

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Lehrstuhlinhaberin: Univ.-Prof. Dr. med. Eva Meisenzahl

Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten, offenen multizentrischen Studie zur
Prävention einer Gewichtszunahme bei an Schizophrenie erkrankten Menschen –
Prädiktoren der Zunahme des metabolischen Risikos unter atypischen Antipsychotika

Dissertation

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

vorgelegt von

Hae-Yeon Cho

(2025)

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

Zweitgutachterin: Prof. Dr. rer. Nat. Sabrina Kastaun, Dipl.-Psych.

Drittgutachterin: Prof. Dr. med. Barbara Hoffmann

Zusammenfassung

Hintergrund: Die durch Antipsychotika induzierte Zunahme von Körpergewicht und Erhöhung von metabolischen Parametern sind klinisch relevante Nebenwirkungen. Es fehlen Kenntnisse über Prädiktoren dieser Nebenwirkungen und evaluierte Programme zu deren Minderung in der Behandlung.

Fragestellung: Die Fragestellung der Studie ist der Effekt des Programms „Bewegung Ernährung Lernen Akzeptieren“ (BELA) auf die Gewichtsentwicklung und auf die Veränderungen metabolischer Parameter unter Antipsychotika-Behandlung. Die sekundäre Fragestellung ist die Analyse möglicher Prädiktoren der mit Antipsychotika assoziierten Gewichtszunahme.

Methoden: In einem kontrolliert-randomisierten, multizentrischen Design wurden die Daten von 35 an Schizophrenie erkrankten Menschen unter Behandlung mit Olanzapin oder Quetiapin analysiert. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 2007 und 2011 an vier Zentren. Nach der Randomisierung erhielt die Interventionsgruppe zusätzlich zur Standardbehandlung das zehnwöchige BELA-Programm. Die Messung des Gewichtes und der Vital- und Laborparameter erfolgte in beiden Gruppen zum Einschluss, zu Beginn der Studie, nach 4 und nach 10 Wochen. In der Analyse möglicher Prädiktoren der Gewichtszunahme wurden Alter, Geschlecht, BMI, Bauchumfang sowie Vital- und Laborparameter gruppenunabhängig untersucht. Hierbei wurde zum einen nach einem linearen Zusammenhang untersucht und zum anderen dichotomisiert analysiert.

Ergebnisse: Die Kontrollgruppe wies eine signifikant höhere Negativsymptomatik und ein in der Tendenz höheres Ausgangsgewicht als die Interventionsgruppe auf. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Gewichtsentwicklung sowie in den Veränderungen von Vital- und Laborparametern zwischen den Studiengruppen festgestellt werden. Gruppenunabhängig prädizierten ein normwertiges HDL und eine normwertige Nüchtern-Glucose eine höhere Gewichtszunahme.

Schlussfolgerung: Die kleine Studienpopulation schränkt die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ein. Die Gruppenunterschiede des Ausgangsgewichts und der Negativsymptomatik können medikamentöse Compliance und Nebenwirkungen beeinflusst haben. Die prädiktive Rolle normwertiger HDL- und Glucosewerte für

eine höhere Gewichtszunahme unter Antipsychotika ist plausibel aufgrund des bekannten erhöhten Risikos bei normalgewichtigen Menschen.

Summary

Background: Antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances are clinically relevant side effects. There is not enough knowledge about the predictors of these side effects as well as about evaluated programs to reduce them during pharmacotherapy.

Objective: This study was conducted to prove the effect of the program “Bewegung Ernährung Lernen Akzeptieren“(BELA) on the changes in weight and metabolic parameters during pharmacotherapy with an antipsychotic. The secondary question was to analyze possible predictors of antipsychotic-induced weight gain.

Design and Methods: We analyzed the data of 35 patients with schizophrenia in a randomized, controlled, multicentric trial. The patients were treated with olanzapine or quetiapine. The recruitment took place from 2007 to 2011 in four study centers. After the randomization, the intervention group (IG) was treated with BELA-program over ten weeks in addition to the standard therapy. The weight, vital, and metabolic parameters were assessed at baseline, at the beginning of the intervention, after four and ten weeks. In search of possible predictors of weight gain, age, sex, weight, BMI, waist circumference, vital, and metabolic parameters were analyzed after lifting the randomization. The parameters were first examined by a linear regression analysis to find a correlation, followed by an analysis in a dichotomized manner.

Results: The control group showed a significantly higher negative symptom and had a tendency for a higher baseline weight than the intervention group. No significant difference in mean weight changes or changes in vital and metabolic parameters could be found between both study groups. Independent of the allocation, a normal HDL-C and a normal fasting plasma glucose could predict a higher weight gain.

Conclusion: The small sample size limits the interpretability of the results. The differences in baseline weight and negative symptoms between the study groups might have influenced medication compliance and side effects. The predictive role of normal HDL-C and normal fasting plasma glucose for a higher weight gain is plausible due to the well-known risk for patients with normal weight.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| 5HT | 5-Hydroxytryptophan |
| ADA | American Diabetic Association |
| AAP | Atypisches Antipsychotikum |
| AP | Antipsychotikum |
| APA | American Psychiatric Association |
| BELA | Bewegung Ernährung Lernen Akzeptieren |
| BMI | Body-Mass-Index |
| EPMS | Extrapyramidalmotorische Störung |
| FEP | First-Episode Psychosis |
| FBek | Fragebogen zur Beurteilung des eigenen Körpers |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| KAP | Klassisches Antipsychotikum |
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LOCF | Last Observation Carried Forward |
| MetS | Metabolisches Syndrom |
| PANSS | Positive and Negative Syndrome Scale |
| PSL | Persönliche/Soziale Leistungsskala |
| SD | Standardabweichung |
| SF-36 | Short Form (36) Gesundheitsfragebogen |
| TGA | Triglyzeride |
| UAW | Unerwünschte Arzneiwirkung |
| WHR | Waist Hip Ratio |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Zusammenfassung..... | I |
| Summary..... | II |
| Abkürzungsverzeichnis..... | III |
| Inhaltsverzeichnis..... | IV |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Bedeutung von Übergewicht für Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind..... | 1 |
| 1.2 Wirksamkeit eines Gewichtmanagementprogramms unter Antipsychotika | 5 |
| 1.2.1 Gewicht, Bauchumfang, BMI..... | 10 |
| 1.2.2 Vitalparameter..... | 10 |
| 1.2.3 Laborparameter..... | 11 |
| 1.3 Mögliche Prädiktoren einer Gewichtszunahme unter Antipsychotika..... | 13 |
| 1.3.1 Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI und Bauchumfang..... | 13 |
| 1.3.2 Vitalparameter..... | 16 |
| 1.3.3 Laborparameter..... | 17 |
| 2 Fragestellungen zur BELA-Studie..... | 19 |
| 2.1 Wirksamkeit des BELA-Programms gegenüber Routinebehandlung..... | 19 |
| 2.1.1 Gewicht, Bauchumfang, BMI..... | 21 |
| 2.1.2 Vitalparameter: systolischer und diastolischer Blutdruck..... | 21 |
| 2.1.3 Laborparameter: LDL, HDL, TGA, Gesamtcholesterin und Nüchtern- Glucose..... | 21 |
| 2.2 Prädiktoren für eine Gewichtszunahme unabhängig von der Intervention 22 | |
| 2.2.1 Alter, Geschlecht, Ausgangs-Gewicht, -BMI und -Bauchumfang..... | 22 |
| 2.2.2 Vitalparameter: systolischer und diastolischer Blutdruck..... | 22 |
| 2.2.3 Laborparameter: LDL, HDL, TGA, Gesamtcholesterin und Nüchtern- Glucose..... | 23 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3 | Material und Methodik..... | 23 |
| 3.1 | Stichprobenbeschreibung der BELA-Studie (Cordes et al. 2013)..... | 23 |
| 3.1.1 | Stichprobenrekrutierung..... | 23 |
| 3.1.2 | Randomisierung und Dropouts..... | 24 |
| 3.1.3 | Beschreibung der Studienpopulation..... | 26 |
| 3.2 | Studiendesign (Cordes et al. 2009)..... | 29 |
| 3.3 | Ein- und Ausschlusskriterien..... | 33 |
| 3.4 | Ethikvotum..... | 34 |
| 3.5 | Verfahren bei vorzeitigem Ende der Behandlung im Rahmen der klinischen Prüfung..... | 34 |
| 3.6 | Selektionskriterien und Variablenbeschreibung..... | 34 |
| 3.7 | Statistische Analyse..... | 36 |
| 4 | Ergebnisse..... | 37 |
| 4.1 | Wirksamkeit des BELA-Programms gegenüber Routinebehandlung (Cordes 2013)..... | 37 |
| 4.1.1 | Gewicht, Bauchumfang, BMI..... | 38 |
| 4.1.2 | Vitalparameter..... | 41 |
| 4.1.3 | Laborparameter..... | 42 |
| 4.2 | Prädiktorenanalyse für eine Gewichtsentwicklung unabhängig von der Intervention..... | 43 |
| 4.2.1 | Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI und Bauchumfang..... | 44 |
| 4.2.2 | Vitalparameter..... | 49 |
| 4.2.3 | Laborparameter..... | 53 |
| 5 | Diskussion..... | 61 |
| 5.1 | Wirksamkeit des BELA-Programms gegenüber Routinebehandlung..... | 61 |
| 5.1.1 | Gewicht, Bauchumfang, BMI..... | 64 |
| 5.1.2 | Vitalparameter..... | 67 |
| 5.1.3 | Laborparameter..... | 67 |
| 5.2 | Prädiktoren für eine Gewichtszunahme unabhängig von der Intervention..... | 69 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5.2.1 | Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI und Bauchumfang..... | 70 |
| 5.2.2 | Vitalparameter..... | 73 |
| 5.2.3 | Laborparameter..... | 75 |
| 5.3 | Limitationen..... | 78 |
| 6 | Schlussfolgerung..... | 79 |
| 7 | Literaturverzeichnis..... | 82 |
| | Danksagung..... | 1 |

1 Einleitung

1.1 Bedeutung von Übergewicht für Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind

Übergewicht (*Body-Mass-Index* $> 25 \text{ kg/m}^2$ (Howard, 2006)) stellt ein gravierendes gesundheitliches und ökonomisches Problem dar (Caballero, 2019). Weltweit sind über zwei Milliarden Menschen von Übergewicht betroffen (Caballero, 2019). Die Folgen von Übergewicht reichen von erhöhten kardiovaskulären und metabolischen Risiken bis hin zur höheren Mortalität (Caballero, 2019; Danaei, 2014). Die kardiovaskulären und/oder metabolischen Folgeerkrankungen des Übergewichts verlaufen meist chronisch. Sie stellen sich behandlungs- und kostenintensiv dar, sodass die ökonomischen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem nicht unerheblich sind (Tremmel et al., 2017; Withrow & Alter, 2011). Die Menschen, die an Schizophrenie leiden, haben eine 1,5- bis 2-fach erhöhte Prävalenz für Übergewicht (Allison et al., 1999; ADA, 2004). Etwa die Hälfte der übergewichtigen Patient:innen entwickeln ein Metabolisches Syndrom (MetS) (Lieberman et al., 2005). Sie weisen eine 2-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit auf, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken (Hennekens et al., 2005).

Es liegen Hinweise vor, dass die an Schizophrenie erkrankten Menschen vor Beginn einer Pharmakotherapie mit einem Antipsychotikum bereits ein pathologisch verändertes metabolisches Profil aufweisen. Thakore et al. untersuchten 15 medikamentös unbehandelte Patient:innen mit Schizophrenie auf ihr Gewicht, *Waist-Hip-Ratio* (WHR) und ihre intraabdominelle Fettakkumulation; die intraabdominelle Fettakkumulation wurde mittels einer Abdomen-Computertomographie erfasst (2002). Sie stellten fest, dass die Patient:innen mit Schizophrenie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nicht nur einen höheren BMI und eine höhere WHR, sondern auch eine 3-fach höhere intraabdominelle Fettakkumulation hatten (Thakore et al., 2002). Bioque et al. zeigten im Rahmen einer naturalistischen kontrollierten Beobachtung über zwei Jahre, dass die *first-Episode-psychosis* (FEP)-Patient:innen bereits zu Beginn der pharmakologischen Behandlung ein pathologisch verändertes metabolisches Profil im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen (2016). In dieser Untersuchung wurden die FEP-Patient:innen mit einer AAP-Einnahmedauer > 12 Monate von der Beobachtung ausgeschlossen (Bioque et al., 2016), sodass von einer kurzen Einnahmedauer von AAP ausgegangen werden kann. Cordes et al. untersuchten die Proband:innen der PREVENT-Studie, bei

denen klinisch ein hohes Risiko, an einer FEP zu erkranken, vorlag, auf ihre Prävalenz für das MetS (2017). Sie verglichen die PREVENT-Population mit der Studienpopulation der German Metabolic and Cardiovascular Risk Study (GEMCAS). Die Proband:innen der PREVENT-Studie zeigten ein pathologisch reduziertes HDL im Serum im Vergleich zur GEMCAS-Population, die männlichen PREVENT-Proband:innen zeigten zudem eine erhöhte Nüchtern-Glucose und als Folge eine erhöhte Prävalenz für Diabetes. Die weiblichen PREVENT-Proband:innen zeigten einen höheren Bauchumfang als die weiblichen Proband:innen von GEMCAS. Diese Ergebnisse sind zwar statistisch nicht signifikant, haben aber eine Bedeutung, da die untersuchten Proband:innen vor dem Erkrankungsbeginn in einem unmedizierten, vor allem AAP-naiven Zustand auf ihr metabolisches Ausgangsprofil untersucht wurden und auf ein pathologisch verändertes metabolisches Grundprofil unabhängig von einer pharmakologischen Behandlung hinweisen (Cordes et al., 2017).

Erschwerend kommt hinzu, dass Patient:innen mit Schizophrenie krankheitsbedingt ein Verhalten zeigen, welches die Entwicklung von Übergewicht und MetS begünstigt (Hennekens et al., 2005; Papanastasiou, 2013; Rojo et al., 2015). Hierzu gehört die ungesunde Ernährung, die sie häufiger nachgehen im Vergleich zur Normbevölkerung (Papanastasiou, 2013). Diese ist bedingt durch die Tendenz zur vermehrten Kalorienaufnahme (Rojo et al., 2015), vor allem in Form von hoch verarbeiteten Nahrungsmitteln wie Fastfood (Papanastasiou, 2013), verstärkt durch das fehlende Wissen über die gesunde Ernährung und dessen Notwendigkeit (Papanastasiou, 2013). Sie neigen dazu, sich weniger zu bewegen, sodass es zur Minderung der Muskelkraft, Körperbalance und der physischen Fitness kommt, die im Umkehrschluss zur weiteren Gewichtszunahme führen kann (Papanastasiou, 2013; Perez-Cruzado et al., 2018; Rojo et al., 2015). Zudem gehen sie vermehrt gesundheitsschädigendem Verhalten wie z. B. exzessivem Rauchen nach (Hennekens et al., 2005; Kritharides et al., 2017; Papanastasiou, 2013; Pérez-Iglesias et al., 2014). Sie sind eingeschränkt in der Lage, das nötige medizinische Versorgungsangebot in Anspruch zu nehmen (Hennekens et al., 2005; Ventriglio et al., 2015). Wenn sie die notwendige medizinische Behandlung aufsuchen, besteht das Risiko, eine allgemeine medizinische Versorgung zu erhalten, die im Vergleich zur Normbevölkerung stärker defizitär ist (Hennekens et al., 2005; Kritharides et al., 2017). Diese Barriere zur Versorgung ist bedingt durch die Symptomatik und Unfähigkeit der Patient:innen, ihre Symptome zu schildern (Salvador Robert et al., 2021).

Sie wird auch durch das medizinische Personal und die Versorgungsstruktur aufrecht erhalten (Salvador Robert et al., 2021). Durch die Unterteilung der medizinischen Versorgung in unterschiedliche Fachbereiche stellt das Aufsuchen des zutreffenden Bereiches eine Herausforderung für die Patient:innen dar (Salvador Robert et al., 2021). Oftmals sind die Psychiater:innen die einzigen medizinischen Kontakte, die die Patient:innen nachgehen, hierbei werden körperliche Symptome nicht immer zutreffend und zielführend erkannt (Kritharides et al., 2017). Das medizinische Personal, das Psychiatrie unerfahren ist, neigt sich dazu sich unsicher oder gar ängstlich gegenüber Patient:innen mit Schizophrenie zu fühlen, wodurch die symptomgerechte Behandlung beeinträchtigt werden kann (Salvador Robert et al., 2021).

Die genannten, gesundheitsschädigenden Verhalten werden oftmals mit der Negativsymptomatik in Zusammenhang gebracht. Durch die Negativsymptomatik sind die Patient:innen weniger in der Lage, der Selbstfürsorge nachzugehen oder Motivation zur Behandlung zu entwickeln (Acosta et al., 2012; Janssen et al., 2006). Es wird vermutet, dass die Motivation zur Veränderung der Lebensführung und damit die Fähigkeit, die kardiovaskulären Risikofaktoren zu reduzieren, fehlen (Allison et al., 2009). Dadurch werden die gesundheitsgefährdenden Faktoren aufrechterhalten und diese führen zu einer erhöhten Prämorbidität (Hennekens et al., 2005; Kritharides et al., 2017; Ventriglio et al., 2015), die ohnehin durch die höhere Suizidrate gegenüber der Normbevölkerung erhöht ist (Hennekens et al., 2005; Olfson et al., 2021; Sher & Kahn, 2019).

Ein wichtiger Faktor ist die Gewichtszunahme und die Erhöhung von metabolischen Parametern als klinisch relevante unerwünschte Arzneiwirkungen der antipsychotischen Behandlung (Allison et al., 1999; Bak et al., 2014; Leucht et al., 2009). Fast alle antipsychotischen Präparate führen zur Gewichtszunahme (Allison et al., 1999; Bak et al., 2014; Leucht et al., 2009). Die bisherige Literaturlage zeigt, dass die Gewichtszunahme unter bestimmten atypischen Antipsychotika (AAP) ausgeprägter ist als unter Behandlung mit den klassischen Antipsychotika (KAP) (Huhn et al., 2019; Leucht et al., 2009). Bei beiden Arten der Antipsychotika handelt es sich um heterogene Substanzgruppen und es gibt klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen im Nebenwirkungsprofil gibt (Leucht et al., 2009): Unter Clozapin und Olanzapin wurde die ausgeprägteste Gewichtszunahme beobachtet (Bak et al., 2014; Leucht et al., 2009; Liebermann et al., 2005; Rummel-Kluge et al., 2010). Das Quetiapin

nimmt mit dem Risperidon eine Mittelstellung in ihrer gewichtsmodulierenden Potenz ein (Brecher et al., 2007; Leucht et al., 2009). Am wenigsten gewichtsmodulierendes Potenzial weisen Aripiprazol und Ziprasidon auf (Bak et al., 2014; Liebermann et al. 2005; Parsons et al., 2009). Die Nutzung von AAPs wird trotzdem den KAPs vorgezogen: Eine bessere Wirksamkeit kann zwar den AAPs im Vergleich zu den KAPs nicht grundsätzlich zugeschrieben werden (Kahn et al., 2008), sie führen aber weniger zu extrapyramidalen Störungen sowie weniger zu Spätdyskinesien (Leucht et al., 2009; Margolese et al., 2005). Die Behandlung mit einem AAP wird offenbar insgesamt als verträglicher von den Betroffenen empfunden und die Behandlung mit AAPs wird im Vergleich zur Nutzung der KAPs seltener abgebrochen (Kahn et al., 2008). Neben einer medikamentös-induzierten Gewichtszunahme treten ebenfalls induzierte Veränderungen von kardiovaskulären (Allison et al., 1999, 2009; Correll et al., 2011) und metabolischen Parametern auf (Medved et al., 2009; Panagiotopoulos et al., 2012; Pérez-Iglesias et al., 2014; Rummel-Kluge et al., 2010; Townsend et al., 2018). Hierdurch wird die Entwicklung einer kardiovaskulären und/oder metabolischen Folgeerkrankung begünstigt.

Ein klinisch relevantes Problem stellt eine signifikante Gewichtszunahme von $\geq 7\%$ des Ausgangsgewichts dar (Allison et al., 1999; Álvarez-Jiménez et al., 2006; Kinon et al., 2005; Sachs and Guille, 1999), sowie die rasche Gewichtszunahme zu Beginn der medikamentösen Behandlung (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Rummel-Kluge et al., 2010). Besonders von diesen akut auftretenden Nebenwirkungen sind die FEP-Patient:innen in den ersten Wochen der antipsychotischen Pharmakotherapie betroffen (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Tarricone et al., 2008). Sie erleiden eine besonders rasche und hohe Gewichtszunahme in den ersten Wochen der Psychopharmakotherapie. Die Wahl des antipsychotischen Präparates nach den Kriterien der Wirksamkeit, Verträglichkeit insbesondere hinsichtlich langfristiger Folgen wie der Gewichtszunahme ist von hoher klinischer Relevanz (Fitzgerald et al., 2023; Lipkovich et al., 2008; Mustafa et al., 2018; O'Donoghue et al., 2014). Bei den medikamentös vorbehandelten Patient:innen spielt in der Risikoabklärung die Anamnese über die vorausgegangene Behandlung eine wichtige Rolle. Ein Zusammenhang zwischen der vorausgegangenen Pharmakotherapie und der AAP-induzierten Gewichtszunahme konnten Yang et al. nicht nachweisen (2022). Sie beobachteten, dass eine vorausgegangene Pharmakotherapie mit einem AAP, welches ein hohes metabolisches Risiko aufwies wie Clozapin und/oder Olanzapin, zu einem

signifikant höheren Anstieg des LDLs unter der aktuellen antipsychotischen Behandlung führte als eine Vorbehandlung mit einem Präparat mit einem niedrigeren, metabolischen Risiko (Yang et al., 2022).

Die AAP-assoziierte Gewichtszunahme stellt eine zusätzliche schwerwiegende Einschränkung und Reduktion der Lebensqualität der an Schizophrenie erkrankten Patient:innen dar (Allison et al., 2003). Sie kann einen vorzeitigen Abbruch der antipsychotischen Pharmakotherapie (Liebermann et al., 2005; Silverstone et al., 1988) und eine Chronifizierung der Symptomatik begünstigen (Silverstone et al., 1988) sowie die Chance zur Verbesserung der Lebensqualität durch ausreichende Symptomremission gefährden (Allison et al., 2003). Weiden et al. (2004) fanden Hinweise, dass das Vorliegen von Übergewicht ein Risiko für einen vorzeitigen Abbruch der Pharmakotherapie darstellen kann. Sie beobachteten, dass übergewichtige Patient:innen mit Schizophrenie gegenüber normgewichtigen Patient:innen ein 2,5-fach erhöhtes Risiko aufwiesen, die laufende medikamentöse Behandlung abzubrechen. Keine Aussagen wurden getroffen zu der Frage, ob Antipsychotika -induzierte Gewichtszunahme medikamentöse Non-Compliance fördern würde und ob ein Übergewicht vor Beginn der antipsychotischen Pharmakotherapie bereits ein Risiko für eine medikamentöse Non-Compliance darstellen könnte (Weiden et al., 2004).

Übergewicht kann zu einer langfristige Gefährdung der körperlichen Gesundheit führen (Correll et al., 2011) und zu Einschränkungen der Lebensqualität (Allison et al., 2003). Zusammenfassend liegt eine klinische Notwendigkeit in der Pharmakotherapie mit bestimmten Antipsychotika vor, frühzeitig wirksames Gewichtsmanagement für an Schizophrenie erkrankte Menschen verfügbar zu machen, um weiteren langfristigen gesundheitlichen Schäden vorzubeugen zu können (Mustafa et al., 2018; O'Donoghue et al., 2014; Tarricone et al., 2008).

1.2 Wirksamkeit eines Gewichtmanagementprogramms unter Antipsychotika

Bereits im Jahr 2004 betonte die *American Psychiatric Association* (APA) in Zusammenarbeit mit der *American Diabetic Association* (ADA) (2004) die Notwendigkeit eines frühzeitigen und regelmäßigen Gewichtsmonitorings, um eine signifikante Gewichtszunahme rechtzeitig zu erkennen und diese zu verhindern (ADA, 2004). Parallel zur Monitoring-Empfehlung wurden unterschiedliche

Gewichtsmanagement-Programme entworfen, um die Entwicklung einer signifikanten Gewichtszunahme zu verhindern. Untersucht wurden pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen auf ihre Wirkung auf die AAP-assoziierte Gewichtszunahme, wie im Folgenden aufgeführt. Das Problem einer adjuvanten pharmakologischen Behandlung ist das mögliche Auftreten von weiteren unerwünschten Arzneiwirkungen (Dayabandara et al., 2017). Zudem steigt bei einer Polypharmazie das Risiko von medikamentösen Interaktionen (Mair et al., 2020; Rojo et al., 2015). Bei nicht-pharmakologischen Interventionen wurden psychoedukativ-therapeutische Maßnahmen angewendet. Eine Annahme dieser Interventionist: Je mehr Wissen über die Krankheit und die notwendigen Ernährungs- und Lebensstilumstellungen vorliegt, desto eher sind die Patient:innen in der Lage, diese Maßnahmen umzusetzen. Dadurch könne der drohenden Gewichtszunahme oder dem bestehenden Übergewicht entgegengesteuert werden (Allison et al., 2009; Stroup et al., 2011).

