. (2000). Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 57(5), 471-480. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.471>
- Sarwar, N., Danesh, J., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, G., Wareham, N., Bingham, S., Boekholdt, S. M., Khaw, K. T., & Gudnason, V. (2007). Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, 115(4), 450-458. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.637793>
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Houben, I. (2003). *Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen. DSM-IV-TR*. Göttingen: Hogrefe.

- Sato, E., Yamanishi, T., Imai, Y., Kobayashi, M., Sakamoto, T., Ono, Y., Fujii, A., Yamaguchi, T., Nakamura, T., & Ueda, Y. (2017). High-Frequency Continuous Pulsed Magnetic Stimulation Does Not Adversely Affect Development on Whole Body Organs in Female Sprague–Dawley Rats. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, 9(2), 102-106. <https://doi.org/10.1111/luts.12115>
- Schlaaff, K., Dobrowolny, H., Frodl, T., Mawrin, C., Gos, T., Steiner, J., & Bogerts, B. (2020). Increased densities of T and B lymphocytes indicate neuroinflammation in subgroups of schizophrenia and mood disorder patients. *Brain Behav Immun*, 88, 497-506. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.021>
- Schleicher, E., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Freckmann, G., Heinemann, L., Nauck, M., & Landgraf, R. (2022). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021. *Der Diabetologe*, 18, 41-48. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/s11428-021-00847-4> [abgerufen am 21.01.2023].
- Schmitt, A., Hasan, A., Gruber, O., & Falkai, P. (2011). Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261 Suppl 2(Suppl 2), S150-154. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0242-2>
- Schmitt, A., Steyskal, C., Bernstein, H. G., Schneider-Axmann, T., Parlapani, E., Schaeffer, E. L., Gattaz, W. F., Bogerts, B., Schmitz, C., & Falkai, P. (2009). Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol*, 117(4), 395-407. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0430-y>
- Selvin, E., Steffes, M. W., Zhu, H., Matsushita, K., Wagenknecht, L., Pankow, J., Coresh, J., & Brancati, F. L. (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*, 362(9), 800-811. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908359>
- Seong, J., Kang, J. Y., Sun, J. S., & Kim, K. W. (2019). Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Archives of pharmacal research*, 42(5), 383-392. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01138-9>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of clinical psychiatry*, 59(20), 22-33. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881538/> [abgerufen am 21.01.2023].

- Shi, C., Yu, X., Cheung, E. F., Shum, D. H., & Chan, R. C. (2014). Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, *215*(3), 505-513. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.019>
- Sicras-Mainar, A., Maurino, J., Ruiz-Beato, E., & Navarro-Artieda, R. (2015). Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *11*, 51-57. <https://doi.org/10.2147/ndt.S75449>
- Small, D. M., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, *19*(4), 1709-1715. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00253-2](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00253-2)
- Small, D. M., Zatorre, R. J., Dagher, A., Evans, A. C., & Jones-Gotman, M. (2001). Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain*, *124*(9), 1720-1733. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1720>
- Solomon, D. H., Massarotti, E., Garg, R., Liu, J., Canning, C., & Schneeweiss, S. (2011). Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *Jama*, *305*(24), 2525-2531. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.878>
- Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., & Wentworth, D. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, *16*(2), 434-444. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.2.434>
- Starzer, M. S. K., Nordentoft, M., & Hjorthøj, C. (2018). Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am J Psychiatry*, *175*(4), 343-350. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17020223>
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020). Anteile an der deutschen Erwachsenenbevölkerung nach Körpermaßen (BMI) und Altersgruppen im Jahr 2017. . Hg. v. Statistisches Bundesamt (Destatis). Retrieved from https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/_inhalt.html [abgerufen am 21.01.2023].
- Stevens, J. R. (1982). Neuropathology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *39*(10), 1131-1139. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290100011003>

- Stice, E., Yokum, S., Blum, K., & Bohon, C. (2010). Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *Journal of Neuroscience*, *30*(39), 13105-13109. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2105-10.2010>
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*, *21*(15), Rc157. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-15-j0003.2001>
- Stubbs, B., Firth, J., Berry, A., Schuch, F. B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Veronesse, N., Williams, J., Craig, T., Yung, A. R., & Vancampfort, D. (2016). How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr Res*, *176*(2-3), 431-440. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.017>
- Su, T.-P., Huang, C.-C., & Wei, I.-H. (2005). Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(7), 930-937. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0718>
- Su, X., Wang, X., Pan, X., Zhang, X., Lu, X., Zhao, L., Chen, Y., Shang, Y., Zhu, L., Lu, S., Zhu, X., Wu, F., & Xiu, M. (2022). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in inducing weight loss in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind controlled 4-week study. *Curr Neuropharmacol*. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220524123315>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(12), 1187-1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Sullivan, R. M., & Gratton, A. (2002). Prefrontal cortical regulation of hypothalamic–pituitary–adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(1-2), 99-114. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00038-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00038-5)
- Taber, K. H., Black, D. N., Porrino, L. J., & Hurley, R. A. (2012). Neuroanatomy of dopamine: reward and addiction. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *24*(1), 1-4. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.24.1.1>
- Terada, K., Murata, A., Toki, E., Goto, S., Yamakawa, H., Setoguchi, S., Watase, D., Koga, M., Takata, J., Matsunaga, K., & Karube, Y. (2020). Atypical Antipsychotic Drug Ziprasidone Protects against Rotenone-Induced Neurotoxicity: An In Vitro Study. *Molecules*, *25*(18). <https://doi.org/10.3390/molecules25184206>

- Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., Zhao, X., Sarruf, D. A., Izgur, V., Maravilla, K. R., Nguyen, H. T., Fischer, J. D., Matsen, M. E., Wisse, B. E., Morton, G. J., Horvath, T. L., Baskin, D. G., Tschöp, M. H., & Schwartz, M. W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*, *122*(1), 153-162. <https://doi.org/10.1172/jci59660>
- Tian, L., Sun, S. S., Cui, L. B., Wang, S. Q., Peng, Z. W., Tan, Q. R., Hou, W. G., & Cai, M. (2020). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Elicits Antidepressant- and Anxiolytic-like Effect via Nuclear Factor-E2-related Factor 2-mediated Anti-inflammation Mechanism in Rats. *Neuroscience*, *429*, 119-133. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.12.025>
- Tkachev, D., Mimmack, M. L., Ryan, M. M., Wayland, M., Freeman, T., Jones, P. B., Starkey, M., Webster, M. J., Yolken, R. H., & Bahn, S. (2003). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, *362*(9386), 798-805. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14289-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14289-4)
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, *19*(2), 203-214. [https://doi.org/10.1016/s0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/s0887-6177(03)00039-8)
- Trojak, B., Chauvet-Gelinier, J. C., Vergès, B., & Bonin, B. (2011). Significant increase in plasma thyroid-stimulating hormone during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *23*(1), E12. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.1.jnpe12>
- Tseng, P. T., Zeng, B. S., Hung, C. M., Liang, C. S., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Brunoni, A. R., Su, K. P., Tu, Y. K., Wu, Y. C., Chen, T. Y., Li, D. J., Lin, P. Y., Hsu, C. W., Chen, Y. W., Suen, M. W., Satogami, K., Takahashi, S., Wu, C. K., . . . Li, C. T. (2022). Assessment of Noninvasive Brain Stimulation Interventions for Negative Symptoms of Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *79*(8), 770-779. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1513>
- Tsuang, M. (2000). Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*, *47*(3), 210-220. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00289-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00289-9)
- Uher, R., Yoganathan, D., Mogg, A., Eranti, S. V., Treasure, J., Campbell, I. C., McLoughlin, D. M., & Schmidt, U. (2005). Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry*, *58*(10), 840-842. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.043>

- Val-Laillet, D., Aarts, E., Weber, B., Ferrari, M., Quaresima, V., Stoeckel, L., Alonso-Alonso, M., Audette, M., Malbert, C.-H., & Stice, E. (2015). Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage: Clinical*, 8, 1-31. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.016>
- Valdearcos, M., Xu, A. W., & Koliwad, S. K. (2015). Hypothalamic inflammation in the control of metabolic function. *Annu Rev Physiol*, 77, 131-160. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071656>
- Van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., Uher, R., Campbell, I., & Schmidt, U. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biol Psychiatry*, 67(8), 793-795. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.023>
- van Winkel, R., Stefanis, N. C., & Myin-Germeys, I. (2008). Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull*, 34(6), 1095-1105. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn101>
- Vancampfort, D., Correll, C. U., Galling, B., Probst, M., De Hert, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Lally, J., & Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*, 15(2), 166-174. <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
- Vancampfort, D., Knapen, J., Probst, M., Scheewe, T., Remans, S., & De Hert, M. (2012). A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 125(5), 352-362. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01814.x>
- Vancampfort, D., Probst, M., Scheewe, T., De Herdt, A., Sweers, K., Knapen, J., van Winkel, R., & De Hert, M. (2013). Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatry research*, 207(1-2), 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.026>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J. S., Thanos, P. K., Logan, J., Alexoff, D., Ding, Y.-S., Wong, C., & Ma, Y. (2008). Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*, 42(4), 1537-1543. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.002>