Bisher wurde sowohl medikamentös als auch psychoedukativ-psychotherapeutisch versucht, der Gewichtsentwicklung sowie den Veränderungen der metabolischen Parameter unter einer Antipsychotika Behandlung entgegenzuwirken. Es liegen Ergebnisse vor, dass die Anwendung eines strukturierten Interventionsprogramms begleitend zur Psychopharmakotherapie diese Entwicklungen reduzieren oder gar vorbeugend wirken kann (Chen et al., 2009; Erickson et al., 2016; Evans et al., 2005; Kalarchian et al., 2005; Kwon et al., 2006; Menza et al., 2004; Sugawara et al., 2018). Es wird die klinische Notwendigkeit eines Interventionsprogramms begleitend zu bestimmten AAP-Behandlungen betont. Das BELA-Programm wurde als ein klinisch gut integrierbares, multimodales Gewichtsmanagement-Programm entworfen. Um die Indikation für ein solches Programm zu stellen, wären Prädiktoren hilfreich, die das Risiko für klinisch relevante Gewichts- und metabolische Änderungen unter bestimmten Antipsychotika frühzeitig anzeigen.

Die bisher durchgeführten Arbeiten über nicht-pharmakologische Interventionsmöglichkeiten unterscheiden sich inhaltlich wie folgt: Es liegen Interventionsprogramme vor, die ein strukturiertes Programm mit verhaltenstherapeutisch orientierter Psychoedukation (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Green et al., 2015; Littrell et al., 2003) anbieten. Es wurden Ernährungsberatung (Evans et al., 2005; Sugawara et al., 2018) und/oder bewegungstherapeutische Maßnahmen (Kwon et al., 2006) durchgeführt. Weiterführend wurden Interventionsprogramme bestehend aus

einem multimodalen Programm auf ihre gewichtsmodulierende Wirkung untersucht (Chen et al., 2009; Cordes et al., 2014; Erickson et al., 2016; Menza et al., 2004).

Vom Durchführungssetting her sind die Interventionsprogramme unterschiedlich aufgebaut. Die Interventionen wurden sowohl als Einzelangebote (Evans et al., 2005; Kwon et al., 2006; Sugawara et al., 2018), Gruppenangebote (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Chen et al., 2009; Green et al., 2015; Littrell et al., 2003) und gemischt mit Einzel- und Gruppenangeboten durchgeführt. In diesen unterschiedlichen Varianten wurden Wirksamkeitsnachweise zur Verhinderung einer Gewichtszunahme unter der Behandlung mit AAP in Studien belegt. Die Einzelinterventionen zeigten den Vorteil, dass die Inhalte der Intervention individuell angepasst an die Patient:innen herangetragen und auf die individuellen Bedürfnisse abgestimmt werden konnten. Es konnten konkrete, persönliche Ziele zur Gewichtsentwicklung vereinbart und verfolgt werden (Evans et al., 2005; Kwon et al., 2006; Sugawara et al., 2018). Jedoch haben sie den Nachteil, dass die Einzelinterventionen zeit-, personal- und kostenintensiver sind als die im Gruppensetting. Interventionsprogramme im Gruppensetting wurden ebenfalls auf ihre Wirksamkeit untersucht. So wurde versucht, mit einer kostenlosen Teilnahme am *Weight-Watchers*-Programm (Ball et al., 2001), zu arbeiten. Die Abbruchrate lag bei 50 %. Es konnte keine signifikante Gewichtsreduktion festgestellt werden. Auch wurde ein reines Sportangebot für schizophrene Patient:innen in Form einer kostenlosen Mitgliedschaft in einer Sportanlage über sechs Monate angeboten und auf die gewichtsmodulierende Wirkung hin untersucht (Archie et al., 2003). Dabei wurde keine therapeutische oder psychoedukative Betreuung begleitend angeboten. Auch hier war die Abbruchrate hoch, sodass sich weder eine Wirkung auf die Gewichtsentwicklung noch eine gewichtsreduzierende Wirkung bei bestehendem Übergewicht abbilden ließen (Archie et al., 2003). Es wurde vor dem Hintergrund dieser Studienergebnisse die Bedeutung der Vermittlung des notwendigen Wissens sowie der persönlichen Beratung und Zielsetzung betont, um zu erreichen, dass diese Maßnahmen einen starken Motivationsfaktor darstellen und zur Förderung der Adhärenz beitragen würde (Archie et al., 2003).

Mit dieser Erkenntnis wurden mehrere Gruppen-Interventionsprogramme bestehend aus verhaltenstherapeutisch-orientierter Psychoedukation und Ernährungsberatung durchgeführt. Die entworfenen Programme wurden bezüglich ihrer Wirksamkeit auf die Gewichtsentwicklung durch mehrere Arbeitsgruppen untersucht. Insgesamt konnten durch die Teilnahme an den Programmen signifikante Unterschiede in der

Gewichtsreduktion zugunsten der Interventionsgruppe gezeigt werden und sogar eine anhaltende präventive Wirkung nach der Beendigung der Intervention konnte beobachtet werden, sodass es sich vermuten lässt, dass das vermittelte Wissen über die gesunde Lebensführung eine anhaltende Wirkung im alltäglichen Leben ausübt. Des Weiteren scheint die Erfahrung, das Leben eigenständig verändern zu können, ein zusätzlicher begünstigender Faktor zu sein (Chen et al., 2009; Green et al., 2015; Littrell et al., 2003). Auch konnte bei der Interventionsgruppe eine reduzierte Rückfalls- und Hospitalisationsrate beobachtet werden (Green et al., 2015).

Um die Vorteile aus den Einzel- und Gruppeninterventionen aufzugreifen, wurden weitere Programme mit beiden Angeboten entwickelt und untersucht. Menza et al. konnten feststellen, dass die Kombination aus individueller Beratung zur persönlichen Zielsetzung und Motivationsförderung in Kombination mit der Teilnahme an Gruppensitzungen zu einer signifikanten Gewichts- und BMI-Reduktion führte (2004). Auch Erickson et al. boten ein Kombinationsprogramm aus wöchentlichen Psychoedukationsgruppen, der Empfehlung der regelmäßigen Bewegung und individuellen Beratungen an. Anschließend wurde die Erhaltungsphase mit monatlichen Booster-Sitzungen durchgeführt (2016). Hier zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied in der Gewichtsentwicklung (Erickson et al., 2016). Der Kritikpunkt der Kombination von Einzel- und Kombinationsinterventionen ist weiterhin der hohe Zeit-, Personal- und Kostenaufwand im Gegensatz zu reinen Gruppenangeboten (Erickson et al., 2016; Menza et al., 2004), ohne einen signifikant höheren Effekt aufzuweisen (Caemmerer et al., 2012).

Die untersuchten Interventionsprogramme sind von unterschiedlicher Dauer. Orientierend können sie unterteilt werden in Kurzzeit-Interventionen mit einer Dauer unter drei Monaten und Langzeit-Interventionen mit einer Dauer länger als drei Monate. Eine Vielzahl an Interventionsprogrammen unter drei Monaten ist auf ihre Wirksamkeit untersucht worden: Ball et al. haben den Effekt der Teilnahme am *Weight-Watchers*-Programm über zehn Wochen untersucht (2001). Chen et al. führten ein multimodales Interventionsprogramm über zehn Wochen durch (2009). Erickson et al. boten ein Programm über acht Wochen an (2016). Es folgten weitere Untersuchungen von zwölf Wochen Dauer (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Evans et al., 2005; Kalarchian et al., 2005; Khazaal et al., 2007; Kwon et al., 2006; Sugawara et al., 2018). In Anschluss an die durchgeführte Intervention boten Erickson et al. (2016) sowie Kalarchian et al. (2005)

regelmäßige Booster-Sitzungen bis zu fünf Monaten an, bei zwei weiteren wurden Nachsorgeuntersuchungen ohne Booster-Sitzungen angeboten (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Sugawara et al., 2018). Es fanden sich drei Arbeiten, die ein 16-wöchiges Programm untersucht haben (Littrell et al., 2003; Magni et al., 2017; Weber & Wyne, 2006).

Durch die längere Dauer des Interventionsprogramms konnte eine anhaltende, statistisch signifikante Gewichtsreduktion zugunsten des Programms erwirkt werden (Menza et al., 2004). Die Interventionsprogramme mit einer Dauer länger als drei Monate mit dem Angebot von Booster-Sitzungen (Erickson et al., 2016; Green et al., 2015; Kalarchian et al., 2005; Menza et al., 2004) oder die Arbeiten mit Nachsorgeuntersuchungen nach der Intervention (Cordes et al., 2014; Evans et al., 2005; Khazaal et al., 2007) zeigen eine anhaltende Wirksamkeit zur Reduktion der AAP-induzierten Gewichtszunahme, die nach der Beendigung des Interventionsprogramms eine anhaltende gewichtsreduzierende Wirkung aufweisen, auch wenn diese nicht durchweg statistisch signifikant blieb. Das Angebot einer Auffrischungsintervention wurde mit einer höheren Durchschnitts-Adhärenz von 69 % belegt (Menza et al., 2004), welche deutlich höher war als die der vorausgegangenen Arbeiten mit einer Durchschnitts-Abbruchrate bis zu und über 50 % (Caemmerer et al., 2012; Liebermann et al., 2005). Um der hohen Abbruchrate entgegenzuwirken, wurden unterschiedliche Maßnahmen zur Motivationsförderung durchgeführt. Littrel et al. setzen einen wöchentlichen „Reminder“ an, um die Motivation zu stärken (2003). Weitere Maßnahmen in Form von Gutscheinen (Archie et al., 2003; Ball et al., 2001) oder monetären Vergütungen bei Teilnahme an Studienvisiten (Erickson et al., 2016) kamen zum Einsatz.

Zudem wurde nach dem richtigen Zeitpunkt gesucht, ab wann das Gewichtsmanagement klinisch wirksam eingesetzt werden sollte. Die Notwendigkeit eines zeitgleichen Beginns parallel zur AAP-Behandlung wurde wiederholt betont, um die höchste präventive Wirkung gegen Gewichtszunahme zu erzielen (Álvarez-Jiménez et al., 2008; Caemmerer et al., 2012; Dayabandara et al., 2017; Eapen & John, 2011; Ventriglio et al., 2015). Da die AAP-induzierte Gewichtszunahme häufig zum frühen Absetzen der AAP-Behandlung führen kann (Silverstone et al., 1988), wäre das eine Möglichkeit, um die medikamentöse Adhärenz zu unterstützen mit der Folge, einen Rückfall in die Grunderkrankung bedingt durch das zu frühe Absetzen der Behandlung und die dadurch drohende Chronifizierung zu vermeiden (Silverstone et al., 1988; Weiden et al., 2004). Mit diesem Wissen wurde

das Programm BELA Anfang 2005 als ein Manual für die klinische Anwendung mit dem Ziel des präventiven, psychoedukativen Gewichtsmanagement entwickelt.

1.2.1 Gewicht, Bauchumfang, BMI

Wie beschrieben, liegen mittlerweile mehrere Arbeiten vor, die die Wirksamkeit eines multimodalen Interventionsprogramms auf die AAP-assoziierte Gewichtszunahme untersucht haben. Es konnte eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion durch die Teilnahme beobachtet werden (Chen et al., 2009; Erickson et al., 2016; Evans et al., 2005; Kalarchian et al., 2005; Kwon et al., 2006; Menza et al., 2004; Sugawara et al., 2018). Es konnten aber auch postinterventionelle Gewichtsreduktionen festgestellt werden, die häufig nicht statistisch signifikant waren (Archie et al., 2003; Ball et al., 2001; Green et al., 2015; Khazaal et al., 2007; Weber & Wyne, 2006). Einige der untersuchten Interventionsprogramme waren in der Lage, die Ausprägung der Gewichtszunahme im Vergleich zur Kontrolle zu mindern (Álvarez-Jiménez, 2006; Cordes et al., 2014; Littrell et al., 2003). Die Arbeiten, die postinterventionell eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion aufweisen konnten, zeigten entsprechend eine statistisch signifikante BMI-Reduktion (Chen et al., 2009; Erickson et al., 2016; Evans et al., 2005; Kalarchian et al., 2005; Kwon et al., 2006; Menza et al., 2004; Sugawara et al., 2018). Khazaal et al. konnten eine BMI-Reduktion postinterventionell feststellen, die jedoch nicht statistisch signifikant war (2007).

Die Interventionsprogramme hinterließen auch einen Effekt auf den Bauchumfang. Eine signifikante Bauchumfangsreduktion mit statistischer Signifikanz fanden Cordes et al. (2014) sowie Menza et al. (2004) postinterventionell, eine statistisch nicht signifikante Reduktion auf Grund des Programms fanden Sugawara et al. (2018).

1.2.2 Vitalparameter

Ergänzend wurde die Wirksamkeit eines Interventionsprogramms auf die Vitalparameter in vorausgegangenen Studien untersucht. Bei bekanntem Zusammenhang zwischen dem Übergewicht und der Entstehung der arteriellen Hypertonie (Julius et al., 2000; Hall et al., 2015; Vaněčková et al., 2014; Xie et al., 2016) ist die AAP-induzierte Gewichtszunahme als Risikofaktor für Entwicklung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu betrachten

(Danaei, 2014). Die koronare Herzerkrankung ist eine der führenden Ursachen der erhöhten Mortalität der an Schizophrenie erkrankten Patient:innen neben der erhöhten Suizidalität (Hennekens et al. 2005). Es wird empfohlen die Entwicklung des Blutdruckes unter einer antipsychotischen Pharmakotherapie regelmäßig zu messen.

In den folgenden Arbeiten wurde der Einfluss von gewichtsmodulierenden Interventionen auf die Vitalparameter untersucht (Cordes et al., 2014; Green et al., 2015; Kwon et al., 2006; Menza et al., 2004; Sugawara et al. 2017). Als Vitalparameter wurden der systolische und diastolische Blutdruck (Cordes et al., 2014; Green et al., 2015; Kwon et al., 2006; Menza et al., 2004; Sugawara et al. 2017) sowie die Herzfrequenz monitoriert (Kwon et al., 2006). Kwon und sein Arbeitskreis haben über drei Monate ein multimodales Interventionsprogramm untersucht (2006). Postinterventionell konnten sie eine signifikante Verbesserung des systolischen Blutdruckes ohne statistische Signifikanz feststellen, jedoch ließen sich keine klinisch relevanten Veränderungen des diastolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz beobachten (Kwon et al., 2006). Von den Arbeiten, die eine längere Interventionsdauer mit Nachsorgeuntersuchungen angeboten haben, konnte lediglich die Arbeitsgruppe von Menza et al. einen begünstigenden Einfluss der Intervention auf den Blutdruck nachweisen. Durch eine Intervention über zwölf Monate konnten sie eine signifikante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdruckes beobachten (2004). Im Gegensatz hierzu konnten Cordes et al. keinen entsprechenden Einfluss der Intervention auf den Blutdruck feststellen. Mit einer Interventionsdauer von 24 Wochen sowie insgesamt 48 Wochen Beobachtungszeitraum gehört diese Arbeit zu den Studien mit längerer Interventionsdauer (2014). Sie beobachteten jedoch, dass weibliche Probandinnen der Kontrollgruppe einen höheren Anstieg des systolischen Blutdruckes zeigten (Cordes et al., 2014). Green et al. konnten ebenfalls keinen Einfluss der Intervention auf den systolischen und diastolischen Blutdruck nach einer 12-monatigen Intervention und 12 Monate nach Ende der Intervention feststellen (2015). Genauso lang wie die Arbeit von Menza et al. war die Beobachtungsdauer von Sugawara et al. mit insgesamt zwölf Monaten (2018). Sie konnten das Ergebnis von Cordes und seinem Arbeitskreis in einer späteren Studie bestätigen und beobachteten keine Verbesserung des systolischen und diastolischen Blutdruckes in der Interventionsgruppe (Sugawara et al., 2018).

1.2.3 Laborparameter

Neben AAP-induzierter Gewichtszunahme Veränderungen der Vitalparameter werden auch induzierte Änderungen des Lipid- und Glucosehaushaltes beobachtet (Rummel-Kluge et al., 2010). Der erhöhte Lipid- und Glucosespiegel kann zum einen zur vermehrten Fettakkumulation in den externen Geweben führen (Wedick et al., 2009), zum anderen könnten sie die Entstehung der Insulinresistenz begünstigen (Ebenbichler et al., 2003), sodass die Notwendigkeit des regelmäßigen Monitorings unter Pharmakotherapie besteht. Weiterführend wurde die Wirksamkeit eines Interventionsprogramms begleitend zur Psychopharmakotherapie auf den Lipid- und Glucosehaushalt in den folgenden Arbeiten untersucht. Das multimodale Programm über zehn Wochen durch Chen et al. führte postinterventionell zu einer signifikanten Reduktion der Triglyceride (TGA) (2009). Allerdings konnte hier kein interventioneller Effekt auf das Gesamtcholesterin und die Nüchtern-Glucose beobachtet werden (Chen et al. 2009). Die Studie selektierte jedoch die Studienpopulation nach dem Ausgangs-BMI. Eingeschlossen wurden diejenigen, die bereits mit einem BMI > 25 kg/m² übergewichtig waren. Andere Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Einschlusskriterien der Patient:innen mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung (Cordes et al., 2017; Mitchell et al., 2013). Das multimodale Programm von Cordes et al. untersuchte die Wirksamkeit der Intervention auf Proband:innen, die gesichert eine Gewichtszunahme in den ersten vier Wochen der Psychopharmakotherapie mit Olanzapin entwickelt haben (2014). Sie konnten postinterventionell einen geringeren Anstieg der Nüchtern-Glucose und einen geringeren Anstieg des Glucosewertes 2 Stunden nach Glucoseloading zugunsten der Interventionsgruppe beobachten (Cordes et al., 2014). Ein relevanter Einfluss des Interventionsprogramms auf das Gesamtcholesterin und auf die TGA ließ sich nicht beobachten (Cordes et al., 2014). Green et al. konnten postinterventionell und 24 Monate nach Abschluss der Intervention keinen Effekt auf HDL, LDL und TGA sowie Nüchtern-Glucose feststellen (2015). Sie stellten aber eine Verbesserung der Insulinämie fest, die statistisch signifikant war (Green et al. 2015). Hiermit konnten sie einen begünstigenden Effekt auf den Glucosehaushalt festhalten. Passend hierzu konnten Menza et al. nach zwölfmonatiger Intervention eine signifikante Reduktion vom HBA1c feststellen (2004). Das HBA1c spiegelt die Glykosylierung der Erythrozyten der letzten drei Monate wider und die Reduktion kann als Verbesserung des Glucosehaushaltes interpretiert werden. Hierbei blieben die Lipidwerte bestehend aus HDL, LDL, VLDL und TGA

postinterventionell unverändert (Menza et al. 2004). Die Arbeit von Weber et al. ergab, dass alle Proband:innen der Untersuchung eine Störung des Glucosehaushaltes entwickelten – dies geschah unabhängig von der Gruppenzuordnung (2006). Die Untersuchung von Erickson et al. ergab eine nicht signifikante Erhöhung des HDLs zugunsten der Interventionsgruppe (2016). Weitere Arbeiten ergaben keine begünstigende Wirkung sowohl auf Lipid- als auch auf den Glucosehaushalt (Magni et al. 2017, Sugawara et al. 2018).

1.3 Mögliche Prädiktoren einer Gewichtszunahme unter Antipsychotika

Vor dem Hintergrund der AAP-assoziierten Gewichtszunahme wurde die Frage formuliert, ob individuelle Eigenschaften vorliegen, die die AAP-assoziierte Gewichtszunahme beeinflussen können (Allison et al., 1999). Wenn es Eigenschaften gibt, die eine Aussage über die erwartete Gewichtsentwicklung ermöglichen, könnten diese klinisch präventiv eingesetzt und bei der Wahl des APs berücksichtigt werden. Zudem würde eine genauere Kenntnis über Risikofaktoren der AAP-assoziierte Gewichtszunahme helfen, die gezielte und frühzeitige Indikation eines Gewichtsmanagement Programmes stellen zu können. In den folgenden Abschnitten werden die bisher untersuchten Eigenschaften/Parameter ausführlich beleuchtet.

1.3.1 Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI und Bauchumfang

Das jüngere Alter zu Beginn der AAP-Behandlung wird mit höherer Gewichtszunahme in Zusammenhang gebracht (Gebhardt et al., 2009; Kinon et al., 2005; Lipkovich et al., 2008; Vandenberghe et al., 2016). Gebhardt et al. konnten im Rahmen einer retrospektiven Analyse der Gewichtsentwicklung unter Clozapin, Olanzapin oder Risperidon dem jüngeren Alter die prädiktive Rolle über die erwartete Gewichtsentwicklung zuschreiben. Wie unsere Arbeit wählten Kinon und sein Arbeitskreis (2005) sowie Lipkovich und ihr Arbeitskreis (2006, 2008) das Olanzapin als ihr Studienpräparat. Kinon et al. untersuchten Patient:innen mit Schizophrenie auf die Gewichtsentwicklung unter einjähriger Behandlung mit Olanzapin. Hierbei konnten sie feststellen, dass das jüngere Alter zum Behandlungsbeginn zu einer höheren Gewichtszunahme führte. Lipkovich et al. veröffentlichten jeweils 2006 eine Post-hoc-Analyse von Studien, die das Olanzapin auf seine therapeutische Überlegenheit in

Behandlung von an bipolarer affektiver Störung erkrankten Menschen hin untersucht haben. 2008 folgte eine weitere Post-hoc-Analyse von Studien, wo Patient:innen mit Schizophrenie mit Olanzapin behandelt wurden. Die Arbeitsgruppe beobachtete die Gewichtsentwicklung in den ersten vier Wochen nach Beginn der Behandlung und suchte nach Ausgangsdaten, die mit der Gewichtszunahme in Verbindung gebracht werden konnten. In beiden Analysen konnte diese Arbeitsgruppe das jüngere Alter als Prädiktor für eine höhere Gewichtszunahme unter Olanzapin feststellen (Lipkovich et al., 2006; Lipkovich et al., 2008). Vandenberghe et al. führten eine naturalistische, longitudinale Beobachtung über Patient:innen durch, die mit Psychopharmakotherapie behandelt wurden (2016). Die Patient:innen wurden nicht differenziert durch die Diagnose, die zur Behandlung geführt hat, oder durch die verabreichten Präparate. Nach der einjährigen Beobachtung konnte das jüngere Alter zum Zeitpunkt der Behandlungsaufnahme als Prädiktor für die zu erwartende Gewichtszunahme herausgearbeitet werden.

Jedoch konnte dieser Zusammenhang zwischen dem jungen Alter und der höheren Gewichtszunahme in anderen Arbeiten nicht bestätigt werden (Taylor et al., 2018; Zipursky et al., 2005). Taylor und sein Arbeitskreis untersuchten Patient:innen mit einer Early-Onset-Schizophrenie zwischen 8 und 19 Jahren, die mit Molindon, Risperidon und Olanzapin behandelt wurden (2018). Sie suchten unter den Ausgangswerten nach Prädiktoren, die eine Gewichtszunahme unter der Behandlung mit den drei Studienpräparaten voraussagen konnten. Hierbei konnten sie keinen Zusammenhang zwischen dem jüngeren Alter und der höheren Gewichtszunahme feststellen (Taylor et al., 2018). Zipurski und sein Arbeitskreis untersuchten Patient:innen zwischen 16 und 40 Jahren mit einer FEP, die antipsychotisch mit Haloperidol oder Olanzapin behandelt wurden (2005). Hervorzuheben ist hierbei, dass sowohl Taylor et al. als auch Zipurski et al. eine bestimmte Subgruppe der an Schizophrenie erkrankten Menschen untersucht haben jeweils mit Patient:innen mit Early-Onset-Schizophrenie und FEP. Durch die Ersterkrankung sind die FEP-Patient:innen jünger als die vorbehandelten Patient:innen (Fitzgerald et al., 2023) und erleiden eine besonders rasche und hohe Gewichtszunahme in den ersten Wochen der antipsychotischen Pharmakotherapie (Fitzgerald et al., 2023; Lipkovich et al., 2008; Mustafa et al., 2018; O'Donoghue et al., 2014), sodass ihre Vulnerabilität zur Gewichtszunahme in diesem Zusammenhang unterstrichen werden muss.

Ob das Geschlecht einen Einfluss auf die AAP-induzierte Gewichtszunahme einnimmt, ist auch ein Gegenstand der Diskussion. Es liegt die Annahme vor, dass das weibliche Geschlecht zu einer höheren AAP-induzierten Gewichtszunahme führen kann (Gebhardt et al., 2009; Lau et al., 2016). Gebhardt et al. konnten im Rahmen einer retrospektiven Analyse der Gewichtsentwicklung unter Clozapin, Olanzapin oder Risperidon dem weiblichen Geschlecht die prädiktive Rolle über die erwartete Gewichtsentwicklung zuschreiben (2009). Lau und sein Arbeitskreis untersuchten Patient:innen mit Schizophrenie, die mit Clozapin behandelt wurden, auf die Clozapin-induzierte Gewichtsentwicklung über zwölf Monate (2016). Von den Ausgangsdaten konnte das weibliche Geschlecht mit der höheren Gewichtszunahme assoziiert werden (Lau et al., 2016). Jedoch liegen auch Arbeiten vor, die diesem Ergebnis widersprechen und dem männlichen Geschlecht eine prädiktive Rolle zur AAP-induzierten Gewichtszunahme zuordnen (Lipkovich et al., 2008; Pérez-Iglesias et al., 2014). Die Post-hoc-Analyse von Lipkovich et al. ergab, dass bei männlichen Patient:innen mit Schizophrenie unter Behandlung mit Olanzapin eine höhere Gewichtszunahme erfolgte (2008). Daraufhin schrieben sie dem männlichen Geschlecht eine prädiktive Rolle für eine höhere Gewichtszunahme zu (Lipkovich et al., 2008). Pérez-Iglesias et al. konnten in ihrer späteren Arbeit die Beobachtung von Lipkovich et al. bestätigen, dass bei männlichen FEP-Patienten unter AAP-Behandlung eine höhere Gewichtszunahme nachzuweisen war, sodass das männliche Geschlecht für die Gewichtsentwicklung eine prädiktive Rolle einnahm. Es gibt aber auch die Untersuchung, dass kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Gewichtszunahme festzustellen war (Zipurski et al., 2005).

Als möglicher Prädiktor für die AAP-assoziierte Gewichtsentwicklung wird das Gewicht und/oder der BMI als relatives Körpergewicht vor Beginn der Behandlung in Betracht gezogen. Relativ früh wurde der Verdacht geäußert, dass ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen BMI vor Behandlungsbeginn und einer höheren Gewichtszunahme vorliege (Allison et al., 1999; Brecher et al., 2007; Cortés et al., 2014; Gebhardt et al., 2009; Kinon et al., 2005; Lau et al., 2016; Lipkovich et al., 2006, 2008; Pérez-Iglesias et al., 2014; Saddichha et al., 2008; Taylor et al., 2018; Vandenberghe et al., 2016). Entsprechend zu dieser Annahme äußerten Stauffer et al. den Verdacht, dass ein höherer Ausgangs-BMI eine prädiktive Aussage für eine Gewichtsreduktion während einer Behandlung mit Olanzapin begründen könne (2009). Im Widerspruch hierzu wurde das Vorliegen eines Übergewichts vor dem Behandlungsbeginn als begünstigender Faktor für

AAP-assoziierte Gewichtszunahme benannt (Weiden et al., 2004), jedoch ohne prädiktive Aussage über die Höhe der erwarteten Gewichtszunahme. Die weitere Analyse des BMI konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen der AAP-induzierten Gewichtszunahme und dem Ausgangs-BMI bestätigen (Pillinger et al., 2020). Diese Beobachtung wurde durch Fitzgerald et al. in ihrer Meta-Analyse über 27 Arbeiten in ihrer Suche nach Prädiktoren für AAP-induzierte Gewichtszunahme bestätigt (2023). Wie Pillinger et al. fanden sie keinen Zusammenhang zwischen dem Ausgangs-BMI und der erwarteten Gewichtszunahme unter AAP-Behandlung (Fitzgerald et al., 2023).

Um den Faktor Übergewicht in der prädiktiven Rolle weiter zu differenzieren, wurde der Bauchumfang vor Medikamentenbeginn beleuchtet. Gerade der Bauchumfang oder die WHR spiegelt die viszerale Fettverteilung wider und wird als spezifischer Marker für viszeral betonte Adipositas betrachtet (Gadekar et al., 2020). Li et al. konnten in ihrer offenen, prospektiven Studie unter Behandlung mit Olanzapin oder Risperidon über zwölf Wochen beobachten, dass eine niedrige WHR, die durch einen niedrigen Bauchumfang niedriger ausfällt, zu einer höheren AAP-induzierten Gewichtszunahme führt und durchaus als ein klinisch einfach zu ermittelnder Prädiktor für die erwartete Gewichtsentwicklung unter AAP-Nutzung dargestellt werden kann (2018).

1.3.2 Vitalparameter

Das Übergewicht als starker Prädiktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie wurde bereits früh diskutiert (McCarron & Reusser, 1996; Payen et al., 1982). Bereits im Jahr 1982 konnten Payen et al. im Rahmen einer prospektiven, longitudinalen Studie über 48 Monate feststellen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Anstieg des systolischen Blutdruckes und einer Gewichtszunahme gab. Hierbei fiel auf, dass das Ausgangsgewicht keinen Einfluss auf den zu erwartenden Blutdruck-Anstieg ausübte. Jedoch beeinflusste die Gewichtszunahme während der 48-monatigen Beobachtung den Blutdruck-Anstieg im Verlauf. Ungeklärt schien, ob diese Einflussnahme einseitig vom Gewicht auf den Blutdruck erfolgte oder auch vom Blutdruck auf die Gewichtsentwicklung ebenfalls zurückgeführt werden konnte (Payen et al., 1982). McCarron et al. konnten im Rahmen eines späteren Reviews das Ergebnis von Payen et al. bestätigen, dass die Gewichtszunahme selbst eine prädiktive Rolle in der Entwicklung der arteriellen Hypertonie einnimmt. Hierbei konnten sie über mehrere epidemiologische

Studien zusammenfassen, dass nicht nur die Veränderung des Gewichtes mit den Veränderungen des Blutdruckes korreliert, sondern die rasche Gewichtszunahme, die über einen kurzen Zeitraum von 1 bis 2 Monate stattfindet, direkt mit dem Anstieg des Blutdruckes vergesellschaftet ist (McCarron & Reusser, 1996). Interessant war hierbei die Feststellung, dass eine pathologische Fettverteilung mit viszeraler Betonung, z. B. ermittelt durch die WHR, mit dem höheren Ausmaß der Hypertonie assoziiert war (McCarron & Reusser, 1996). Der Anstieg des Blutdruckes aber korrelierte im Umkehrschluss mit der WHR positiv (McCarron & Reusser, 1996), sodass die weitergehende Frage gestellt werden konnte, inwiefern der pathologische Blutdruck einen direkten Einfluss auf die pathologische Fettverteilung im Körper ausübt.

Julius et al. gelang es, den Zusammenhang zwischen dem Gewicht und dem arteriellen Blutdruck weiter zu untersuchen (2000). Hierbei wurde die beidseitige Einflussnahme vom Übergewicht auf den erhöhten Blutdruck, aber auch vom erhöhten Blutdruck auf das Übergewicht bestätigt. Als zugrunde liegende Pathophysiologie wurde die Sympathikusüberaktivierung als Ursache dargestellt. Unter der Sympathikusüberaktivierung finde die Reduktion von β -adrenerger Aktivität statt, die den arteriellen Blutdruck ansteigen lässt und den Metabolismus herunterreguliert. Jedoch blieb die Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt (Julius et al., 2000). Weitere Arbeiten berichten über einen linearen Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Blutdruck (Hall et al., 2015; Vaněčková et al., 2014) sowie zwischen dem Gewicht und dem Blutdruck (Xie et al., 2016). Weitergehend konnten Chang et al. über eine Population koreanischer Männer beobachten, dass niedriger Blutdruck zum Einschlusszeitpunkt zu einer höheren Gewichtszunahme während des Beobachtungszeitraumes führte (2013). Sie berücksichtigten in ihrer Arbeit nicht, ob sich unter den Proband:Innen Personen befunden haben, die an psychischen Erkrankungen erkrankt waren, und ob ein Unterschied im Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und dem Übergewicht für diese Subgruppe zu erkennen war. Über den Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und Übergewicht oder zwischen der Herzfrequenz und einer AAP-assoziierten Gewichtszunahme liegt nach Kenntnis der Referentin derzeit noch keine Literatur vor.

Es liegt eine ausreichende Zahl an Arbeiten vor, die den Einfluss des Übergewichtes und/oder der raschen Gewichtszunahme auf die Entwicklung der arteriellen Hypertonie untersucht haben. Außer der Arbeit von Julius et al. sind der Autorin keine weiteren

Arbeiten bekannt, die den Einfluss des arteriellen Blutdruckes auf die Gewichtszunahme gezielt untersucht haben, vor allem unter Berücksichtigung der AAP-Anwendung.

1.3.3 Laborparameter

Es gibt unterschiedliche und voneinander abweichende Untersuchungsergebnisse im Zusammenhang zwischen AAP-induzierter Gewichtszunahme und dem Lipidhaushalt vor Medikamentenbeginn. Cortés et al. stellten im Rahmen ihrer sechsmonatigen Begleitung der vorher unbehandelten Proband:innen fest, dass unter AAP-Behandlung jeweils LDL und Gesamtcholesterin mit der Gewichtszunahme parallel anstiegen und somit für das Monitoring der Gewichtszunahme eine prädiktive Rolle darstellen könnten (2014). Taylor et al. untersuchten die FEP-Patient:innen während erstmaliger AAP-Behandlung. Hierbei beobachteten sie, dass ein niedriges LDL am Ausgangszeitpunkt zu einer höheren Gewichtszunahme führte (2018). Diese Beobachtung wurde geteilt durch Liu et al. (2014), jedoch unterschieden sie ihre Proband:innen nicht nach der Erkrankungsdauer oder nach der Medikamenten-Naivität. Lin et al. konnten im Gegensatz hierzu feststellen, dass ein pathologisches LDL bei männlichen Patienten vor Beginn der AAP-Behandlung vermehrt zur Entwicklung von MetS führte (2015). Dass eine niedrige Ausgangs-TGA im Verlauf zu einer höheren Gewichtszunahme führt, konnten Chang et al. über eine mehrjährige Beobachtung feststellen, jedoch war diese Population nicht weiter unterteilt nach dem Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung (2013). Bei Kindern unter zehn Jahre konnten Byrnes et al. feststellen, dass ein erhöhtes Gesamtcholesterin zum Ausgangszeitpunkt zu einer höheren Gewichtszunahme führte (1999), diese Beobachtung fand jedoch ohne Anwendung einer AAP statt. Reaven et al. stellten unter Olanzapin-Behandlung fest, dass ein herabgesetztes HDL < 28 mg/dl im Serum vor Behandlungsbeginn die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes signifikant erhöhte, dass sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme und dem HDL ergab (2009). Der Autorin ist noch nicht bekannt, dass zum jetzigen Zeitpunkt dem HDL keine prädiktive Rolle zugeschrieben werden konnte (Byrnes et al., 1999; Reaven et al., 2009). Es konnte lediglich beobachtet werden, dass eine bereits erhöhte TGA/HDL-Ratio (je höher der TGA-Wert und je niedriger und pathologischer der HDL-Wert) dazu führt, dass die erwartete Gewichtszunahme umso niedriger ausfällt (Liu et al., 2014). Der Autorin sind keine weiteren Untersuchungen hierzu bekannt.

Auch bezüglich der prädiktiven Rolle der Nüchtern-Glucose gibt es unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur. Chang et al. berichten, dass eine niedrige Nüchtern-Glucose zu einer höheren Gewichtszunahme führt als eine bereits erhöhte Nüchtern-Glucose (2013). Das Ergebnis von Tucker et al. deckt sich mit dieser Angabe – sie berichten, dass ein höherer HOMA-Index zu weniger Gewichts- und Bauchumfangzunahme führt (2012). Im Vergleich hierzu berichten Wedick et al., dass das Vorliegen von bereits erhöhter Nüchtern-Glucose zu einer höheren Zunahme der WHR und somit zur vermehrten viszeralen Fettverteilung führen kann (2009). Dieses Ergebnis wird von Keinänen et al. bestätigt: Sie berichten, dass das Vorliegen einer Insulinresistenz vor AAP-Anwendung bei FEP-Patient:innen zu einer höheren Gewichts- und WHR-Zunahme führt (Keinänen et al., 2015).

Trotz der sich teilweise widersprechenden Ergebnisse über den Einfluss vom Gewicht/BMI/Bauchumfang, Vital- und Laborparametern zeigt die Mehrzahl der bisherigen Arbeiten, dass die normgewichtigen, metabolisch gesunden Patient:innen mit Schizophrenie eher zu einer AAP-induzierten Gewichtszunahme und metabolischen Veränderungen tendieren. Um diese Tendenz weiter zu untersuchen, wurde unsere Hypothese zur Identifizierung der prädiktiven Parameter formuliert.

2 Fragestellungen zur BELA-Studie

2.1 Wirksamkeit des BELA-Programms gegenüber Routinebehandlung

Das Programm BELA (**B**ewegung, **E**rnährung, **L**ernen, **A**kzeptieren) wurde Anfang 2005 als strukturiertes Psychoedukationsprogramm für Patient:innen mit Schizophrenie in Zusammenarbeit mit der Firma Lilly® entwickelt. Das Ziel des Programms war es, die an Schizophrenie erkrankten Patient:innen in Form eines Bewegungs- und Ernährungsprogramms zur Vorbeugung und Reduzierung von Gewichtszunahme im Laufe der medikamentösen antipsychotischen Behandlung psychoedukativ zu unterstützen und im weiteren Verlauf das Lebensgefühl und die Lebensqualität hierdurch zu verbessern.

Durch die Inhalte wurde versucht, ein Bewusstsein dafür herzustellen, dass eine adäquate Ernährungsweise und regelmäßige körperliche Bewegung einen Teil zur Stabilisierung im individuellen Krankheitsverlauf beitragen. Der Stellenwert von körperlicher Aktivität

als „Bewegung“ wurde betont, es wurden einfache Aktivitäten zur Verbesserung von Beweglichkeit, Kraft und Koordination angeboten. Durch den Baustein „Ernährung“ wurde es versucht die Notwendigkeit des ausgewogenen Essens über Ernährungspyramide, Schulungen über die Zusammensetzung der Nahrungsmittel und Führung von Ernährungstagebücher zu übermitteln.

Nachdem die Patient:innen das nötige Wissen über die Bewegung und Ernährung erlernt haben, wurde im weiteren Verlauf des BELA-Programms versucht das bisherige, ungünstige Lebens- und Essgewohnheiten rechtzeitig zu erkennen um vorteilhafte, förderliche Lebens- und Essgewohnheiten langfristig im Alltag zu implementieren und einzuüben als „Lernen“. Durch „Akzeptieren“ soll die zugeführte Motivation, für sich selbst und zur Heilung der Krankheit selbstständig beizutragen, in die Eigenmotivation und in die Fähigkeit umgewandelt werden, die eigenen Bedürfnisse der Patient:innen selbstständig zu erkennen und anzugehen.

Methodisch wurden einfache, verständliche und gut umsetzbare Informations- und Lerneinheiten gewählt. Diese Lerneinheiten fanden in den praktischen Modulen in Form von alltagstauglichen, praxisorientierten Übungen statt, z. B. das Zusammenstellen einer Mahlzeit und gemeinsames Kochen und Einkaufen von notwendigen Lebensmitteln. Die Module sind für Kleingruppen von 6 bis 10 Patient:innen entworfen worden. In zehn wöchentlichen Modulen mit Gruppensitzungen zu je 60 Minuten wurden Kenntnisse zu den Themen Ernährung und Bewegung über zehn Wochen vermittelt. Die Durchführung erfolgte durch eine speziell ausgebildete Kursleiter:in als Ökothrophologin.

Die Module beinhalteten folgende Abfolge der Themen (Cordes et al., 2009):

1. Ziel des Kurses, Vorstellung der Materialien
2. Energie und Kalorien
3. Lebensmittelgruppen,
4. Hauptnährstoffe
5. Heißhunger
6. Tagesplanung/Hilfen für den Alltag
7. Fett und seine Bedeutung

8. Rezepte

9. Wir kochen – Küchenpraxis: Gemüse & Co.

10. Bedeutung der Bewegung

Die ersten Analysen zu Ergebnissen des BELA-Programms fanden in einem offenen, nicht kontrollierten Design statt. Hierbei wurde die antipsychotische Medikation nicht eingeschränkt. Das Programm wurde bis Ende 2005 an 61 Zentren mit 661 Patient:innen in über 94 Kursen durchgeführt. Die Durchschnittsteilnehmeranzahl des jeweiligen Kurses betrug 7 ± 3 Patient:innen, die mittlere Kursdauer lag bei 48 ± 24 Tagen. Am Ende des Kurses ergab sich bei 42,9 % der Patient:innen eine mittlere Gewichtsabnahme von $-2,4 \text{ kg} \pm 2,2 \text{ kg}$, bei 42,4 % blieb das Gewicht stabil. Bei 14,8 % der Patient:innen wurde eine Gewichtszunahme von $1,3 \text{ kg} \pm 0,8 \text{ kg}$ beobachtet (Hundemer et al., 2006). Die linearen Regressionen zeigten hierbei, dass bei längerer Kursdauer die Gewichtsreduktion signifikant stieg ($p = 0.014$) (Hundemer et al., 2006). Durch das unkontrollierte Setting und durch die fehlende Einschränkung der Pharmakotherapie kann festgehalten werden, dass die Teilnahme an dem BELA-Programm eine signifikante Gewichtszunahme verhindern konnte. Von Bedeutung ist auch das Ergebnis der linearen Regressionsanalyse, dass die Dauer des gewichtsmodulierenden Programms mit der Gewichtsreduktion korreliert. Das BELA-Programm wird seit 2006 bundesweit in unterschiedlichen Kliniken angewendet, um die Patient:innen in ihrer Selbständigkeit im Alltag, im Gewichtsmanagement und weiterführend in ihrer Lebensführung zu unterstützen.

Die primäre Fragestellung der Studie war, die Wirksamkeit des BELA-Programms unter antipsychotischer Behandlung mit Olanzapin oder Quetiapin kontrolliert zu untersuchen. Als primäres Ziel wurde der Effekt auf die Gewichtsentwicklung untersucht. Anschließend wurde der Effekt auf die Vitalparameter und Laborparameter überprüft. Hierfür wurden die folgenden Hypothesen formuliert.

2.1.1 Gewicht, Bauchumfang, BMI

Unter der laufenden Pharmakotherapie mit Olanzapin oder Quetiapin kann die erwartete Gewichts- und BMI-Zunahme durch die Teilnahme am BELA-Programm im Vergleich zur Routinebehandlung reduziert oder verhindert werden. Ebenso kann die Zunahme des Bauchumfangs hierdurch reduziert oder verhindert werden.

2.1.2 Vitalparameter: systolischer und diastolischer Blutdruck

Durch die Teilnahme am BELA-Programm kann die Zunahme des systolischen und/oder diastolischen Blutdruckes unter Pharmakotherapie mit Olanzapin oder Quetiapin reduziert oder verhindert werden.

2.1.3 Laborparameter: LDL, HDL, TGA, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Glucose

Durch die Teilnahme am BELA-Programm kann die Zunahme der Laborparameter zugunsten des MetS reduziert oder verhindert werden: Die Zunahme des Gesamtcholesterins, LDLs, der TGA und/oder der Nüchtern-Glucose kann reduziert oder verhindert werden.

2.2 Prädiktoren für eine Gewichtszunahme unabhängig von der Intervention

Nach der Untersuchung der Wirksamkeit des BELA-Programms stellte sich die Frage, ob unter den zum Ausgangszeitpunkt erhobenen Daten Parameter vorliegen, die eine prädiktive Aussage über die Gewichtsentwicklung unter Anwendung der Pharmakotherapie treffen können. Hierfür wurden folgende Hypothesen formuliert.

2.2.1 Alter, Geschlecht, Ausgangs-Gewicht, -BMI und -Bauchumfang

Die zum Zeitpunkt des Einschlusses erhobenen Daten zu Alter und Geschlecht können die erwartete Gewichtsentwicklung unter der Pharmakotherapie mit Olanzapin oder Quetiapin voraussagen. Es lässt sich ein linearer Zusammenhang beobachten zwischen der Höhe des erhobenen Alters und der Gewichtsentwicklung.

Die zum Zeitpunkt des Einschlusses erhobenen gewichtsbezogenen Daten (Ausgangsgewicht, -BMI, -Bauchumfang) können die erwartete Gewichtsentwicklung voraussagen. Es lässt sich ein linearer Zusammenhang prä- und postinterventionell beobachten. Vorausgesetzt, die gewichtsbezogenen Daten sind normwertig zum Zeitpunkt des Einschlusses, dann können diese die erwartete Gewichtsentwicklung voraussagen.

2.2.2 Vitalparameter: systolischer und diastolischer Blutdruck

Die zum Zeitpunkt des Einschlusses erhobenen Vitalparameter können die erwartete Gewichtsentwicklung unter der Pharmakotherapie mit Olanzapin oder Quetiapin voraussagen. Es lässt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe der erhobenen Vitalparameter und der Gewichtsentwicklung prä- und postinterventionell beobachten. Vorausgesetzt, die Vitalparameter sind normwertig zum Zeitpunkt des Einschlusses, dann können diese die erwartete Gewichtsentwicklung voraussagen.

2.2.3 Laborparameter: LDL, HDL, TGA, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Glucose

Die zum Zeitpunkt des Einschlusses erhobenen Laborparameter können die erwartete Gewichtsentwicklung unter der Pharmakotherapie mit Olanzapin oder Quetiapin voraussagen. Es lässt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe der erhobenen Laborparameter und der Gewichtsentwicklung prä- und postinterventionell beobachten. Vorausgesetzt, die Laborparameter sind normwertig zum Zeitpunkt des Einschlusses, dann können diese die erwartete Gewichtsentwicklung voraussagen.

3 Material und Methodik

Der Datensatz dieser offenen, multizentrischen und randomisierten Studie wurde für die Dissertation zur Verfügung gestellt. Die Studie wurde von der Firma Lilly® gesponsert und wurde zwischen 2008 und 2010 an vier psychiatrischen Kliniken durchgeführt. Es handelte sich um eine Superioritätsstudie. Das primäre Ziel war, die Wirksamkeit des BELA-Gewichtsmanagement-Programms zur Prävention einer Gewichtszunahme sowie pathologischen Veränderung der metabolischen Parameter unter Behandlung mit Olanzapin oder Quetiapin zu untersuchen (primäre Outcome-Parameter). Des Weiteren wurden die erhobenen Daten auf eine prädiktive Rolle bezüglich Gewichtszunahme und Erhöhung metabolischer Laborparameter analysiert (sekundäre Outcome-Parameter).

3.1 Stichprobenbeschreibung der BELA-Studie (Cordes et al. 2013)

3.1.1 Stichprobenrekrutierung

In einem Zeitraum vom 14.04.2008 bis 08.12.2010 wurden im Rahmen der BELA-Studie insgesamt 322 mögliche Proband:innen in den vier Studienzentren gescreent, 38 erfüllten die Einschlusskriterien für die vorliegende Analyse. Ursprünglich wurde eine Fallzahl von 180 Proband:innen geplant, jedoch wurde die Studie aufgrund unzureichender Rekrutierung vorzeitig nach dem Prüfungsende des letzten Probanden am 31.05.2011 beendet.

Die Verteilung der Proband:innen auf die teilnehmenden Zentren war wie folgt: (s. Tabelle 3.1).

| | Zentrum | Proband:innen (%) |
|------------|---------|-------------------|
| Düsseldorf | 25 | 65.8 |
| Bochum | 10 | 26.3 |
| Dortmund | 2 | 5.3 |
| Krefeld | 1 | 2.6 |
| Summe | 38 | 100 |

Tabelle 3.1. Einschlüsse aus allen vier Studienzentren mit Prozentangabe (Cordes et al., 2013)

3.1.2 Randomisierung und Dropouts

Von 38 Einschlüssen entschieden sich drei davon vor dem Studienbeginn gegen die Teilnahme, sodass die Daten von 35 Proband:innen in die statistische Auswertung eingeschlossen werden konnten. Davon wurden 20 Proband:innen in die Interventionsgruppe (57 %) und 15 in die Kontrollgruppe (43 %) randomisiert. 25 Proband:innen erhielten Olanzapin als Prüfmedikation (71 %), davon waren 14 in der Interventionsgruppe und elf der Kontrollgruppe. Insgesamt zehn Proband:innen erhielten Quetiapin (29 %), davon waren sechs in der Interventionsgruppe und vier in der Kontrollgruppe.

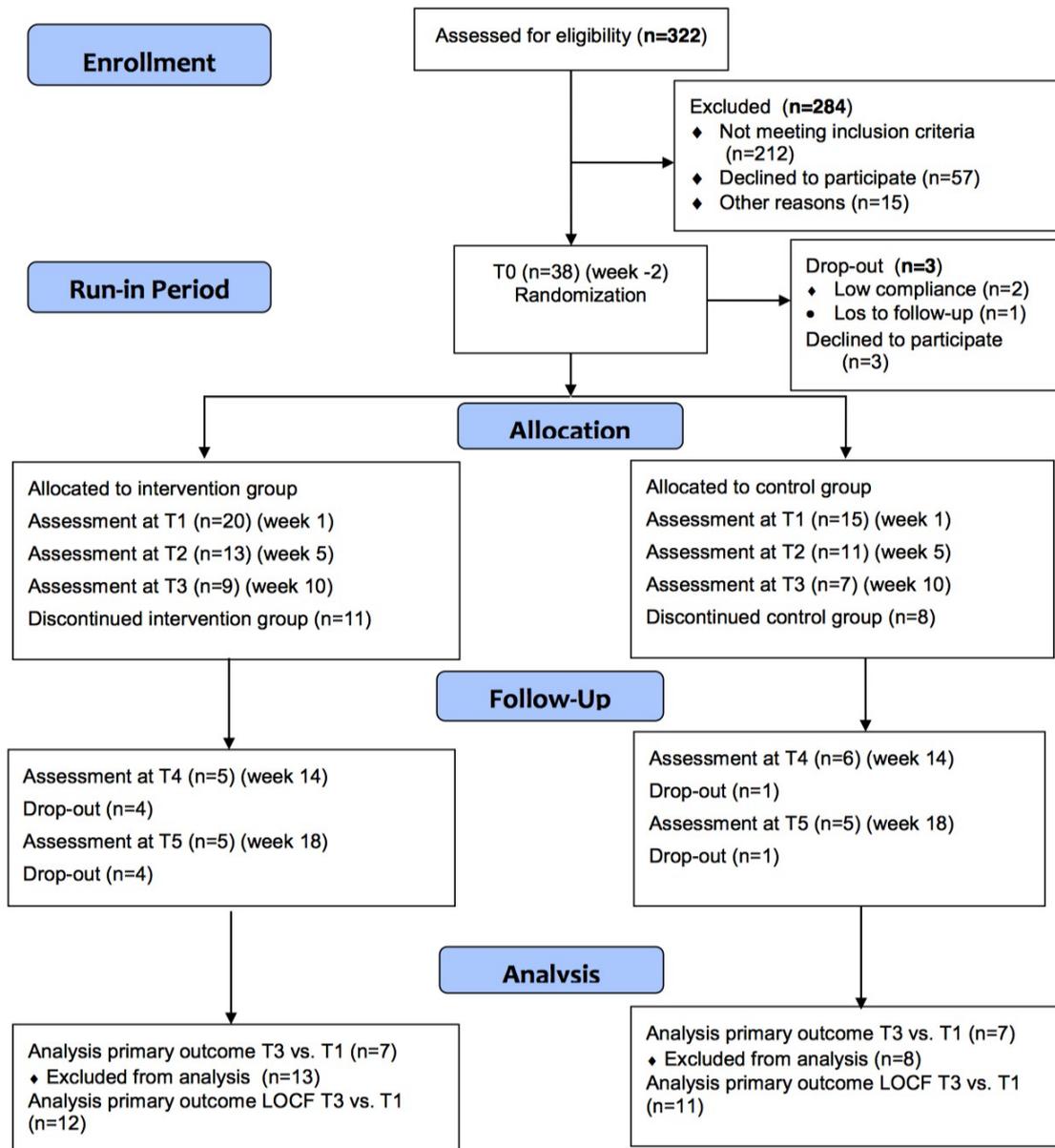


Abb. 3.1 Flussdiagramm zum Studienablauf: 38 von 322 möglichen Proband:Innen wurden nach Eingangskriterien eingeschlossen, 3 wurden vor Studienbeginn ausgeschlossen. Insgesamt 16 schlossen die Studie ab, zwischen T1 und T3 ergaben sich 19 Dropouts (Cordes et al., 2013).