- Wang, A. K., & Miller, B. J. (2018). Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull*, *44*(1), 75-83. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx035>
- Wang, G.-J., Volkow, N. D., & Fowler, J. S. (2002). The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert opinion on therapeutic targets*, *6*(5), 601-609. <https://doi.org/10.1517/14728222.6.5.601>
- Wang, G.-J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., Netusll, N., & Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet*, *357*(9253), 354-357. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03643-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03643-6)
- Wang, H., Geng, Y., Han, B., Qiang, J., Li, X., Sun, M., Wang, Q., & Wang, M. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation applications normalized prefrontal dysfunctions and cognitive-related metabolic profiling in aged mice. *PLoS One*, *8*(11), e81482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081482>
- Wang, J., Zhou, Y., Gan, H., Pang, J., Li, H., Wang, J., & Li, C. (2017). Efficacy towards negative symptoms and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for patients with schizophrenia: a systematic review. *Shanghai Archives of Psychiatry*, *29*(2), 61. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217024>
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *108*(1), 1-16. [https://doi.org/10.1016/s0168-5597\(97\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0168-5597(97)00096-8)
- Wassermann, E. M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K., & Hallett, M. (1996). Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, *101*(5), 412-417. [https://doi.org/10.1016/0924-980X\(96\)96004-X](https://doi.org/10.1016/0924-980X(96)96004-X)
- Watts, C. A. (1985). A long-term follow-up of schizophrenic patients: 1946-1983. *J Clin Psychiatry*, *46*(6), 210-216. Retrieved from <https://psycnet.apa.org/record/1986-14665-001> [abgerufen am 21.01.2023].
- Wei, Y., Zhu, J., Pan, S., Su, H., Li, H., & Wang, J. (2017). Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *Shanghai Arch Psychiatry*, *29*(6), 328-342. <https://doi.org/10.11919%2Fj.issn.1002-0829.217106>

- WHO. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234459/> [abgerufen am 21.01.2023].
- Williams, G., Bing, C., Cai, X. J., Harrold, J. A., King, P. J., & Liu, X. H. (2001). The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav*, 74(4-5), 683-701. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(01\)00612-6](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00612-6)
- Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Sullivan, L., Parise, H., & Kannel, W. B. (2002). Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Archives of internal medicine*, 162(16), 1867-1872. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.16.1867>
- Wobrock, T., Guse, B., Cordes, J., Wölwer, W., Winterer, G., Gaebel, W., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Hajak, G., Ohmann, C., Verde, P. E., Rietschel, M., Ahmed, R., Honer, W. G., Malchow, B., Schneider-Axmann, T., Falkai, P., & Hasan, A. (2015). Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry*, 77(11), 979-988. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.009>
- Wolkin, A., Sanfilipo, M., Wolf, A. P., Angrist, B., Brodie, J. D., & Rotrosen, J. (1992). Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49(12), 959-965. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120047007>
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64(6), 663-667. [doi:https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0607](https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0607)
- Xi, H. (2022). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Prospective Treatment Option Against Obesity for Schizophrenia Patients? (unveröffentlichte Masterarbeit). Universität Maastricht.
- Zeng, B. Y., Zeng, B. S., Chen, Y. W., Hung, C. M., Sun, C. K., Cheng, Y. S., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Brunoni, A. R., Su, K. P., Tu, Y. K., Wu, Y. C., Chen, T. Y., Lin, P. Y., Liang, C. S., Hsu, C. W., Tseng, P. T., & Li, C. T. (2021). Efficacy and acceptability of noninvasive brain stimulation interventions for weight reduction in obesity: a pilot network meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*, 45(8), 1705-1716. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00833-2>

- Zhao, X., Li, Y., Tian, Q., Zhu, B., & Zhao, Z. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in elderly patients with refractory depression. *J Int Med Res*, 47(5), 1848-1855. <https://doi.org/10.1177/0300060518817417>
- Zubin, J. (1985). Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? *Schizophr Bull*, 11(3), 461-470. <https://doi.org/10.1093/schbul/11.3.461>
- Zuo, C., Cao, H., Feng, F., Li, G., Huang, Y., Zhu, L., Gu, Z., Yang, Y., Chen, J., Jiang, Y., & Wang, F. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation exerts anti-inflammatory effects via modulating glial activation in mice with chronic unpredictable mild stress-induced depression. *Int Immunopharmacol*, 109, 108788. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108788>

Danksagung

Das Zustandekommen dieser Arbeit haben verschiedene Personen ermöglicht, denen ich meinen herzlichen Dank aussprechen möchte.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Prof. Dr. med. Joachim Cordes für die Überlassung des spannenden Themas und die große Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Frau Christina Engelke, Frau Serena Backschat und Frau Lilith Philomena Laflör möchte ich ebenfalls einen besonders großen Dank für die Beratung und Hilfestellung in statistischen, stilistischen und konzeptionellen Fragen sowie ihre anhaltend motivierende Haltung aussprechen.

Meinen Eltern und Maresa möchte ich für die anhaltende Unterstützung meiner Ziele und ihre Geduld danken.