16 beendeten die Studie nach T3 (Completion Rate 42 %), davon waren neun in der Interventionsgruppe und sieben in der Kontrollgruppe. Die Daten von zwei Proband:innen aus der Interventionsgruppe erfüllten die Studienvoraussetzungen nicht, sodass diese von der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde. Zur Analyse des Outcome-Parameters „Gewichtsentwicklung zwischen T1 und T3“ wurden die Daten von insgesamt 14 Proband:innen untersucht, jeweils sieben aus der Interventions- und Kontrollgruppe (Abb. 3.1, Cordes et al., 2013).

In der Interventionsgruppe wurden doppelt so viele AEs beobachtet wie in der Kontrollgruppe (54 versus 27). Neben der Gewichtszunahme (sechs Fälle in der Interventionsgruppe, drei in der Kontrollgruppe) waren Hypersomnie (fünf Fälle in der Interventionsgruppe, einen in der Kontrollgruppe), Ermüdung (fünf Fälle in der Interventionsgruppe und keine in der Kontrollgruppe) und Somnolenz (fünf Fälle in der Interventionsgruppe und keine in der Kontrollgruppe) die häufigeren AEs. Bei der Gewichtszunahme und Schläfrigkeit wurden jeweils ein Fall als schwer eingestuft (beide Interventionsgruppen).

3.1.3 Beschreibung der Studienpopulation

Der vorliegende Datensatz vom 15.07.2013 über 35 Proband:innen beinhaltete folgende Variablen: das Alter bei Studieneinschluss, die Körpergröße, das Geschlecht, die Zugehörigkeiten zur Interventions- oder Standardgruppe, das Körpergewicht, Blutdruckwerte systolisch und diastolisch, die Herzfrequenz, das Gesamtcholesterin, Triglyzeride nüchtern, HDL, LDL, Blutzucker nüchtern sowie PANSS-, PSL-, SF-36 und FBeK-Scores.

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation lag bei 34.4 Jahre ($SD = 9.88$, Range 19–53), wobei die Interventionsgruppe ($M = 33.1$, $SD = 8.8$ Jahre) gegenüber der Kontrollgruppe im Durchschnitt drei Jahre jünger war (t -Test, $p = .388$). Von insgesamt 35 Proband:innen waren 17 männlich (49 %) und 18 weiblich (51 %), diese verteilten sich auf neun Männer und elf Frauen in der Interventionsgruppe und acht Männer und sieben Frauen in der Kontrollgruppe (t -Test, $p = .738$). Sowohl in Sachen Alters- und Geschlechtsverteilung ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Proband:innen der Interventionsgruppe waren durchschnittlich 1.76 m ($SD = 10.1$) groß, 75.0 kg ($SD = 14.0$) schwer und hatten einen BMI von 24.1 kg/m² ($SD = 3.2$). Die Proband:innen der Kontrollgruppe waren durchschnittlich 1.74 m ($SD = 9.3$) groß, 79.5 kg ($SD = 14.8$) schwer und hatten einen BMI von 26.1 kg/m² ($SD = 4.4$). Die Proband:innen der Interventionsgruppe waren dabei im Mittel zwei Zentimeter kleiner (t -Test, $p = .682$) als die Kontrollgruppe, im Mittel 4.5 kg leichter (t -Test, $p = .364$) und wiesen einen BMI-Unterschied von 2 kg/m² auf (t -Test, $p = .131$). Die Körpergröße, das Gewicht und der BMI sowie der Bauchumfang unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, jedoch unterlagen sie einer hohen Streubreite.

Der mittlere systolische Blutdruck lag in der Interventionsgruppe bei 124.7 mmHG ($SD = 14.2$), in der Kontrollgruppe bei 123.7 mmHG ($SD = 15.8$). Der mittlere diastolische Blutdruck lag in der Interventionsgruppe bei 77.6 mmHG ($SD = 6.9$), in der Kontrollgruppe bei 74.9 mmHG ($SD = 11.1$). Niemand unter den 35 Proband:innen erfüllte nach einmaliger Messung die zuvor festgelegten Kriterien für arterielle Hypertonie. Die mittlere Herzfrequenz lag für die Interventionsgruppe bei 82.8/Min ($SD = 8.3$) und für die Kontrollgruppe bei 81.6/Min ($SD = 12.7$), die Differenz der beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant ($p = .740$). Die Proband:innen der Interventionsgruppe hatten ein mittleres Gesamtcholesterin von 224.0 mg/dl ($SD = 45.0$), die der Kontrollgruppe lag bei 206.2 mg/dl ($SD = 40.7$), ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht ($p = .269$). Der mittlere LDL lag bei der Interventionsgruppe bei 140.1 mg/dl ($SD = 47.0$), bei der Kontrollgruppe bei 128.2 mg/dl ($SD = 39.2$), die Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant ($p = .461$). Der mittlere HDL lag bei der Interventionsgruppe bei 52.1 mg/dl ($SD = 14.2$), bei der Kontrollgruppe bei 51.6 mg/dl ($SD = 15.7$), die Gruppen wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p = .927$). Der mittlere TGA-Spiegel lag bei der Interventionsgruppe bei 128.2 mg/dl ($SD = 59.0$), bei der Kontrollgruppe bei 118.4 mg/dl ($SD = 72.7$), ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht ($p = .682$). Der Mittelwert des Nüchtern-Glucosespiegels der Interventionsgruppe betrug 93.4 mg/dl ($SD = 18.9$) mit einem mittleren HbA1c von 5.1 % ($SD = 0.3$). Der Mittelwert des Nüchtern-Glucosespiegels der Kontrollgruppe betrug 86.9 mg/dl ($SD = 17.6$) mit einem mittleren HbA1c von 5.2 % ($SD = 0.6$), sowohl für die Glucose als auch für den HbA1c fand die Autorin keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Beide Studiengruppen waren, soweit aufgrund der kleinen Proband:innenzahl beurteilbar, und in Bezug auf die untersuchten Ausgangs-, Vital- und laborchemischen Parameter ausgewogen (s. Tabelle 3.2, Cordes et al., 2013).

| | | Interventionsgruppe | | Kontrollgruppe | | |
|------------------|-------------------|---------------------|-----------|----------------|-----------|----------|
| | | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>p</i> |
| Gewicht | kg | 75.0 | 14.0 | 79.5 | 14.8 | .364 |
| BMI | kg/m ² | 24.1 | 3.2 | 26.1 | 4.4 | .281 |
| Bauchumfang | cm | 89.5 | 11.0 | 93.9 | 12.2 | .281 |
| Blutdruck syst. | mmHG | 124.7 | 14.2 | 123.7 | 15.8 | .841 |
| Blutdruck diast. | mmHG | 77.6 | 6.9 | 74.9 | 11.1 | .403 |
| Herzfrequenz | /Minute | 82.8 | 8.3 | 81.6 | 12.7 | .740 |
| Ges.-Cholesterin | mg/dl | 224.0 | 45.0 | 206.2 | 40.7 | .269 |
| LDL | mg/dl | 140.1 | 47.0 | 128.2 | 39.2 | .461 |
| HDL | mg/dl | 52.1 | 14.2 | 51.6 | 15.7 | .927 |
| Triglyzeride | mg/dl | 128.2 | 59.0 | 118.4 | 72.7 | .682 |
| Glucose nüchtern | mg/dl | 93.4 | 18.9 | 86.9 | 17.6 | .344 |

Tabelle 3.2: Vergleich der Outcome-Parameter in den Studiengruppen bei Studienbeginn (T1) (*M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung) (Cordes et al., 2013).

Zur weiteren Stichprobenbeschreibung sind die Werte der psychometrischen Testungen zum T1 angegeben. Die psychometrischen Testungen erfolgten zu T1 und T3, die Untersuchung auf einen postinterventionellen Effekt wurde im Rahmen dieser Analyse nicht berücksichtigt. Die Proband:innen der beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant in den mittleren Werten bei PANSS, PSL, SF-36 und FBek (s. Tabelle 3.3.). Ein signifikanter Gruppenunterschied lag für PANSS Negative Skalen vor, die Kontrollgruppe wies eine höhere Negativsymptomatik als die Interventionsgruppe auf ($p = .046$) (s. Tabelle 3.3, Cordes et al., 2013).

| | Interventionsgruppe | | Kontrollgruppe | | <i>p</i> |
|--------------------------------------|---------------------|-----------|----------------|-----------|----------|
| | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> | |
| PANSS Positive Skalen | 13.8 | 3.9 | 13.4 | 4.8 | .788 |
| PANSS Negative Skalen | 12.1 | 4.6 | 16.1 | 6.1 | .046 |
| PSL Skalen | 71.8 | 14.9 | 76.7 | 11.1 | .343 |
| SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit | 51.2 | 8.9 | 46.8 | 12.2 | .270 |
| SF-36 Psychische Funktionen | 37.4 | 12.4 | 33.7 | 9.2 | .389 |
| FBek Drei Skalen I | 13.4 | 3.7 | 11.6 | 4.7 | .255 |
| FBek Drei Skalen II | 4.1 | 2.2 | 5.5 | 4.0 | .258 |
| FBek Drei Skalen III | 7.1 | 2.5 | 7.6 | 2.4 | .626 |

Tabelle 3.3: Vergleich der erhobenen Psychometrie der Studiengruppen zu Studienbeginn (T1) (*M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung). Die Werte der psychometrischen Erhebungen zu Beginn des BELA-Programms unterschieden sich in PANSS Negative Skalen signifikant zwischen den Studiengruppen ($p = .046^*$), (Cordes et al., 2013).

3.2 Studiendesign (Cordes et al. 2009)

Die Studie wurde als eine prospektive, zweiarmige Studie mit dem „*intention-to-treat*“-Ansatz entworfen, welche multizentrisch mit Messwiederholung (Messung vor und nach Intervention) durchgeführt wurde. Die Patient:innen wurden während eines stationären Aufenthaltes und/oder ambulant gescreent und nach erfolgter Einwilligung randomisiert. Die Zuordnung erfolgte offen und unverblindet in die Interventions- und Kontrollgruppe.

Die Screenings fanden in insgesamt vier Studienzentren – dem Universitätsklinikum Bochum, LVR-Klinikum Düsseldorf, LWL-Klinikum Dortmund und Krankenhaus Maria Hilf Krefeld – statt (Cordes et al., 2009).

Die Patient:innen mit der Diagnose einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung nach den Kriterien der ICD-10-Klassifikation, die sich in einer stationären Behandlung befanden und seit weniger als acht Wochen medikamentös mit Olanzapin oder Quetiapin behandelt wurden, wurden in die Rekrutierung eingeschlossen. Die

Randomisierung erfolgte über das Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Nach dem Studieneinschluss und der Zuordnung der Patient:innen in die jeweilige Studiengruppe wurden die Patient:innenakten mit einer entsprechenden Prüfplakette versehen.

Die Studie wurde in drei Studienabschnitten durchgeführt. Der erste Studienabschnitt (Phase I) stellte eine zweiwöchige Screenings- und Überwachungsphase dar und wurde als Zeitpunkt T0 bezeichnet. Während der Phase I wurden die potenziellen Proband:innen auf die Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 2.3) sowie körperlich und laborchemisch untersucht. Die bisherige Medikamentenanamnese wurde erfragt. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden das Ausgangsgewicht, der Bauch- und Hüftumfang, die Körpergröße, der Blutdruck und Puls aufgezeichnet. Laborchemisch wurden die metabolischen Parameter inkl. Gesamtcholesterin, Triglyzeride i. S. nüchtern, LDL, HDL und Glucose i. S. nüchtern abgenommen. Im Rahmen des Screenings wurden ein Rating mittels der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) durchgeführt, um schwer erkrankte Proband:innen auszuschließen. Wenn potenzielle Proband:innen während der Phase I die o. g. Voraussetzungen erfüllten, wurden sie binnen 7 bis 14 Tagen zur Eingangsuntersuchung zum Zeitpunkt T1 eingeladen. Nach erfolgter Aufklärung über Studienteilnahme, -ablauf, Tragweite der Einverständniserklärung und nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden die Proband:innen in die Studie eingeschlossen. Die Daten wurden verschlüsselt an das Koordinationszentrum für Klinische Studien der Universitätsklinik Düsseldorf zur Randomisierung in die beiden Versuchsgruppen weitergegeben. Die Phase I endete am Tag 0 mit Einschluss in die Studie und ging nahtlos in den zweiten Studienabschnitt über.

Zu Beginn des zweiten Studienabschnitts (Phase II) erfolgte die randomisierte Zuordnung in die jeweilige Studiengruppe über das KKS des Universitätsklinikums Düsseldorf. Mit der Randomisierung wurde die zehnwöchige Interventionsphase begonnen. Eine möglichst weitgehende Standardisierung der Behandlung und Beratung bezüglich metabolischer Probleme in allen Zentren wurde angestrebt. Für die Durchführung des BELA-Programms wurde eine und dieselbe Ökotrophologin als Edukations-Leiterin in allen Zentren eingesetzt. In den stationären ärztlichen Visiten erfolgte eine Aufklärung über mögliche medikamentöse Effekte und Nebenwirkungen sowie eine allgemeine Unterweisung zur gesunden Lebensführung entsprechend dem in der Studie vorgesehenen schriftlichen Aufklärungsbogen und dem üblichen Standard. Eine

spezifische Ernährungsberatung durch den Arzt oder andere Berufsgruppen war nicht Bestandteil einer stationären Standardbehandlung. Eine zweimal wöchentlich durchgeführte Sporttherapie von je einer Stunde und eine krankheitsspezifische Psychoedukation (wöchentlich 1.5 Stunden) gehörten zur Standardbehandlung. Die Teilnahme am Sport- und Psychoedukationsprogramm wurde dokumentiert. Die Ernährung sollte die übliche Kost der Krankenhausküche beinhalten. Eine Diät sollte nicht verordnet werden.

Die Interventionsgruppe erhielt ergänzend zur Standardtherapie das BELA-Programm. Das BELA-Programm bestand aus zehn wöchentlichen Modulen à 60 Minuten und wurde in Kleingruppen von sechs bis zehn Teilnehmer:innen durchgeführt. In den Modulen wurden Kenntnisse zu den Themen Ernährung und Bewegung vermittelt und alltagstaugliche, praxisnahe Übungen wie z. B. das Zusammenstellen einer gesunden Mahlzeit inkl. Einkaufen von gesunden Lebensmitteln und das anschließende gemeinsame Kochen durchgeführt. Vorgesehen war die Durchführung des BELA-Programms über zehn Wochen, diese zehn Module konnte aber auch flexibel zwischen sieben und zehn Wochen stattfinden. Eine Ökotrophologin versorgte alle vier Studienzentren, um die Durchführungsqualität des BELA-Programms gleichwertig zu halten.

Über drei Messzeitpunkte hinweg, zu Beginn der Interventionsphase T1, Zwischenkontrolle vier Wochen nach Beginn der Interventionsphase T2 und T3 neun Wochen nach Beginn der Interventionsphase, wurden körperliche und laborchemische Untersuchungen durchgeführt. Hierbei wurden das Körpergewicht, der Bauch- und Hüftumfang, Blutdruck und Puls erfasst sowie metabolische Parameter bestehend aus Gesamtcholesterin, Triglyzeride i. S. nüchtern, HDL, LDL und Blutzucker i. S. nüchtern aus dem Venenpunkt zu jedem Messzeitpunkt bestimmt (s. Tab. 3.4, Cordes et al., 2009). Um die Veränderungen des psychopathologischen Befundes zu erfassen, wurden zum Zeitpunkt T1 und T3 die psychometrischen Skalen PANSS, PSL, SF-36 und FBeK verwendet.

Medikamentös wurden alle Proband:innen entweder mit Olanzapin (Zyprexa Velotab®) in Dosierungen von 5 bis 20 mg oder mit Quetiapin (Seroquel®) in 25 bis 300 mg oder mit retardiertem Quetiapin (Seroquel prolong®) 50 bis 400 mg behandelt, diese Prüfmedikation wurde zweimal täglich oral eingenommen. Die individuellen

Dosierungen sowie Änderungen fanden zu den jeweiligen Messzeitpunkten statt, hierbei wurden die unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben. Serumspiegel wurden zu Beginn der Interventionsphase (T1) und nach Abschluss der Interventionsphase (T3) zur Überprüfung der Medikamentenadhärenz bestimmt.

| | Instrumente | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 |
|-------------------------------------|--|--------------|----------------------------|-------------|------------------|--------------|------------------|
| | | -2 Wochen | 1. Woche | 5. Woche | 10. Woche | 14. Woche | 18. Woche |
| 1. Diagnose | ICD-10 | X | | | | | |
| 2. Anamnese | Soziodemographische Daten Medikamentenanamnese Aktivitäts- u. Ernährungsverhalten Familienanamnese Kardiovaskuläre Risiko- faktoren | X | X X X X | | X | | X |
| 3. Symptomatik | PANSS Positive, Nega- tive Syndrome Scale PSL Persönliche/Soziale Leistungs-Skala SF-36 FBek DS14 Typ D Personality Scale MWT-B Mehrfachwahl- Wortschatz Intelligenztest | X | X X X X X | | X X X X | | X X X X |
| 4. Dokumentation Medikation | Bestimmung Olanzapin- und Quetiapinspiegel im Rahmen Routinelabor Dokumentation (einschließlich Änderung) | | X X | X | X X | X | X X |
| 5. Sicherheit und Nebenwirkungen | Unerwünschte Ereignisse (UE) | X | X | X | X | X | X |
| 6. Untersuchung | Gewichtsmessung Bauch- und Hüftumfang Höhe bzw. Größe RR, Puls | X X X | X X X | X X | X X | X X | X X |
| 7. Labor | Cholesterin, LDL Triglyzeride, nüchtern HDL HbA1c Glucose, nüchtern Hormonelle Zusatzdiagnostik Genetik | X X X | X X X X X X | X X | X X X | X X | X X X X |
| 8. Risikoanalyse | Framingham-Score Procam-Score | | X X | | | | |

Tabelle 3.4: Studienablauf: Nach der zweiwöchigen Rekrutierungsphase begann die Interventionsphase über zehn Wochen. Nach dem Einschluss zum T0 erfolgte die Eingangsuntersuchung zum T1, zum T3

erfolgte die Abschlussuntersuchung. Follow-up-Untersuchungen waren zu T4 und T5 vorgesehen. Zu den Messzeitpunkten wurde die aktuelle Krankheitssymptomatik mittels PANSS erhoben und das Körpergewicht, der Bauch- und Hüftumfang, Blutdruck und Puls wurden ermittelt. Laborchemisch wurden die o. g. metabolischen Parameter bestimmt (Cordes et al., 2009).

Der dritte und letzte Studienabschnitt (Phase III) wurde als Nachbeobachtungszeit mit Follow-up-Untersuchungen jeweils 13 und 17 Wochen nach T1 geplant. Die Studienmedikation sollte fortgeführt werden. Aufgrund der hohen Dropout-Rate lagen die Daten der T4 und T5 nur unvollständig vor und wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die ICD-10-Kriterien für Schizophrenie oder schizoaffektive Störung mussten erfüllt sein (Tabelle 3.5). Der PANSS-Gesamtscore von weniger als 60 Punkten diene als Cut-off für den Einschluss. Die medikamentöse Behandlung bestehend aus Olanzapin oder Quetiapin in den o. g. Dosierungen sollte bereits begonnen sein, jedoch nicht länger als acht Wochen bestehen. Die Probandinnen in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit wurden ausgeschlossen, ebenso die Proband:innen, die eine gewichts-modulierende Ko-Medikation einnahmen. Die Personen mit schwerwiegenden somatischen Erkrankungen inkl. Gewichtsveränderungen hierdurch wurden ebenfalls nicht eingeschlossen. Die Proband:innen wurden ausgeschlossen (Dropout), wenn sie schwere Nebenwirkungen durch die Intervention und/oder durch das Prüfmedikament beklagten.

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Dropout |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Alter 18–65 Jahre • Erfüllung der ICD-10-Kriterien für das Vorliegen einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung • Einwilligungsfähigkeit • Freiwilligkeit bei stationärer Behandlung • Behandlung mit Olanzapin oder Quetiapin seit bis zu acht Wochen in einer zugelassenen Dosierung vor Studieneinschluss • PANSS Gesamtscore \leq 60 vor Ende der ersten Phase | <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende, instabile somatische Erkrankung • Gewichtsänderungen durch somatische Erkrankungen • Schwangerschaft oder Stillzeit • Ko-Medikation mit einem gewichtsreduzierenden Potenzial • Teilnahme an einer anderen interventionellen Prüfung, die mit der vorliegenden | <ul style="list-style-type: none"> • Rückzug der Einverständniserklärung • Schwere Nebenwirkungen der Intervention • Schwere Nebenwirkungen der Medikation Olanzapin (Zyprexa Velotab®) oder Quetiapin (Seroquel®, Seroquel prolong®) • Verstoß gegen die Ein- und Ausschlusskriterien • Auftreten einer Schwangerschaft |

Tabelle 3.5: Ein- und Ausschlusskriterien: Gescreent wurden die Patient:innen zwischen 18 und 65 Jahren, die sich mit der Diagnose einer Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung nach ICD-10-Kriterien in stationärer Behandlung befanden und medikamentös weniger als acht Wochen mit dem Olanzapin oder Quetiapin behandelt wurden (Cordes et al., 2009).

3.4 Ethikvotum

Die Durchführung erfolgte nach Vorlage der zustimmenden Bewertung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki (WMA 2013) sowie die Richtlinien der guten klinischen Praxis (engl. „*good clinical practice*“) wurden erfüllt. Die Patient:inneninformation und Einverständniserklärungen wurden hierbei vor Studienbeginn zur Begutachtung vorgelegt. Ein positives Votum wurde am 07.02.2008 erteilt (Studennummer: MC-LKP-249). Die durchgeführte Bearbeitung der erhobenen Daten zur Suche nach einem Prädiktor der Gewichtszunahme war im Rahmen des vorgelegten Studienprotokolls als sekundäre Fragestellung zur Erteilung des positiven Votums inkludiert (Cordes et al., 2009).

3.5 Verfahren bei vorzeitigem Ende der Behandlung im Rahmen der klinischen Prüfung

Bei vorzeitigem Ende der Behandlung im Rahmen der Studienteilnahme wurde kein Verfahren festgelegt. Die Einnahme von Olanzapin (Zyprexa Velotab®) oder Quetiapin (Seroquel® Filmtabletten, Seroquel prolong®) war unabhängig von der Studienintervention und wurde nach dem Studienende unverändert fortgeführt. Es bestand für die Proband:innen kein gesundheitliches Risiko durch ein vorzeitiges Ende der Studienbehandlung. Wenn es zu einem vorzeitigen Studienabbruch aufgrund der Unverträglichkeit oder des Absetzens der Studienmedikation kam, entschied der verantwortliche Arzt individuell über die Art der Weiterbehandlung.

3.6 Selektionskriterien und Variablenbeschreibung

Der vorliegende Datensatz vom 15.07.2013 über 35 Proband:innen beinhaltete folgende Variablen: das Alter bei Studieneinschluss, die Körpergröße, das Geschlecht, die Zugehörigkeiten zur Interventions- oder Standardgruppe, das Körpergewicht,

Blutdruckwerte systolisch und diastolisch, die Herzfrequenz, das Gesamtcholesterin, Triglyzeride nüchtern, HDL, LDL, Blutzucker nüchtern sowie PANSS-, PSL-, SF-36- und FBeK-Scores. Auf die Auswertung der psychometrischen Daten zwischen T1 und T3 wurde verzichtet um den Fokus dieser Analyse auf die gewichts-assoziierten Parameter und damit verbunden auf die Vital- und Laborparameter zu legen.

Im Rahmen der BELA-Studie wurde die Entwicklung des Gewichtes und der Vital- (Blutdruck systolisch und diastolisch) und Laborparameter (LDL, HDL, TGA, Gesamtcholesterin und Nüchtern-Glucose) als Outcome-Parameter bestimmt. Die Gewichtsentwicklung wurde zwischen allen Messzeitpunkten bestimmt, weiterführend unter Anwendung der LOCF-Methode. Die Analysen der Entwicklung der Vital- und Laborparameter wurden zwischen T1 und T3 eingeschränkt. Diese Analyse erfolgte durch das KKS Düsseldorf und wurde zur Diskussion zur Verfügung gestellt.

Für die Suche nach den Variablen mit prädiktiver Rolle wurden aus den zum Zeitpunkt T0 erhobenen Daten wie folgt die Variablen selektiert (s. Tabelle 3.6): Der Fokus lag primär auf epidemiologischen, gewichtsbezogenen Variablen sowie Vital- und Laborparametern. Hierfür wurden das Ausgangsalter, Geschlecht, das Ausgangsgewicht, der Ausgangs-BMI und der Bauchumfang zum Einschlusszeitpunkt bestimmt. Die Selektion der Vital- und Laborparameter als Moderatorvariable wurde an den aktuellen Leitlinien über das MetS und die Dyslipidämie orientiert (Hauner et al., 2014; Mancini et al., 2018; Neves et al., 2022). Für die Vitalparameter wurde der systolische und diastolische Blutdruck als Variable bestimmt. Für die Laborparameter wurden Triglyzeride, HDL und Nüchtern-Glucose übernommen (Hauner et al., 2014). Zur Vervollständigung und um die Kriterien für die Dyslipidämie zu erfüllen, wurden die Laborparameter mit den Variablen LDL und Gesamt-Cholesterin ergänzt. Da das Ausgangsgewicht ohne Berücksichtigung der Körpergröße keine Aussage über die gesamte Körperfläche oder über das Vorliegen einer Adipositas ergibt, wurde der ermittelte BMI zum T0 aufgegriffen, um dessen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung zu untersuchen. Um die viszerale Fettverteilung vorab zu beurteilen, wurde der Bauchumfang auch als mögliche Variable mit in die Analyse aufgenommen (Gadekar et al., 2020).

Das Metabolische Syndrom wird durch die Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ (Hauner et al., 2014) wie folgt definiert:

| Parameter | Cut-off-Werte |
|------------------------|---|
| Bauchumfang | > 102 cm für Männer, > 88 cm für Frauen |
| Triglyzeride nüchtern | > 150 mg/dl |
| HDL | < 40 mg/dl für Männer, < 50 mg/dl für Frauen |
| Blutdruck syst. | > 130 mmHG |
| Blutdruck diast. | > 85 mmHG |
| Glucose i. S. nüchtern | > 110 mg/dl |

Tabelle 3.6: Cut-off Werte für das Vorliegen von MetS nach AHA/NHLBI (Hauner et al., 2014)

3.7 Statistische Analyse

Im Rahmen des *Intention-to-treat*-Ansatzes wurden die Daten aller Proband:innen analysiert, die in die Studie aufgenommen und randomisiert wurden. Die Daten der Dropouts wurden ebenfalls nachverfolgt, indem die fehlenden Daten unter Anwendung der LOCF-Methode (engl., *last observation carried forward*) ergänzt wurden. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = .05$ festgelegt. Die Analyse der mittleren Gewichtsentwicklung sowie der metabolischen Parameter erfolgte durch das Koordinierungszentrum für Klinische Studien. Die selbstständige Untersuchung der Variablen auf die prädiktive Rolle erfolgte unter Anwendung des Programms SPSS (*statistical package for the social sciences*) V 28.0 für Mac OS von der Firma IBM.

Im Rahmen der BELA-Studie wurde die mittlere Zunahme des Körpergewichtes (kg) der Interventions- und Kontrollgruppe zwischen Beginn (T1) und Ende der Interventionsphase (T3) ermittelt und mittels *t*-Test für unabhängige Stichproben zur Untersuchung des präventiven Effektes des BELA-Programms auf die Gewichtszunahme verglichen. Weitere Analysen zwischen T1 und der Zwischenkontrolle (T2) sowie zwischen T2 und T3 wurden vorgenommen, um die Gewichtsentwicklung im Laufe der Interventionsphase zu beobachten. Hierfür wurden jeweils die Mittelwerte ebenfalls mittels *t*-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Aufgrund der geringen

Stichprobengröße wurde die LOCF-Methode für weitere Analysen für jeweils T2 und T3 angewendet.

Um den „Einfluss von BELA-Programm auf die Vital- und Laborparameter“ zu untersuchen, wurde jeweils ein Mittelwert von Blutdruckwerten (systolisch und diastolisch), Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride nüchtern und Blutzucker nüchtern zwischen T1 und T3 berechnet und beide Studiengruppen wurden durch den *t*-Test für unabhängige Stichproben untersucht.

Um Prädiktoren auf die Gewichtsentwicklung zu identifizieren, wurde für die Analyse die Gruppenzuordnung auf die Intervention aufgehoben. Durch die Aufhebung der Gruppenzuordnung konnten die beiden Studiengruppen zusammengeführt werden und dadurch die Stichprobengröße vergrößert werden. Zur Analyse der prädiktiven Einflüsse wurden die epidemiologischen, kardiovaskulären und laborchemischen Parameter zum Zeitpunkt T0 als unabhängige Variable und die mittlere Gewichtsentwicklung T3-T1 als abhängige Variable festgelegt. Bis auf die Variablen Alter und Ausgangsgewicht waren alle unabhängigen Variablen dichotomisierbar nach dem Geschlecht und nach der Ausprägung, ob die Variablen normwertig oder pathologisch sind. Die Dichotomisierung der unabhängigen Variablen erfolgte anhand der Cut-off-Werte nach der S3-Leitlinie (s. Tabelle 3.5).

Die mittlere Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 wurde nach der Dichotomisierung mittels eines *t*-Tests für unabhängige Stichproben auf einen Unterschied hin untersucht. Im Anschluss wurde der lineare Zusammenhang mittels einer Pearson-Korrelation und auf den Ursachen-Wirkungs-Zusammenhang hin durch eine univariable lineare Regressionsanalyse analysiert. Die Zusammenhänge zwischen Alter, Ausgangsgewicht und BMI wurden mittels Pearson-Korrelation und univariabler linearer Regressionsanalyse untersucht. Die statistischen Werte wurden nach den APA-Richtlinien gerundet (APA, 2020).

4 Ergebnisse

4.1 Wirksamkeit des BELA-Programms gegenüber Routinebehandlung (Cordes 2013)

Die Ergebnisse über die Wirksamkeit des BELA-Programms wurde dieser Arbeit zur Diskussion zur Verfügung gestellt. Es lagen nur die deskriptiven Statistiken und die *p*-

Werte zu den durchgeführten *t*-Tests vor, sodass die Angabe dieser Ergebnisse nicht immer nach den APA-Richtlinien möglich war (APA, 2020).

4.1.1 Gewicht, Bauchumfang, BMI

Ein Anstieg des mittleren Körpergewichtes der Interventionsgruppe um 3.94 kg (*SD* = 5.28) konnte nach der Teilnahme am zehnwöchigen Programm beobachtet werden. Im Gegensatz hierzu verlor die Kontrollgruppe im Durchschnitt 0.01 kg (*SD* = 3.52). Die Gewichtsentwicklungen beider Studiengruppen unterlagen einer hohen Streuung. Bei einem Durchschnittsgewicht von 75.0 kg entspricht die Gewichtsentwicklung der Interventionsgruppe einer Zunahme von 5.25 %, sodass das Kriterium der signifikanten Gewichtszunahme von 7 % nicht erfüllt wurde. Trotz des Unterschiedes in der mittleren Gewichtsentwicklung von 3.94 kg konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden ($p = .125$) (s. Tabelle 4.1).

| | | Intervention ($n = 7$) | | Kontrolle ($n = 7$) | | |
|---------------------|----|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------|----------|
| | | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>p</i> |
| Gewichtsveränderung | kg | 3.94 | 5.28 | -0.01 | 3.52 | .125 |
| T3-T1 | | | | | | |

Tabelle 4.1: Analyse des Outcome-Parameters Gewichtsentwicklung nach Abschluss der Intervention zwischen T3 und T1, *t*-Test für unabhängige Stichproben (*M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung) (Cordes et al., BELA-Studie, Abschlussbericht, Version 2, 2013, S. 8).

Unter Anwendung der LOCF-Methode konnte die Gruppengröße von jeweils sieben auf zwölf für die Interventionsgruppe und elf für die Kontrollgruppe erweitert werden. Die Interventionsgruppe verzeichnete eine mittlere Gewichtszunahme von 3.60 kg (*SD* = 5.00), die Kontrollgruppe eine mittlere Gewichtszunahme von 2.13 kg (*SD* = 4.41). Die beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander ($p = .969$) (Cordes et al., BELA-Studie, Abschlussbericht, Version 2, 2013, S. 9). Auffallend hierbei war, dass der Unterschied der mittleren Gewichtsentwicklung beider Studiengruppen im Vergleich zur Messung zwischen T3 und T1 (s. Tab. 4.2.) nicht mehr prominent war und dies einen Hinweis darauf ergab, dass die Länge der Behandlung ein Einflussfaktor auf die mittlere Gewichtsentwicklung zu sein scheint.

| | | Intervention ($n = 12$) | | Kontrolle ($n = 11$) | | |
|---------------------|----|---------------------------|------|------------------------|------|------|
| | | M | SD | M | SD | p |
| Gewichtsveränderung | kg | 3.60 | 5.00 | 2.13 | 4.41 | .969 |
| T3.LOCF-T1 | | | | | | |

Tabelle 4.2: Analyse des Outcome-Parameters Gewichtsentwicklung zwischen T3.LOCF und T1, t -Test für unabhängige Stichproben (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung) (Cordes et al., 2013).

Zwischen T3 und T2 stieg das mittlere Körpergewicht der Interventionsgruppe um 1.95 kg ($SD = 3.63$). Die Kontrollgruppe verlor im Durchschnitt 1.01 kg ($SD = 3.05$). Wie bereits vermutet, unterscheidet sich die mittlere Gewichtsentwicklung erst zwischen den beiden Messpunkten nach vier und neun Wochen. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen vor ($p = .114$) (Tabelle 4.3).

| | | Intervention ($n = 7$) | | Kontrolle ($n = 7$) | | |
|---------------------|----|--------------------------|------|-----------------------|------|------|
| | | M | SD | M | SD | p |
| Gewichtsveränderung | kg | 1.95 | 3.63 | -1.01 | 3.05 | .114 |
| T3-T2 | | | | | | |

Tabelle 4.3.: Analyse des Outcome-Parameters Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T2, t -Test für unabhängige Stichproben (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung) (Cordes et al., 2013).

Zwischen T2 und T1 stieg das mittlere Körpergewicht der Interventionsgruppe um 1.5 kg ($SD = 2.44$) und das der Kontrollgruppe um 1.45 kg ($SD = 3.04$). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden ($p = .464$) (Tabelle 4.4).

| | | Intervention ($n = 12$) | | Kontrolle ($n = 11$) | | |
|---------------------|----|---------------------------|------|------------------------|------|------|
| | | M | SD | M | SD | p |
| Gewichtsveränderung | kg | 1.5 | 2.44 | 1.45 | 3.04 | .464 |
| T2-T1 | | | | | | |

Tabelle 4.4.: Analyse des Outcome-Parameters Gewichtsentwicklung zwischen T2 und T1, t -Test für unabhängige Stichproben (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung) (Cordes et al., 2013).

Mittels LOCF-Methode konnte die Gruppengröße bei T2.LOCF-T1 auf 19 für die Interventionsgruppe und 15 für die Kontrollgruppe erhöht werden. Die Interventionsgruppe unterschied sich nicht statistisch signifikant von der Kontrollgruppe (Tabelle 4.5).

| | | Intervention ($n = 19$) | | Kontrolle ($n = 15$) | | |
|---------------------|----|---------------------------|------|------------------------|------|------|
| | | M | SD | M | SD | p |
| Gewichtsveränderung | kg | 0.95 | 2.05 | 1.07 | 2.66 | .883 |
| T2.LOCF-T1 | | | | | | |

Tabelle 4.5: Analyse des Outcome-Parameters Gewichtsentwicklung zwischen T2.LOCF und T1, t -Test für unabhängige Stichproben (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung) (Cordes et al., 2013).

Mittels LOCF-Methode konnte die Gruppengröße bei T3.LOCF-T2 ebenfalls erhöht werden. Die Interventionsgruppe unterschied sich nicht statistisch signifikant von der Kontrollgruppe (Tabelle 4.6).

| | | Intervention ($n = 12$) | | Kontrolle ($n = 11$) | | |
|---------------------|----|---------------------------|------|------------------------|------|------|
| | | M | SD | M | SD | p |
| Gewichtsveränderung | kg | 1.89 | 3.62 | 0.67 | 3.43 | .409 |
| T3.LOCF-T2 | | | | | | |

Tabelle 4.6: Analyse des Outcome-Parameters Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T2, t -Test für unabhängige Stichproben (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung) (Cordes et al., 2013).

Auf die Analysen der Gewichtsveränderungen T1 versus T4, T1 versus T5, T3 versus T4, T4 versus T5 wurde aufgrund der Unvollständigkeit der erhobenen Daten verzichtet. Die weiteren Analysen der untersuchten Parameter wurden eingeschränkt auf die Veränderungen zwischen den Zeitpunkten T1 und T3.

Anschließend wurden die Veränderungen des Bauchumfangs sowie des BMI vor (T1) und nach der Studienteilnahme (T3) untersucht (Tabelle 4.7). Die Proband:innen der Interventionsgruppe zeigten eine Zunahme des mittleren Bauchumfangs um 3.5 cm ($SD = 4.5$) im Gegensatz zu den Proband:innen der Kontrollgruppe. Sie verzeichneten eine Reduktion des mittleren Bauchumfangs um 0.86 cm ($SD = 4.2$). Dieser Unterschied blieb ohne statistische Signifikanz (t -Test für T3-T1, $p = .097$). Eine entsprechende

Beobachtung konnte auch in der mittleren Entwicklung des BMI gemacht werden. Die Proband:innen der Interventionsgruppe zeigten im Durchschnitt einen Anstieg des BMI um 1.3 kg/m^2 ($SD = 1.7$). Im Gegensatz hierzu fand sich bei den Proband:innen der Kontrollgruppe eine Reduktion des mittleren BMI um 0.07 kg/m^2 ($SD = 1.1$). Auch dieser Unterschied der beiden Studiengruppen ist zwar statistisch nicht signifikant (t -Test für T3-T1, $p = .093$), stimmt jedoch mit der o. g. Beobachtung der mittleren Gewichtsentwicklung des gleichen Beobachtungszeitraums überein.

| | | Intervention ($n = 7$) | | Kontrolle ($n = 7$) | | |
|-------------|-------------------|--------------------------|------|-----------------------|------|------|
| | | M | SD | M | SD | p |
| Bauchumfang | cm | 3.5 | 4.5 | -0.86 | 4.2 | .097 |
| BMI | kg/m ² | 1.3 | 1.7 | -0.07 | 1.1 | .093 |

Tabelle 4.7: Entwicklung der metabolischen Parameter der Studiengruppen nach Abschluss der Intervention T3-T1, t -Test für unabhängige Stichproben (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gefunden werden (Cordes et al., 2013).

4.1.2 Vitalparameter

Die Untersuchung der Vitalparameter zwischen T1 und T3 ergab die folgenden Veränderungen (Tabelle 4.8). Postinterventionell sank der mittlere systolische Blutdruck der Interventionsgruppe um 6.0 mmHG ($SD = 16.0$) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit einem Anstieg von 1.1 mmHG ($SD = 18.0$) weitestgehend konstant über die Studiendauer blieb. Ein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich nicht (t -Test für T3-T1, $p = .469$). Der mittlere diastolische Blutdruck der Interventionsgruppe stieg zwischen T3 und T1 um 2.2 mmHG ($SD = 6.8$), der der Kontrollgruppe um 7.1 mmHG ($SD = 8.9$); dieser Unterschied um insgesamt 5 mmHG ergab keine statistische Signifikanz (t -Test für T3-T1, $p = .289$). Die Herzfrequenz wurde im Rahmen der ursprünglichen Auswertung nicht berücksichtigt und es liegen diesbezüglich keine Daten vor. Insgesamt ergaben sich keine numerisch deutlichen Veränderungen des Vitalparameters postinterventionell, dieses Ergebnis war statistisch nicht mit einer Signifikanz versehen.

| | | Intervention ($n = 7$) | | Kontrolle ($n = 7$) | | |
|------------------|------|--------------------------|------|-----------------------|------|------|
| | | M | SD | M | SD | p |
| Blutdruck syst. | mmHG | -6.0 | 16.0 | 1.1 | 18.0 | .469 |
| Blutdruck diast. | mmHG | 2.2 | 6.8 | 7.1 | 8.9 | .289 |

Tabelle 4.8: Entwicklung der metabolischen Parameter der Studiengruppen nach Abschluss der Intervention T3-T1, t -Test für unabhängige Stichproben (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gefunden werden (Cordes et al., 2013).

4.1.3 Laborparameter

Die Untersuchung der laborchemischen Parameter zwischen T1 und T3 ergab die folgenden Veränderungen (Tabelle 4.9). Die Proband:innen der Interventionsgruppe zeigten einen Anstieg vom mittleren Gesamtcholesterin von 13.7 mg/dl ($SD = 19.7$) im Gegensatz zu den Proband:innen der Kontrollgruppe, diese zeigten eine Reduktion des mittleren Gesamtcholesterins um 4.0 mg/dl ($SD = 23.1$). Statistisch war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant (t -Test für T3-T1, $p = .170$). Eine ähnliche Entwicklung konnte für den LDL-Wert beobachtet werden. Die Interventionsgruppe zeigte einen Anstieg des mittleren LDLs um 7.7 mg/dl ($SD = 18.4$). Hiergegen zeigte die Kontrollgruppe eine Reduktion des mittleren LDLs um 4.4 mg/dl ($SD = 12.7$). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (t -Test für T3-T1, $p = .189$). Die mittlere Entwicklung des HDLs zwischen T1 und T3 ergab für die Interventionsgruppe eine Minderung um 2.2 mg/dl ($SD = 3.4$), die Kontrollgruppe blieb mit einer Reduktion von 0.7 mg/dl ($SD = 8.9$) zwischen den beiden Messzeitpunkten konstant. Die Entwicklung der mittleren Triglyzeride verhielt sich ähnlich. Die Interventionsgruppe zeigte einen Anstieg der mittleren Triglyzeride um 78.3 mg/dl ($SD = 55.2$). Für die Kontrollgruppe ergab sich auch ein Anstieg der mittleren Triglyzeride um 11.3 mg/dl ($SD = 85.2$). Dieser Unterschied der mittleren Werte klafft um 67 mg/dl auseinander, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (t -Test für T3-T1, $p = .127$). Die untersuchten Blutfettwerte, Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyzeride der Interventionsgruppe zeigen eine deutliche Veränderung zugunsten einer Dyslipidämie durch den Anstieg von Gesamtcholesterin, LDL und Triglyzeride sowie durch die Abnahme des HDLs im Vergleich zu der Entwicklung der Kontrollgruppe, die sich in Richtung eines gesünderen Lipidhaushaltes darstellt. Eine Ursache für diesen Gruppenunterschied ließ sich durch die Betrachtung der Studienprobenbeschreibung nicht finden.

Im Gegensatz zur Entwicklung der Blutfettwerte fand sich bei den Proband:innen der Interventionsgruppe eine Minderung des mittleren nüchternen Blutzuckers um 5 mg/dl ($SD = 24.9$) im Vergleich zu den Proband:innen der Kontrollgruppe, wo dieser mit einem Anstieg um 1.7 mg/dl ($SD = 18.8$) fast unverändert blieb. Dieser Unterschied blieb ohne eine statistische Signifikanz (t -Test für T3-T1, $p = .591$).

| | | Intervention ($n = 7$) | | Kontrollgruppe ($n = 7$) | | |
|------------------|-------|--------------------------|------|----------------------------|------|------|
| | | M | SD | M | SD | p |
| Ges.-Cholesterin | mg/dl | 13.7 | 19.7 | -4.0 | 23.1 | .170 |
| LDL | mg/dl | 7.7 | 18.4 | -4.4 | 12.7 | .189 |
| HDL | mg/dl | -2.2 | 3.4 | -0.7 | 8.9 | .732 |
| Triglyzeride | mg/dl | 78.3 | 55.2 | 11.3 | 85.2 | .127 |
| Glucose nüchtern | mg/dl | -5.0 | 24.9 | 1.7 | 18.8 | .591 |

Tabelle 4.9: Entwicklung der metabolischen Parameter der Studiengruppen nach Abschluss der Intervention T3-T1 (M = Mittelwert, SD = Standardabweichung). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gefunden werden (Cordes et al., 2013).

4.2 Prädiktorenanalyse für eine Gewichtsentwicklung unabhängig von der Intervention

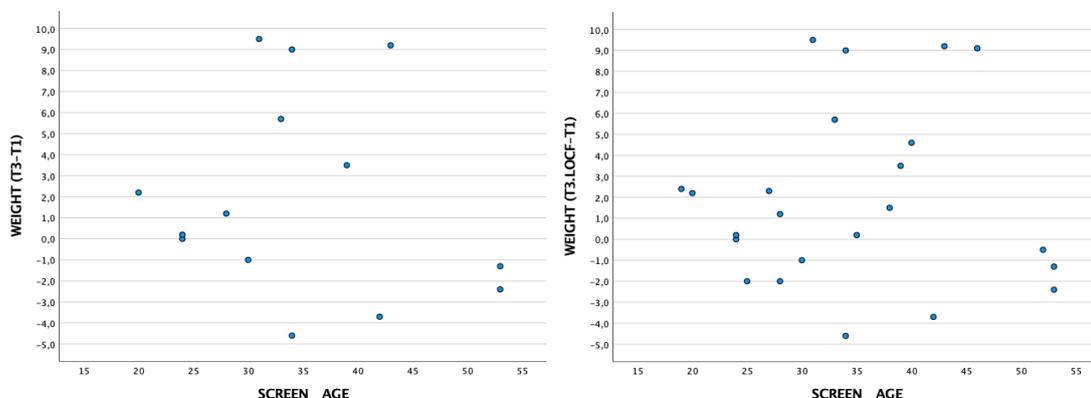
Für die Analyse der Prädiktoren lagen jeweils die Daten von 14 Proband:innen für T3-T1 und 23 Proband:innen für T3.LOCF-T1 vor. Die ermittelte postinterventionelle mittlere Gewichtsentwicklung der jeweiligen Gruppe ist wie folgt (s. Tab. 4.10). Bei Rundungen der Werte nach den APA-Richtlinien ergaben sich zum Teil statistische Werte von .00, ohne dass es tatsächlich ein null-Wert vorlag (APA, 2020).

| Gesamt | | | |
|---------------------|----|----------|-----------|
| | | <i>M</i> | <i>SD</i> |
| Gewichtsveränderung | kg | 1.96 | 4.77 |
| T3-T1 (n = 14) | | | |
| Gewichtsveränderung | kg | 1.87 | 4.24 |
| T3-T1 (n = 23) | | | |

Tabelle 4.10: Mittlere Gewichtsentwicklung zwischen T3-T1 sowie T3.LOCF-T1 nach Aufhebung der Gruppenzuordnung (*M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung).

4.2.1 Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI und Bauchumfang

Das Alter von insgesamt 14 Proband:innen für T3-T1 und 23 Proband:innen für T3.LOCF-T1 lag zur Analyse vor. In der durchgeführten linearen Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 sowie T3.LOCF und T1 festgestellt werden (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(14) = -.07$, $p = .613$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(23) = .01$, $p = .954$). Das Alter zum T0 konnte einen Teil der Varianzen sowohl in der Gewichtserklärung T3-T1 als auch T3.LOCF-T1 nicht erklären (T3-T1, $R^2 = .02$; $F(1,12) = 0.27$, $p = .613$, T3.LOCF-T1, $R^2 = .00$; $F(1,21) = 0.00$, $p = .954$). Graphisch ließ es sich hierbei darstellen, dass die höchsten Gewichtszunahmen der beiden Gruppen bei den Proband:innen in der Altersspanne zwischen 30 und 45 erreicht wurden (Abb.4.1).



bb. 4.1: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und Alter (Jahre, T0). Die mittlere Gewichtsentwicklung stellte sich unabhängig von der Höhe des Alters dar.

Die Angaben zum Geschlecht von insgesamt 14 Proband:innen für T3-T1 und 23 Proband:innen für T3.LOCF-T1 lagen zur Analyse vor. In der Gruppe für T3-T1 waren vier Probanden männlich (29 %) und zehn Probandinnen weiblich (71 %). Die männlichen Probanden entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme um 2.63 kg zwischen T3 und T1 ($SD = 6.05$) im Vergleich zu den weiblichen Probandinnen ($M = 1.70$ kg, $SD = 4.52$). Zwischen den T3.LOCF und T1 waren acht Männer (35 %) und 15 Frauen (65 %), hierbei war eine mittlere Gewichtszunahme von 2.31 kg ($SD = 4.21$) bei Männern und von 1.64 kg ($SD = 4.38$) bei Frauen zu beobachten. In beiden Analysen konnte eine höhere mittlere Gewichtszunahme für die männlichen Probanden im Gegensatz zu den weiblichen Probandinnen festgestellt werden, die graphisch auch mittels eines Boxdiagramms veranschaulicht werden kann (Abb. 4.2). Jedoch konnte weder für die mittlere Gewichtsentwicklung zwischen den beiden Geschlechtern zwischen T3 und T1 noch für die zwischen T3.LOCF und T1 ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (t -Test für T3-T1, $t(12) = 0.32, p = .757$, t -Test für T3.LOCF-T1, $t(21) = 0.36, p = .726$).

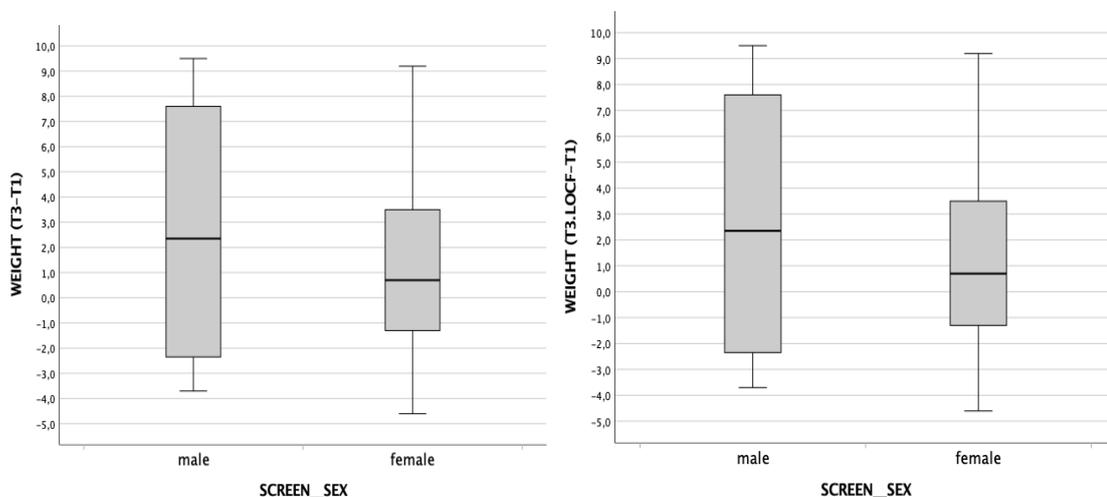


Abb. 4.2: Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung (T3-T1 sowie T3.LOCF-T1) und Geschlecht (T0), t -Test für unabhängige Stichproben. Ein signifikanter Unterschied der Gewichtsentwicklung konnte nicht festgestellt werden.

Es lagen die Ausgangsgewicht-Werte (kg) von insgesamt 14 Proband:innen für T3-T1 und 23 Proband:innen für T3.LOCF-T1 vor. Die durchgeführte lineare Regressionsanalyse zwischen dem Ausgangsgewicht (T0) und der Gewichtsentwicklung zwischen T3-T1 sowie T3.LOCF-T1 ergab keinen statistischen Zusammenhang

(Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(14) = -.02$, $p = .824$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(23) = -.01$, $p = .898$). Die Höhe des Ausgangsgewichts zeigt keinen Einfluss auf die mittlere Gewichtsentwicklung zwischen T3-T1 sowie T3.LOCF-T1, mit höherem Gewicht reduzierte sich die mittlere Gewichtsentwicklung jeweils um 0.024 kg und 0.009 kg. Jeweils 0.4% und 0.1% der Streuung der Gewichtsentwicklung wird durch die Höhe des Alters erklärt. (T3-T1, $R^2 = .00$; $F(1,12) = 0.05$, $p = .824$, T3.LOCF-T1, $R^2 = .00$; $F(1,21) = 0.02$, $p = .898$) (Abb.4.3).

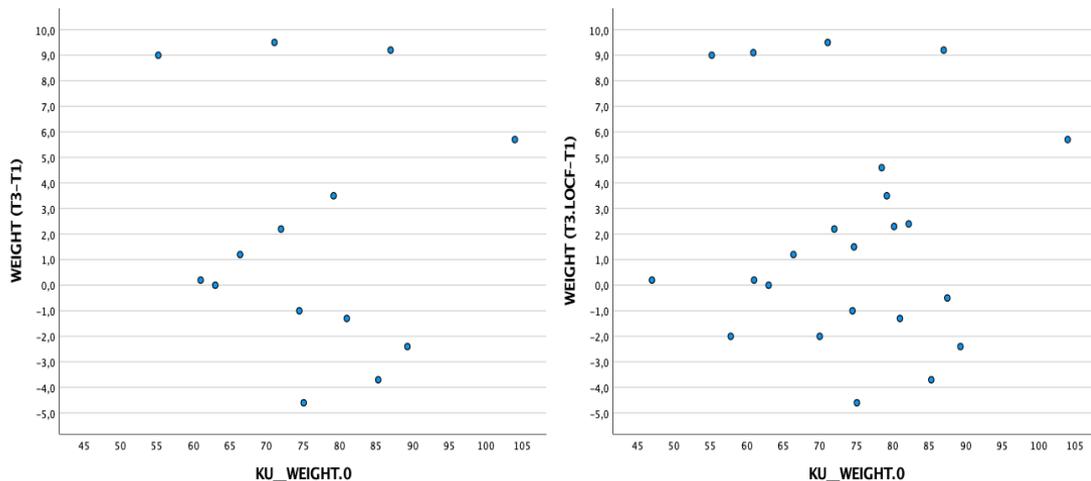


Abb. 4.3: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und Ausgangsgewicht (kg, T0). Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Ausgangsgewichtes und der Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

Für insgesamt 14 Proband:innen für T3-T1 und 23 Proband:innen für T3.LOCF-T1 war der BMI ermittelbar und stand zur Analyse zur Verfügung. In der Gruppe für T3-T1 waren fünf Proband:innen normgewichtig mit einem BMI < 25 kg/m² (%) und neun Proband:innen übergewichtig mit einem BMI ≥ 25 kg/m². Die normgewichtigen Proband:innen entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme um 3.78 kg zwischen T3 und T1 ($SD = 5.06$) im Vergleich zu den übergewichtigen Proband:innen, bei denen sich im Durchschnitt eine Gewichtszunahme um 0.96 kg zeigte ($SD = 4.59$). Zwischen den T3.LOCF und T1 waren elf Proband:innen normgewichtig (78 %) und zwölf Proband:innen hatten ein Übergewicht (22 %). Die normgewichtigen Proband:innen entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme von 2.76 kg ($SD = 4.52$) und die übergewichtigen Proband:innen eine mittlere Gewichtszunahme von 1.07 kg ($SD = 3.98$). Die Proband:innen mit einem normwertigen Ausgangsgewicht nahmen im Durchschnitt postinterventionell mehr zu als die Proband:innen, die zum Zeitpunkt T0 übergewichtig

waren, dieser Unterschied ließ sich graphisch mittels eines Boxdiagramms veranschaulichen (Abb. 4.4). Dieses Ergebnis ist statistisch nicht mit einer Signifikanz versehen, kann jedoch als Tendenz beschrieben werden. (t -Test für T3-T1, $t(12) = 1.076$, $p = .307$, t -Test für T3.LOCF-T1, $t(21) = 0.95$, $p = .352$).

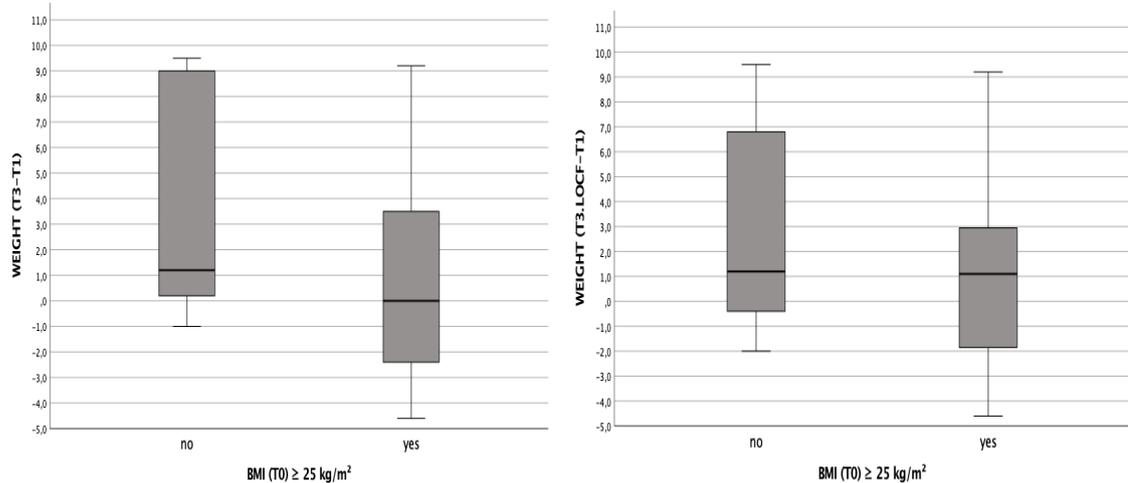


Abb. 4.4: Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung (T3-T1 sowie T3.LOCF-T1) und BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ (T0), t -Test für unabhängige Stichproben. Ein signifikanter Unterschied der Gewichtsentwicklung konnte nicht festgestellt werden.

Die durchgeführte lineare Regressionsanalyse ergab keinen Zusammenhang zwischen der ermittelten Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 sowie T3.LOCF und T1 und dem Ausgangs-BMI. Weder ein niedriger Ausgangs-BMI noch ein hoher Ausgangs-BMI konnte eine Aussage über die zu erwartende Gewichtsentwicklung treffen (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(14) = -.57$, $p = .213$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(23) = -.23$, $p = .341$). Der Ausgangs-BMI zum Zeitpunkt T0 konnte somit die Varianzen in der Gewichtserklärung T3.LOCF-T1 nicht erklären (T3-T1, $R^2 = .13$; $F(1,12) = 1.73$, $p = .213$, T3.LOCF-T1, $R^2 = .04$; $F(1,21) = 0.95$, $p = .341$) (Abb.4.5).

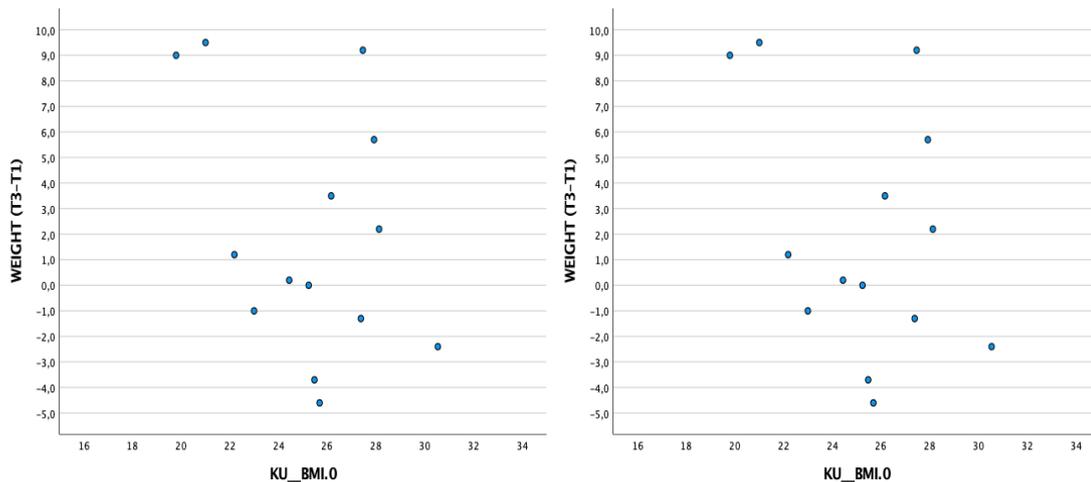
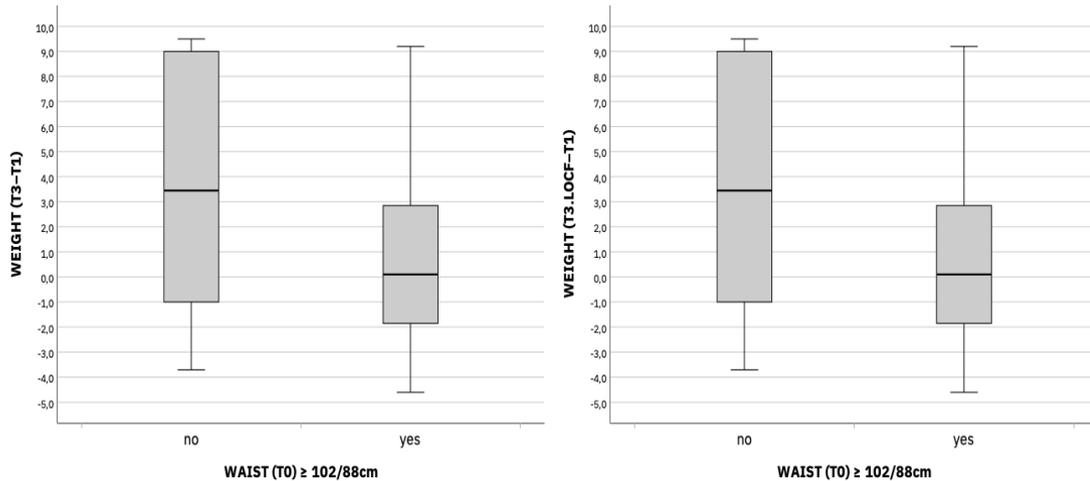


Abb. 4.5: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und BMI (kg/m², T0). Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe des BMI und der zu erwartenden Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

Es lagen die Bauchumfangswerte (cm) von insgesamt 14 Proband:innen für T3-T1 und 23 Proband:innen für T3.LOCF-T1 vor. In der Gruppe für T3-T1 wiesen sechs Proband:innen einen normwertigen Bauchumfang (< 102 cm für männliche Probanden und < 88 cm für weibliche Probandinnen) auf (43 %) und acht Proband:innen einen pathologischen Wert (57 %) auf. Die Proband:innen mit dem normwertigen Wert entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme um 3.45 kg zwischen T3 und T1 ($SD = 5.45$) im Vergleich zu den Proband:innen mit dem pathologischen Bauchumfang zum Zeitpunkt T0 ($M = 0.85$ kg, $SD = 4.22$). Zwischen T3.LOCF und T1 hatten elf Proband:innen einen normwertigen Wert (48 %) und zwölf einen pathologischen Wert (52 %), hierbei war eine mittlere Gewichtszunahme von 3.10 kg ($SD = 4.75$) bei den Proband:innen mit dem normwertigen Bauchumfang und von 0.75 kg ($SD = 3.55$) bei den Proband:innen mit dem pathologischen Wert zu beobachten. Sowohl für die Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 sowie T3.LOCF und T1 zeigten die Proband:innen mit dem normwertigen Bauchumfang eine höhere Gewichtszunahme, die graphisch gut zum Ausdruck gebracht werden konnte (Abb. 4.6), jedoch konnte zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mit statistischer Signifikanz festgestellt werden (t -Test für T3-T1, $t(12) = 0.97$, $p = .357$, t -Test für T3.LOCF-T1, $t(21) = 1.34$, $p = .198$).



Ab

b. 4.6: Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung (T3-T1 sowie T3.LOCF-T1) und Bauchumfang $\geq 102/88$ cm (T0), *t*-Test für unabhängige Stichproben. Ein signifikanter Unterschied der Gewichtsentwicklung konnte nicht festgestellt werden.

Bei der durchgeführten linearen Regressionsanalyse des Bauchumfangs auf die Gewichtsentwicklung konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der zu erwartenden Gewichtsentwicklung T3 und T1 sowie T3.LOCF und der Höhe des Bauchumfangs zum Zeitpunkt T0 festgestellt werden (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(14) = -.12, p = .304$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(23) = -.05, p = .529$). Der Bauchumfang zum T0 kann die Varianz Gewichtsentwicklung sowohl für T3-T1 als auch für T3.LOCF-T1 nicht erklären (T3-T1, $R^2 = .09; F(1,12) = 1.16, p = .304$, T3.LOCF-T1, $R^2 = .02; F(1,21) = 0.41, p = .529$) (Abb.4.7).

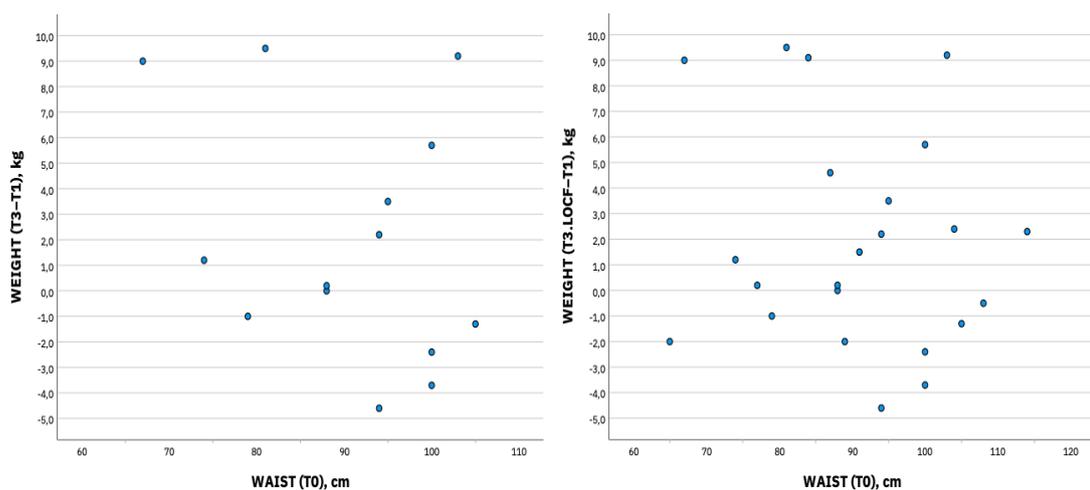
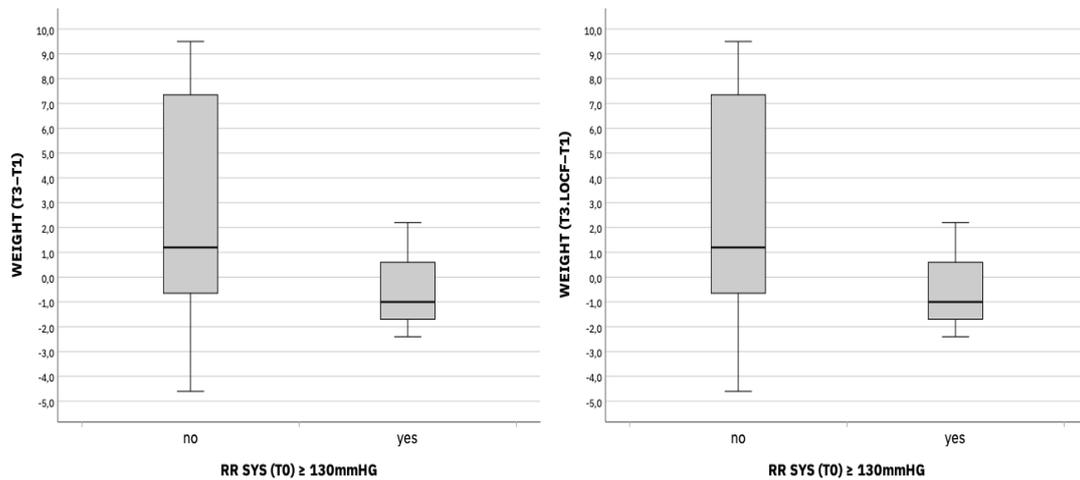


Abb. 4.7: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und Bauchumfang (cm, T0). Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Länge des Bauchumfangs und der Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

4.2.2 Vitalparameter

Die Daten des systolischen und diastolischen Blutdrucks lagen bei allen Proband:innen vor. Die Herzfrequenz wurde nicht in die Analyse eingeschlossen, da alle Proband:innen eine normwertige Herzfrequenz aufwiesen, die hiermit nicht dichotomisierbar war.

In der Gruppe für T3-T1 wiesen 11 Proband:innen einen normwertigen systolischen Blutdruck (< 130 mmHG) auf (79 %) und drei Proband:innen einen pathologischen systolischen Blutdruck ≥ 130 mmHG (21 %). Die Proband:innen mit dem normwertigen systolischen Blutdruck entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme um 2.61 kg zwischen T3 und T1 ($SD = 5.14$) im Vergleich zu den Proband:innen mit dem pathologischen systolischen Blutdruck ($M = -0.40$ kg, $SD = 2.36$). Zwischen den T3.LOFC und T1 hatten 18 Proband:innen einen normwertigen systolischen Blutdruck (78 %) und fünf einen pathologischen systolischen Blutdruck (22 %), hierbei war eine mittlere Gewichtszunahme von 2.44 kg ($SD = 4.52$) bei den Proband:innen mit dem normwertigen systolischen Blutdruck und von -0.16 kg ($SD = 2.30$) bei den Proband:innen mit dem pathologischen systolischen Blutdruck zu beobachten. Obwohl Proband:innen mit dem pathologischen systolischen Blutdruck zum Zeitpunkt T0 jeweils eine Gewichtsreduktion postinterventionell aufwiesen und dieser Unterschied auch graphisch sichtbar dargestellt werden kann (Abb. 4.8), konnte sowohl für die mittlere Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 als auch T3.LOFC und T1 zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mit statistischer Signifikanz festgestellt werden (t -Test für T3-T1, $t(12) = 1.46$, $p = .183$, t -Test für T3.LOFC-T1, $t(21) = 1.75$, $p = .102$).



Ab

b. 4.8: Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung (T3-T1 sowie T3.LOCF-T1) und Blutdruck syst. ≥ 130 mmHG (T0), *t*-Test für unabhängige Stichproben. Ein signifikanter Unterschied der Gewichtsentwicklung konnte nicht festgestellt werden.

Die durchgeführte lineare Regressionsanalyse ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der mittleren Gewichtsentwicklung und des systolischen Blutdruckes (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(14) = -.04, p = .756$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(23) = -.03, p = .672$). Hierbei konnte der systolische Blutdruck die Varianz der Gewichtsentwicklung sowohl für T3-T1 als auch für T3.LOCF-T1 nicht erklären (T3-T1, $R^2 = .01$; $F(1,12) = 0.10, p = .756$, T3.LOCF-T1, $R^2 = .01$; $F(1,21) = 0.18, p = .672$) (Abb. 4.9).

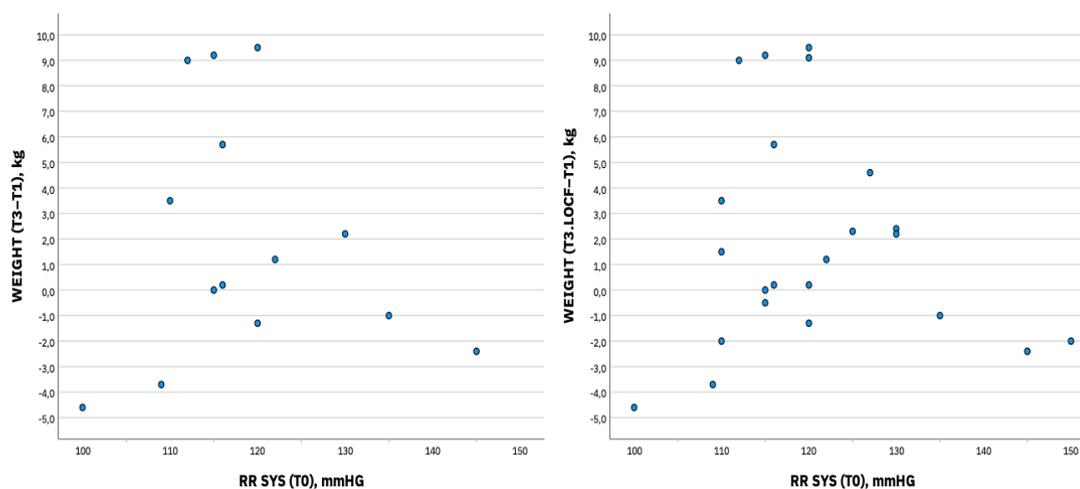


Abb. 4.9: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und systolischem Blutdruck (mmHG, T0). Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen Blutdruckes und der Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

In der Gruppe für T3-T1 wiesen zwölf Proband:innen einen normwertigen diastolischen Blutdruck (< 85 mmHG) auf (86 %) und zwei Proband:innen einen pathologischen diastolischen Blutdruck ≥ 85 mmHG (14 %) zum Zeitpunkt T0 auf. Die Proband:innen mit dem normwertigen diastolischen Blutdruck entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme um 1.73 kg zwischen T3 und T1 ($SD = 4.51$) im Vergleich zu den Proband:innen mit dem pathologischen diastolischen Blutdruck ($M = 3.40$ kg, $SD = 8.20$). Zwischen T3.LOCF und T1 hatten 19 Proband:innen einen normwertigen diastolischen Blutdruck (83 %) und vier einen pathologischen diastolischen Blutdruck (17 %), hierbei war eine mittlere Gewichtszunahme von 1.89 kg ($SD = 4.14$) bei den Proband:innen mit dem normwertigen diastolischen Blutdruck und von 1.78 kg ($SD = 5.39$) bei den Proband:innen mit dem pathologischen diastolischen Blutdruck zu beobachten. Sowohl für die mittlere Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 als auch T3.LOCF und T1 konnte zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mit statistischer Signifikanz festgestellt werden (t -Test für T3-T1, $t(12) = -0.28$, $p = .822$, t -Test für T3.LOCF-T1, $t(21) = 0.04$, $p = .969$). Die graphische Darstellung des t -Tests erweckt im ersten Augenblick den Anschein, dass die Proband:innen mit dem pathologischen diastolischen Blutdruck eine höhere Gewichtszunahme erfahren haben, jedoch sollte beachtet werden, dass die Proband:innengröße der jeweiligen Gruppen sehr unterschiedlich war (Abb. 4.10).

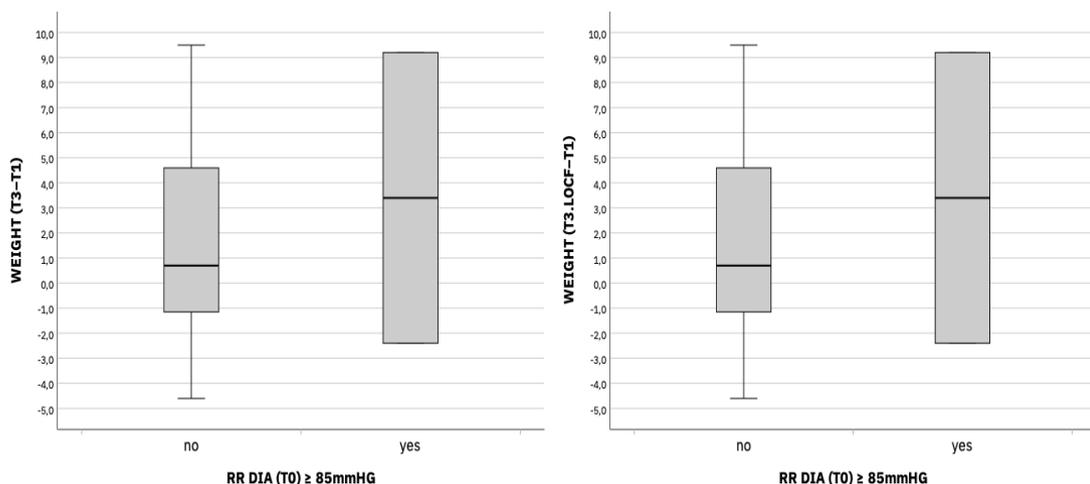
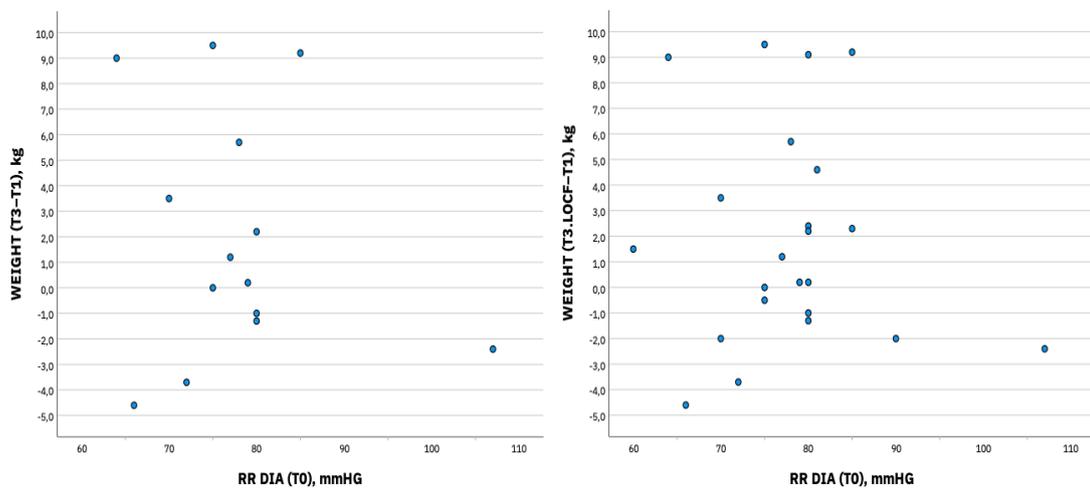


Abb. 4.10: Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung (T3-T1 sowie T3.LOCF-T1) und Blutdruck diast. ≥ 85 mmHG (T0), t -Test für unabhängige Stichproben. Ein signifikanter Unterschied der Gewichtsentwicklung konnte nicht festgestellt werden.

Die durchgeführte lineare Regressionsanalyse von Gewichtsentwicklung auf den diastolischen Blutdruck zum Zeitpunkt T0 ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der zu erwartenden Gewichtsentwicklung festgestellt werden (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(14) = -.08, p = .577$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(23) = -.04, p = .672$). Hierdurch konnte der diastolische Blutdruck zum Zeitpunkt T0 die Varianz der Gewichtsentwicklung sowohl für T3-T1 als auch für T3.LOCF-T1 nicht erklären (T3-T1, $R^2 = .03$; $F(1,12) = 0.33, p = .577$, T3.LOCF-T1, $R^2 = .00$; $F(1,21) = 0.18, p = .672$) (Abb. 4.11).



Ab

b. 4.11: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und diastolischem Blutdruck (mmHG, T0). Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des diastolischen Blutdrucks und der Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

4.2.3 Laborparameter

Die erhobenen Laborparameter zum Zeitpunkt T0 lagen nicht bei allen Proband:innen vor. Bei Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Nüchtern-Glucose fehlten die Daten einer Stichprobe, bei Nüchtern-Triglyzeride fehlten die Daten von drei Proband:innen. Eine Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin (T0) und der mittleren Gewichtsentwicklung mittels *t*-Tests war nicht möglich, da alle Proband:innen ein pathologisches Gesamtcholesterin von ≥ 150 mg/dl aufwiesen.

Es lagen die LDL-Werte von insgesamt 13 Proband:innen für T3-T1 und 22 Proband:innen für T3.LOCF-T1 vor. Von einer Stichprobe lag der Wert nicht vor. In der Gruppe für T3-T1 wiesen drei Proband:innen ein normwertiges LDL (≤ 100 mg/dl) auf (23 %) und zehn Proband:innen einen pathologischen Wert (> 100 mg/dl, 77 %) auf. Die Proband:innen mit dem normwertigen Wert entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme

um 0.03 kg zwischen T3 und T1 ($SD = 4.17$) im Vergleich zu den Proband:innen mit dem pathologischen LDL, die eine mittlere Gewichtszunahme um 3.11 kg ($SD = 4.77$) im gleichen Zeitraum zeigten. Zwischen T3.LOCF und T1 hatten vier Proband:innen ein normwertiges LDL (18 %) und 18 ein pathologisches LDL (82 %), hierbei war eine mittlere Gewichtszunahme von 2.30 kg ($SD = 5.67$) bei den Proband:innen mit dem normwertigen LDL und von 2.09 kg ($SD = 3.96$) bei den Proband:innen mit dem pathologischen LDL zu beobachten. Sowohl für die mittlere Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 sowie T3.LOCF und T1 konnte zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mit statistischer Signifikanz festgestellt werden (t -Test für T3-T1, $t(11) = -1.08$, $p = .344$, t -Test für T3.LOCF-T1, $t(20) = 0.07$, $p = .947$), jedoch konnte eine Tendenz beobachtet werden, dass die Proband:innen mit dem pathologischen LDL zum Ausgangszeitpunkt über den Beobachtungszeitraum zwischen T1 und T3 eher an Gewicht zunahmten als die Proband:innen mit dem normwertigen LDL (Abb. 4.12).

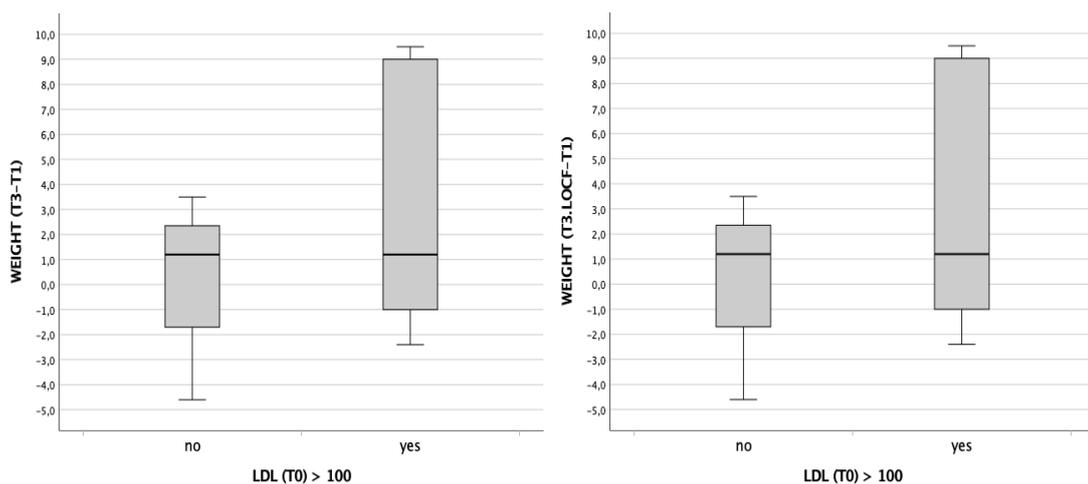
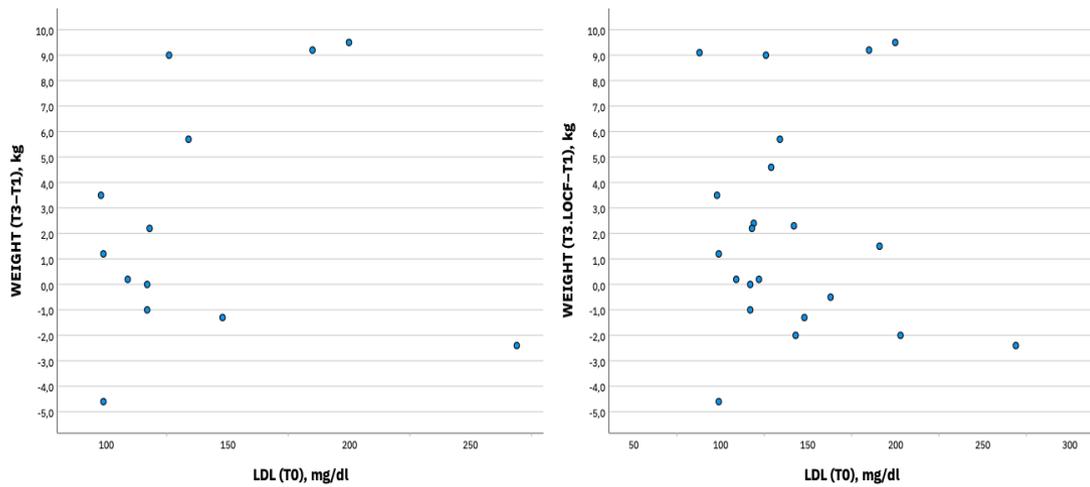


Abb. 4.12: Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung (T3-T1 sowie T3.LOCF-T1) und LDL > 100 mg/dl (T0), t -Test für unabhängige Stichproben. Ein signifikanter Unterschied der Gewichtsentwicklung konnte nicht festgestellt werden.

Die durchgeführte lineare Regressionsanalyse ergab trotz der oben beobachteten Tendenz keinen Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung T3 und T1 sowie T3.LOCF und der Höhe des LDLs zum Zeitpunkt T0 (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(13) = .02$, $p = .587$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(22) = -.01$, $p = .766$). Das ermittelte LDL zum T0 konnte die Varianzen sowohl in der Gewichtserklärung T3-T1 als auch T3.LOCF-T1 nicht erklären (T3-T1, $R^2 = .03$; $F(1,11) = 0.31$, $p = .587$, T3.LOCF-T1, $R^2 = .01$; $F(1,20) = 0.09$, $p = .766$) (Abb. 4.13).



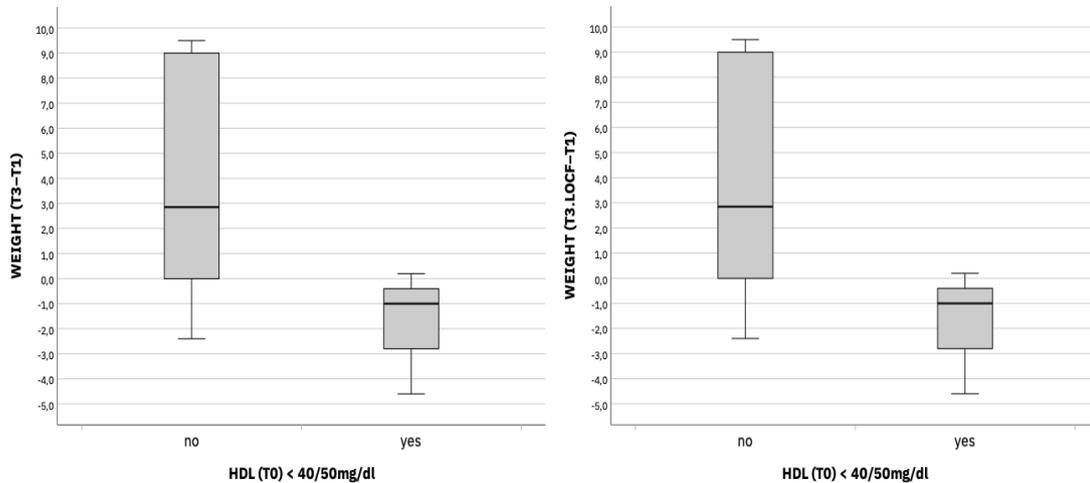
Ab

b. 4.13: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und LDL (mg/dl, T0). Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des LDLs und der Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

Es lagen die HDL-Werte von insgesamt 13 Proband:innen für T3-T1 und 22 Proband:innen für T3.LOCF-T1 vor. Von einer Stichprobe wurde der Parameter zum Zeitpunkt T0 nicht erfasst. In der Gruppe für T3-T1 wiesen zehn Stichproben einen normwertigen HDL-Wert (≥ 40 mg/dl für männliche Probanden und ≥ 50 mg/dl für weibliche Probandinnen) auf (77 %) und drei Proband:Innen einen pathologischen Wert (< 40 mg/dl für männliche Probanden, < 50 mg/dl für weibliche Probandinnen, 23 %). Die Proband:Innen mit dem normwertigen Wert entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme um 3,66 kg zwischen T3 und T1 ($SD = 4,48$) im Vergleich zu den Proband:Innen mit dem pathologischen HDL ($M = -1.80$ kg, $SD = 2.50$). Zwischen den T3.LOCF und T1 hatten 18 Proband:Innen einen normwertigen Wert (78 %) und vier einen pathologischen Wert (22 %), hierbei war eine mittlere Gewichtszunahme von 2.82 kg ($SD = 4.16$) bei den Proband:Innen mit dem normwertigen HDL und von -0.98 kg ($SD = 2.62$) bei den Proband:Innen mit dem pathologischen Wert zu beobachten.

Für die mittlere Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten der pathologischen Gruppe festgestellt werden (t -Test für T3-T1, $t(11) = 2.70$, $p = .033^*$). Dieses Ergebnis lässt sich mittels eines Boxdiagramms deutlich veranschaulichen und spricht dafür, dass das Vorliegen eines normwertigen HDLs präinterventionell eher zu einer Gewichtszunahme führen wird als das Vorliegen von pathologischem HDL (Abb. 4.15). Rein graphisch lässt es sich ein ähnliches Ergebnis über die mittlere Gewichtsentwicklung zwischen T3.LOCF-T1 vermuten (Abb. 4.14), jedoch bleibt dieses Ergebnis bei fehlender

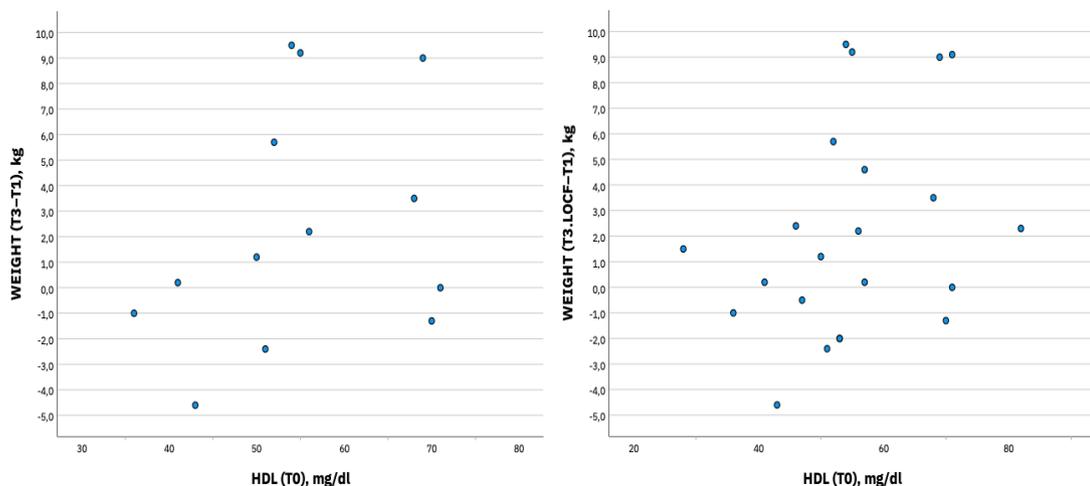
statistischer Signifikanz eher eine Tendenz (t -Test für T3.LOCF-T1, $t(20) = 2.31, p = .054$).



Ab

b. 4.14: Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung (T3-T1 sowie T3.LOCF-T1 und HDL < 40/50 mg/dl (T0), t -Test für unabhängige Stichproben. Ein signifikanter Unterschied der Gewichtsentwicklung zwischen den beiden Gruppe konnte für T3-T1 zum Vorteil der pathologischen Gruppe festgestellt werden.

Die durchgeführte lineare Regressionsanalyse ergab keinen Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung T3 und T1 sowie T3.LOCF und der Höhe des HDLs zum Zeitpunkt T0 (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(13) = .13, p = .303$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(22) = .11, p = .134$). Das ermittelte HDL zum Zeitpunkt T0 konnte die Varianzen sowohl in der Gewichtserklärung T3-T1 als auch T3.LOCF-T1 nicht erklären (T3-T1, $R^2 = .10; F(1,11) = 1.17, p = .303$, T3.LOCF-T1, $R^2 = .11; F(1,20) = 2.44, p = .134$) (Abb.4.15).



Ab

b. 4.15: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und HDL (mg/dl, T0). Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des HDLs und der Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

Es lagen die Nüchtern-Triglyzeride-Werte von insgesamt elf Proband:innen für T3-T1 und 20 Proband:innen für T3.LOCF-T1 vor. Von drei Proband:innen wurde der Parameter zum Zeitpunkt T0 nicht erfasst. In der Gruppe für T3-T1 wiesen acht Proband:innen einen normwertigen Nüchtern-Triglyzerid-Wert (<150 mg/dl) auf (73 %) und drei Proband:innen einen pathologischen Wert (≥ 150 mg/dl, 27 %). Die Proband:innen mit dem normwertigen Wert entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme um 2.86 kg zwischen T3 und T1 ($SD = 4.22$) im Vergleich zu den Proband:innen mit dem pathologischen TGA ($M = 1.30$ kg, $SD = 7.33$). Zwischen den T3.LOCF und T1 hatten 16 Stichproben einen normwertigen Wert (80 %) und vier Stichproben einen pathologischen Wert (20 %), hierbei war eine mittlere Gewichtszunahme von 2.39 kg ($SD = 3.86$) bei den Proband:innen mit dem normwertigen Nüchtern-Triglyzerid-Wert und von 1.03 kg ($SD = 6.01$) bei den Proband:innen mit dem pathologischen Wert zu beobachten. Sowohl für die mittlere Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 sowie T3.LOCF und T1 konnte zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mit statistischer Signifikanz festgestellt werden (t -Test für T3-T1, $t(9) = 0.35$, $p = .755$, t -Test für T3.LOCF-T1, $t(18) = 0.43$, $p = .689$) (Abb.4.16).

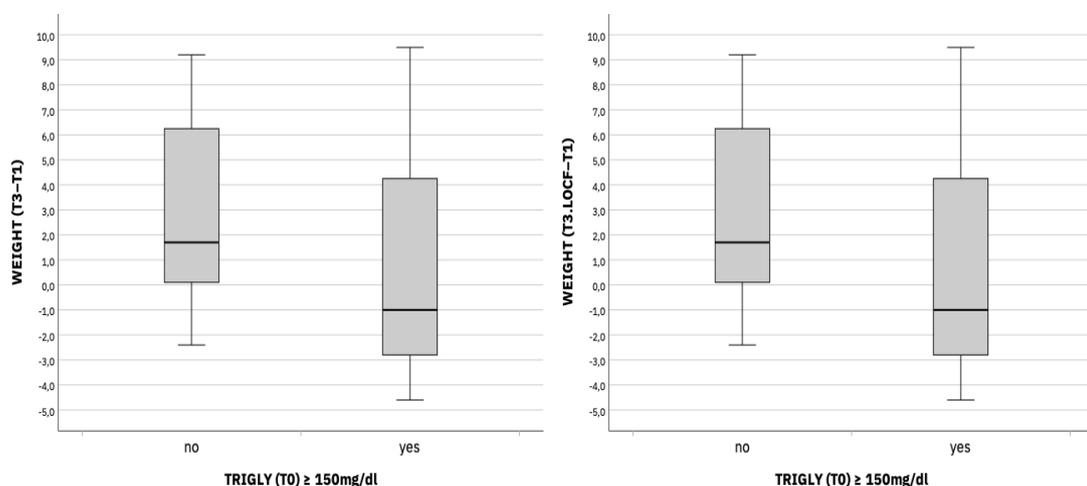
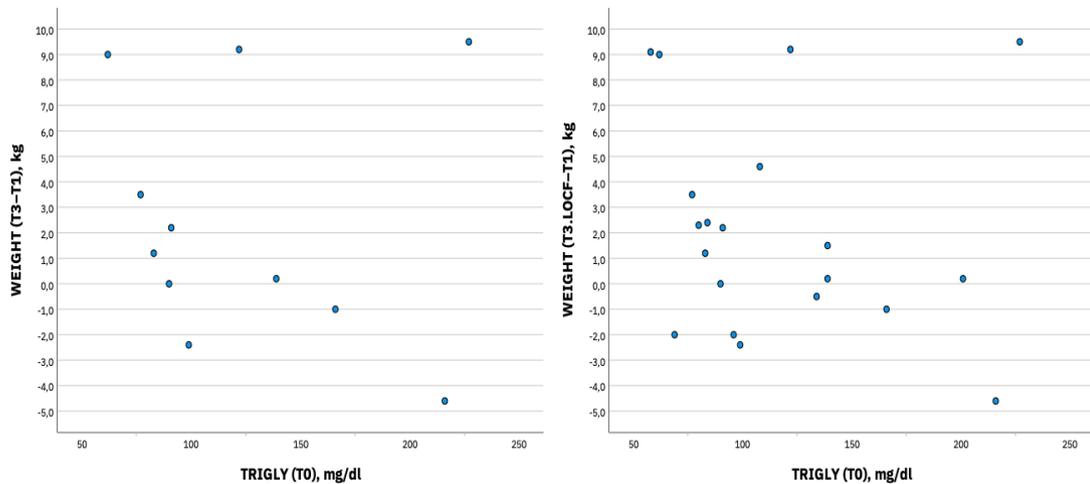


Abb. 4.16: Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung (T3-T1 sowie T3.LOCF-T1) und Nüchtern-Triglyzerid-Wert ≥ 150 mg/dl (T0), t -Test für unabhängige Stichproben. Ein signifikanter Unterschied der Gewichtsentwicklung konnte nicht festgestellt werden.

Die durchgeführte lineare Regressionsanalyse ergab keinen Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung T3 und T1 sowie T3.LOCF und der Höhe der Nüchtern-Triglyzeride zum Zeitpunkt T0. (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(11) = -.01$, $p = .744$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(20) = -.01$, $p = .491$) (Abb.4.17). Das ermittelte

Nüchtern-Triglyzerid-Wert zum Zeitpunkt T0 und dessen Höhe kann die Varianzen der Gewichtsentwicklung zwischen T3-T1 als auch zwischen T3.LOCF-T1 nicht erklären ($T3-T1$, $R^2 = .01$; $F(1,9) = 0.11$, $p = .744$, $T3.LOCF-T1$, $R^2 = .03$; $F(1,18) = 0.49$, $p = .491$).

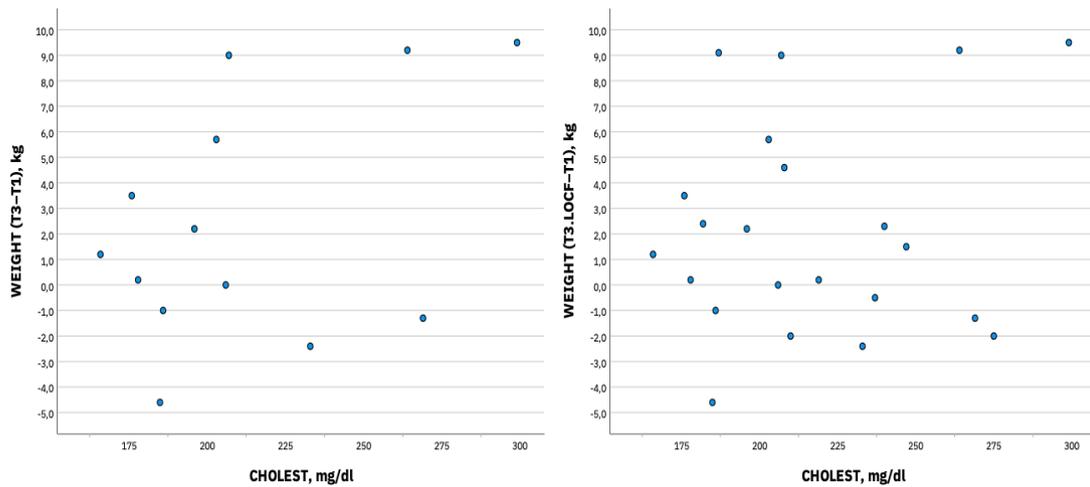


Ab

b. 4.17: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und Nüchtern-Triglyzeride (mg/dl, T0). Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des diastolischen Blutdruckes und der Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

Es lagen die Gesamt-Cholesterin-Werte von insgesamt 13 Proband:innen für T3-T1 und 22 Proband:innen für T3.LOCF-T1 vor. Alle vorliegenden Werte waren über dem Cut-off-Wert von ≥ 150 mg/dl, sodass eine Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin (T0) und der mittleren Gewichtsentwicklung mittels t -Tests nicht durchführbar war.

Die lineare Regressionsanalyse ergab keinen Zusammenhang zwischen der Gewichtsentwicklung T3 und T1 sowie T3.LOCF und der Höhe des Gesamtcholesterins zum Zeitpunkt T0 (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(13) = .05$, $p = .147$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(22) = .02$, $p = .535$) (Abb. 4.18). Das Gesamtcholesterin zum Zeitpunkt T0 konnte die zu erwartende Gewichtsveränderung T3-T1 als auch T3.LOCF-T1 nicht erklären ($T3-T1$, $R^2 = .18$; $F(1,11) = 2.44$, $p = .147$, $T3.LOCF-T1$, $R^2 = .02$; $F(1,20) = 0.40$, $p = .535$).



Ab

b. 4.18: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und Gesamt-Cholesterin (mg/dl, T0). Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Gesamt-Cholesterins und der Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

Es lagen die Nüchtern-Glucosewerte von insgesamt 13 Proband:innen für T3-T1 und 22 Proband:innen für T3.LOCF-T1 vor. Von einer Stichprobe wurde der Nüchtern-Blutzucker zum Zeitpunkt T0 nicht erfasst. In der Gruppe für T3-T1 wiesen elf Proband:innen einen normwertigen Nüchtern-Blutzucker (< 100 mg/dl) auf (85 %) und zwei Proband:innen einen pathologischen Wert (≥ 110 mg/dl, 15 %). Die Proband:innen mit dem normwertigen Wert entwickelten eine mittlere Gewichtszunahme um 3.17 kg zwischen T3 und T1 ($SD = 4.67$) im Vergleich zu den Proband:innen mit der pathologischen Nüchtern-Glucose ($M = -1.85$ kg, $SD = 0.78$). Zwischen den T3.LOCF und T1 hatten 19 Stichproben einen normwertigen Wert (86 %) und drei einen pathologischen Wert (14 %), hierbei war eine mittlere Gewichtszunahme von 2.65 kg ($SD = 4.23$) bei den Proband:innen mit dem normwertigen Nüchtern-Blutzucker und von -1.17 kg ($SD = 1.31$) bei den Proband:innen mit dem pathologischen Wert zu beobachten.

Die Durchführung eines t -Test ergab einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Nüchtern-Blutzuckers zum Zeitpunkt T0 und der mittleren Gewichtsentwicklung postinterventionell. Die Proband:innen mit dem normwertigen Nüchtern-Blutzucker zum Zeitpunkt T0 standen sowohl für den Zeitraum T3-T1 als auch für T3.LOCF-T1 im Zusammenhang mit einer höheren Gewichtszunahme im Gegensatz zu den Proband:innen mit dem pathologischen Nüchtern-Blutzucker. Dieses Ergebnis war für T3-T1 und für T3.LOCF-T1 statistisch signifikant (t -Test für T3-T1, $t(11) = 3.32$, $p = .007^*$, t -Test für T3.LOCF-T1, $t(20) = 3.11$, $p = .010^*$) (Abb. 4.19).

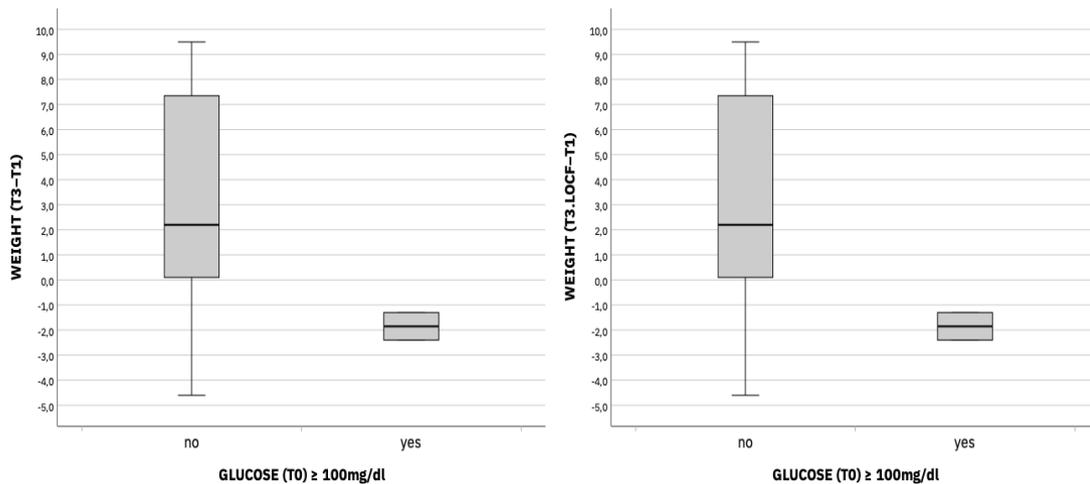
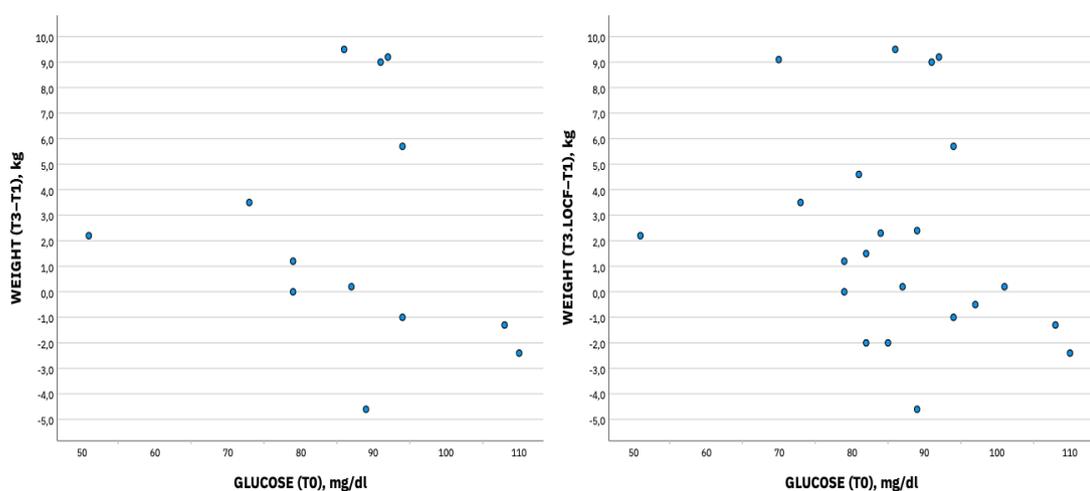


Abb. 4.19: Zusammenhang zwischen Gewichtsentwicklung (T3-T1 sowie T3.LOCF-T1) und Nüchtern-Glucose > 100 mg/dl (T0), *t*-Test für unabhängige Stichproben. Sowohl für T3-T1 als auch T3-LOCF lag ein signifikanter Unterschied in der mittleren Gewichtsentwicklung zwischen den beiden Gruppen vor.

Die lineare Regressionsanalyse konnte keinen Zusammenhang zwischen der Gewichtsentwicklung T3 und T1 sowie T3.LOCF und der Höhe des Nüchtern-Blutzuckers zum Zeitpunkt T0 zeigen (Pearsons Korrelation für T3-T1, $r(13) = -.05$, $p = .619$; Pearsons Korrelation für T3.LOCF-T1, $r(22) = -.08$, $p = .254$) (Abb. 4.20). Der Nüchtern-Blutzucker zum Zeitpunkt T0 kann die Gewichtsentwicklung T3-T1 als auch T3.LOCF-T1 nicht erklären (T3-T1, $R^2 = .15$; $F(1,11) = 0.02$, $p = .619$, T3.LOCF-T1, $R^2 = .07$; $F(1,20) = 1.38$, $p = .254$).



b. 4.20: Korrelation zwischen Gewichtsentwicklung T3-T1 bzw. T3.LOCF-T1 und Nüchtern-Glucose (mg/dl, T0). Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe der Nüchtern-Glucose und der Gewichtsentwicklung festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Wirksamkeit des BELA-Programms gegenüber Routinebehandlung

Die Untersuchung des BELA-Programms erfolgte multizentrisch, prospektiv und randomisiert kontrolliert mit „*Intention-to-treat*“-Ansatz. Bei fehlender Verblindung der Randomisierung bestand eine Gefahr für die Bias-Bildung (Blümle et al., 2014). Insgesamt lag eine heterogene Studienpopulation vor durch Einschluss von Patient:innen mit Schizophrenie und schizoaffectiver Störung sowie bei fehlendem Ausschluss von Patient:innen mit Substanzmissbrauch. Mit PANSS-Werten ≤ 60 zum Einschlusszeitpunkt wiesen die Proband:innen eine moderate Krankheitsintensität auf (Kay et al., 1987; Leucht et al., 2005). In der psychometrischen Beurteilung der Proband:innen zu T1 unterschieden sich die beiden Studiengruppen in der Krankheitsintensität (PANSS), in der persönlichen und sozialen Leistungsfähigkeit (PSL), in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) und in der Beurteilung des eigenen Körpers (FBek) nicht relevant voneinander. In den Negativ-Skalen der PANSS lag jedoch ein signifikanter Gruppenunterschied vor. Die Kontrollgruppe unterschied sich mit 16.1 ± 6.1 von der Interventionsgruppe mit 12.1 ± 4.6 (*t*-Test für unverbundene Stichproben, $p = .046$), diese Werte sprechen für eine ausgeprägtere Negativsymptomatik der Kontrollgruppe (Kay et al., 1987), die zu unzureichender (Behandlungs-)Motivation, Vernachlässigung der Selbstfürsorge und zu einer unzureichenden medikamentösen Adhärenz geführt haben könnte (Acosta et al., 2012; Janssen et al., 2006), weshalb sie eine geringere Gewichtszunahme als UAW der Pharmakotherapie entwickelt haben könnte. Diese Fragestellung wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Spezifische Arbeiten, die den Einfluss von Negativsymptomatik auf die AAP-induzierte Gewichtszunahme untersucht haben, sind der Autorin nicht bekannt. Die affektive Symptomatik der Proband:innen mit schizoaffectiver Störung wurde zum Zeitpunkt des Einschlusses nicht gesondert berücksichtigt.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie der BMI, der Bauchumfang sowie die Vital- und Laborparameter der Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant trotz des Unterschiedes des Ausgangsgewichtes der beiden Studiengruppen um 4.5 kg. Entsprechend lag eine Differenz des Ausgangs-BMI von 2 Punkten zwischen den Studiengruppen vor sowie ein Unterschied im Bauchumfang von 4.4 cm, sodass die

metabolische Ausgangssituation der Kontrollgruppe bereits vor Studienbeginn etwas ungünstiger war als für die Interventionsgruppe.

Als AAP wurden die Präparate Olanzapin und Quetiapin ausgewählt aufgrund des bedeutsamen Potenzials zur Gewichtszunahme (Brecher et al., 2007; Komossa et al., 2010; Lipkovich et al., 2008; Rummel-Kluge et al., 2010). Die vorliegende Studie hat einen frühen Interventionsbeginn nach Aufnahme der Psychopharmakotherapie angeboten. Das BELA-Programm wurde binnen acht Wochen nach Beginn der Psychopharmakotherapie eingesetzt, um eine akute, signifikante Gewichtsentwicklung von $\geq 7\%$ kurz nach der Behandlungsaufnahme zu vermeiden (Álvarez-Jiménez et al., 2006, Lipkovich et al., 2008). Ein Effekt auf das metabolische Risikoprofil ließ sich durch die BELA-Studie nicht bestätigen. Die mittlere Gewichtszunahme der Interventionsgruppe zwischen T3 und T1 lag bei 5.25 % des Ausgangsgewichtes. Möglicherweise war der Beginn des BELA-Programms binnen 8 Wochen zu spät, um eine Gewichtszunahme zu vermeiden. Früh einsetzende gewichtsmodulierende Intervention wurden nur in wenigen Studien untersucht (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Cordes et al., 2014). Die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen (Ball et al., 2001; Chen et al., 2009; Evans et al., 2005; Kwon et al., 2006; Littrell et al., 2003; Menza et al., 2004; Sugawara et al., 2018) begann mit der Intervention erst nach mindestens dreimonatiger Medikamenteneinnahme.

Leider liegen keine Informationen (Dauer, Präparat) über pharmakologische Vorbehandlungen vor Studieneinschluss vor, sodass der Einfluss auf die durch die im Rahmen der Studie verabreichte Präparat hervorgerufene Gewichtsentwicklung nicht untersucht werden konnte (Yang et al., 2022). Aufgrund der geringen Proband:innenzahl war es nicht sinnvoll, die Interventions- und Kontrollgruppe nach der Studienmedikation aufgeteilt zu untersuchen. Es wäre von klinischem Interesse gewesen, zu beobachten, ob die Proband:innen, die Olanzapin erhalten haben, sich in der Gewichtsentwicklung oder in Veränderungen der metabolischen Parameter anders verhalten haben als die Proband:innen, die mit Quetiapin behandelt worden sind.

Insgesamt 46 % der Proband:innen der BELA-Studie schlossen das Programm zum T3 ab. Mit 54 % war die Dropout-Rate hoch und die Stichprobengröße verringerte sich hierdurch von insgesamt 35 auf 14. Ein relevanter Gruppenunterschied der Dropout-Rate ließ sich nicht nachweisen (Interventionsgruppe 55 %, Kontrollgruppe 53 %). Eine

mögliche Erklärung für einen Studienabbruch ist das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder unerwünschten Ereignissen (AEs). Hierunter zählen u. a. auch die Gewichtszunahme unter Studienmedikation (Allison et al., 2003; Weiden et al., 2004). Insgesamt 25 % der Proband:innen (sechs Proband:Innen der Interventionsgruppe und drei Proband:innen der Kontrollgruppe) haben eine Gewichtszunahme während der Studienteilnahme angegeben. Des Weiteren wurde bei den Proband:innen der Interventionsgruppe (54 Fälle) doppelt so viele AEs beobachtet wie in der Kontrollgruppe (27 Fälle). Neben der Gewichtszunahme waren Hypersomnie (fünf Fälle in der Interventionsgruppe, einen Fall in der Kontrollgruppe), Ermüdung (fünf Fälle in der Interventionsgruppe und keine in der Kontrollgruppe) und Somnolenz (fünf Fälle in der Interventionsgruppe und keine in der Kontrollgruppe) die häufigeren AEs. Die genannten AEs sind bekannte unerwünschte Arzneiwirkungen der angewendeten Pharmakotherapie. Möglicherweise bestand eine bessere medikamentöse Compliance in der Interventionsgruppe. Durch eine nicht nachgewiesene, vermutete höhere Compliance könnte die Interventionsgruppe häufiger Nebenwirkungen erfahren haben. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass die Proband:innen der Kontrollgruppe aufgrund der ausgeprägteren Negativ-Symptomatik eingeschränkter in der Lage waren, die erlebte Nebenwirkungen zu melden. Bei hoher Rate an AEs sind insgesamt keine klinisch schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse festgestellt worden. Eine unzureichende krankheitsbedingte Behandlungsadhärenz (Hennekens et al., 2005) führte in ähnlichen Studiensettings ohne konkrete Adhärenzförderung zu häufigeren Abbrüchen (Archie et al., 2003; Ball et al., 2001; Caemmerer et al., 2012; Evans et al., 2005).

Die fehlenden Daten der Patienten:innen, die die Studie abgebrochen haben, wurden mittels Anwendung der LOCF-Methode ersetzt. Diese wurde sowohl in der Beurteilung der Gewichtsentwicklung als auch bei der Analyse der prädiktiven Rolle auf die Gewichtsentwicklung angewendet. Damit konnte die Proband:innenzahl für die Analyse vergrößert werden. Diese Methode wird als „*good practice*“ angesehen (Hamer & Simpson, 2009), um die Daten der Dropouts in der Analyse zu integrieren und zu nutzen. Allerdings wird im Rahmen dieser Methode angenommen, dass die fehlenden Daten sich linear zu den zuletzt erhobenen Daten verhalten würden, sodass in der Auswertung der Daten ein Bias in beiden Richtungen sowohl zugunsten der Hypothese als auch entgegen der Hypothese vorliegen kann (Hamer & Simpson, 2009; Lydersen, 2019.). In der Literatur wird ein lineares gemischtes Regressionsmodell mittlerweile bevorzugt (Hamer

& Simpson, 2009; Lydersen, 2019), um die Biasbildung zu vermeiden, allerdings wird die Anwendung eines linearen gemischten Modells für Stichproben empfohlen, die in der Proportion zu fehlenden Daten groß genug wären (Hamer & Simpson, 2009). Diese Situation lag in dieser Arbeit nicht vor, sodass die Methode als ungeeignet eingestuft wurde.

Zu den vorgesehenen Nachsorgeuntersuchungen nach 14 (T4) und 18 (T5) Wochen wurden nicht ausreichend Daten erhoben, sodass diese nicht zur weiteren Analyse zur Verfügung standen. Hierdurch ist es nicht möglich gewesen nachzuverfolgen, ob die erfolgte Wissensvermittlung durch die Intervention zu einer längerfristig anhaltenden Veränderung der Outcome Parameter geführt hätte (Littrell et al., 2003).

5.1.1 Gewicht, Bauchumfang, BMI

Nach der zehnwöchigen Behandlung mit dem BELA-Programm konnte kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich des Körpergewichtes festgestellt werden. Es konnte keine relevante Minderung der Gewichtszunahme durch das BELA-Programm im Vergleich zur Routinebehandlung festgehalten werden. Die Hypothese, dass das BELA-Programm die erwartete Gewichtszunahme unter Pharmakotherapie mit Olanzapin oder Quetiapin reduzieren oder verhindern kann, konnte nicht belegt werden. Bei der Deskription der Gewichtsentwicklung zwischen den Messzeitpunkten T1 und T2 sowie T2 und T3 ergaben sich zwischen den beiden Studiengruppen folgende Aspekte: Die Entwicklung des Gewichtes der beiden Studiengruppen war im Zeitraum zwischen T1 und T2 fast identisch. Ein beobachtbarer Unterschied der mittleren Gewichtsentwicklung zeigte sich zwischen T2 und T3. Die Proband:innen der Interventionsgruppe zeigten in diesem Zeitraum eine Gewichtszunahme, im Gegensatz zu den Proband:innen der Kontrollgruppe, die an Gewicht verloren. Die weiterführenden Analysen mit Anwendung der LOCF-Methode ergaben keine abweichenden Ergebnisse. Der mittlere BMI und der mittlere Bauchumfang verhielten sich im gleichen Beobachtungszeitraum ähnlich. Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied des BMI und des Bauchumfangs postinterventionell festgestellt werden. Die Hypothese, dass das BELA-Programm die erwartete Zunahme des BMI und des Bauchumfangs unter der Pharmakotherapie mit Olanzapin oder Quetiapin reduzieren oder verhindern kann, konnte nicht unterstützt werden.

Die beobachtete Entwicklung des Gewichtes, des BMI und des Bauchumfangs entspricht nicht den Ergebnissen der bisherigen Arbeiten. Das BELA-Programm war mit einer Interventionsdauer von insgesamt zehn Wochen eine der kürzeren Interventionsmaßnahmen. Eine dem BELA-Programm vorausgehende Untersuchung, die ohne Einschränkung der Pharmakotherapie und in einem unkontrollierten Setting stattfand, zeigte eine Korrelation zwischen der Länge der Intervention und der Höhe der Gewichtsreduktion (Hundemer et al., 2006). Es liegen Arbeiten vor, die deutlich längere Interventionsprogramme als das BELA-Programm angeboten haben (Archie et al., 2003; Cordes et al., 2014; Green et al., 2015; Littrel et al., 2003; Magni et al., 2017; Menza et al., 2004; Weber & Wyne 2006). Sie führten überwiegend zu einer postinterventionellen Minderung der Gewichtszunahme – mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied (Magni et al., 2017; Menza et al., 2004) oder auch ohne statistische Signifikanz (Archie et al., 2003; Green et al., 2015; Weber & Wyne, 2006). Die längere Interventionsdauer führte mitunter auch zu einer Minderung der Zunahme des Bauchumfangs und einem signifikanten Gruppenunterschied (Cordes et al., 2014; Menza et al., 2004).

Die Arbeiten, die den zeitlichen Rahmen des BELA-Programms entsprachen und postinterventionell einen signifikanten Gruppenunterschied in der Gewichtsentwicklung erwirken konnten, unterschieden sich vom BELA-Programm wie folgt: Dem BELA-Programm am nächsten war die Arbeit von Chen et al. durch ihr Angebot eines multimodalen Interventionsprogramms im Gruppensetting über zehn Wochen (2009). Sie unterschied sich von der BELA-Studie jedoch in ihrer Studienpopulation; untersucht wurden Proband:innen mit einem bereits vorliegenden Übergewicht ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$). Das Vorliegen von Übergewicht vor der Studienteilnahme war kein Einschlusskriterium der vorliegenden Arbeit. Bei der BELA-Studie lag ein Gruppenunterschied des mittleren BMI zum Zeitpunkt T0 vor – die Interventionsgruppe war mit einem mittleren BMI von 24.1 kg/m^2 im Durchschnitt normgewichtig im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit einem mittleren BMI von 26.1 kg/m^2 . Dieser Gruppenunterschied im Ausgangsgewicht ist zwar nicht statistisch signifikant, weist auf das höhere Risiko der Interventionsgruppe zur Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme hin (Allison et al., 1999; Brecher et al., 2007; Cortés et al., 2014; Kinon et al., 2005; Lipkovich et al., 2008; Pérez-Iglesias et al., 2014; Saddichha et al., 2008; Taylor et al., 2018; Vandenberghe et al., 2016). Andere Arbeiten unterschieden sich vom BELA-Programm durch ihr Durchführungssetting (Erickson et al., 2016; Evans et al., 2005; Kwon et al., 2006; Sugawara et al., 2018) sowie

durch das inhaltliche Angebot (Evans et al., 2005; Sugawara et al., 2018). Die Unterschiede der Wirksamkeit der vorliegenden Interventionsstudien können nicht hinreichend durch die Unterschiede in Setting und vermittelten Inhalten erklärt werden (Álvarez-Jiménez et al., 2008; Caemmerer et al., 2012).

Unklar sind die Ursachen unterschiedlicher Gewichtsentwicklung zwischen den Studiengruppen ab dem Messzeitpunkt T2. Die Proband:innen der Interventionsgruppe könnten eine höhere Adhärenz zur Pharmakotherapie aufgewiesen haben und in Konsequenz eine höhere Gewichtszunahme im Sinne eines Compliance-Effektes gezeigt haben. Die Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie kann einen Hinweis auf die medikamentöse Adhärenz darstellen (Pillinger et al., 2020; Weiden et al., 2004) und mit Verbesserung des psychopathologischen Befundes einhergehen (Luckhoff et al., 2019; Pillinger et al., 2020; Zipursky et al., 2005). Möglicherweise waren die Proband:innen der Interventionsgruppe adhärenter zur Pharmakotherapie und könnten dadurch eine höhere Gewichtszunahme gezeigt haben. Eine weitere erklärende Variable konnte in den psychometrischen Ausgangswerten zu T1 gefunden werden. Insgesamt ließ sich kein klinisch relevanter Gruppenunterschied finden bis auf die höheren Werte der Negativ-Skalen der PANSS. Im Durchschnitt zeigte die Kontrollgruppe einen höheren PANSS Negative Score ($M = 16.1$, $SD = 6.1$) als die Interventionsgruppe ($M = 12.1$, $SD = 4.6$). Diese Werte sprechen für eine ausgeprägtere Negativsymptomatik der Kontrollgruppe (Kay et al., 1987), die zu unzureichender (Behandlungs-)Motivation, Vernachlässigung der Selbstfürsorge und einer unzureichenden medikamentösen Adhärenz geführt haben könnte (Acosta et al., 2012; Janssen et al., 2006), weshalb sie eine geringere Gewichtszunahme als UAW der Pharmakotherapie entwickelt haben könnte. Allerdings ist die Datenlage über den Zusammenhang zwischen der Negativsymptomatik und der medikamentösen Non-Compliance heterogen (Higaschi et al., 2013; Kim et al., 2020) und die erhobenen Werte mit 16.1 im Durchschnitt beschreiben keine schwergradige Negativsymptomatik (Kay et al., 1987). Vorgesehen war die Messung vom Serumspiegel der eingenommenen Antipsychotika zum Zeitpunkt T1 und T3. Die Auswertung wäre zur Klärung der Frage eines Gruppenunterschiedes der Adhärenz zur pharmakologischen Behandlung interessant gewesen. Jedoch wurden die Daten der Serumspiegel der verabreichten Antipsychotika zu beiden Messzeitpunkten unvollständig erhoben, sodass sie nicht zur weiteren Analyse zur Verfügung standen.

Durch die Teilnahme am BELA-Programm konnte eine Reduktion der Gewichtszunahme, eine Reduktion der Zunahme des BMI und des Bauchumfangs entgegen der bisherigen Literaturlage nicht erreicht werden. Die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis des BELA-Programms und der aktuellen Literaturlage könnte bedingt durch die Gruppenunterschiede im Ausgangsgewicht und in der Negativsymptomatik sein, aber auch durch die kürzere Dauer des BELA-Programms und durch die geringe Fallzahl.

5.1.2 Vitalparameter

Nach der zehnwöchigen Behandlung mit dem BELA-Programm konnte eine Reduktion des systolischen Blutdruckes beobachtet werden. Der diastolische Blutdruck zeigte einen geringeren Anstieg in der Interventionsgruppe. Beide Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Eine Überlegenheit des BELA-Programms im Vergleich zur Routinebehandlung konnte nicht festgestellt werden. Es ließ sich eine nicht signifikante Reduktion des mittleren systolischen Blutdruckes zugunsten des BELA-Programms beobachten (Blutdruck syst. $M = -6.0 \text{ mmHG} \pm 16.0$, $p = .469$).

Von den Untersuchungen, die den Einfluss gewichtsmodulierender Programme auf die Vitalparameter untersucht haben, konnten Menza et al. eine signifikante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdruckes feststellen (2004). Sie führten ein multimodales Programm über 12 Monate durch, im Vergleich zu dieser Arbeit ist der zeitliche Rahmen des BELA-Programms mit zehn Wochen von deutlich kürzerer Dauer. Die BELA-Studie bestätigte das Ergebnis von Kwon et al. mit der nicht signifikanten Reduktion des systolischen Blutdruckes (2006). Weitere Untersuchungen konnten, unabhängig von der Interventionsdauer, keinen Einfluss des Interventionsprogramms auf den systolischen und/oder diastolischen Blutdruck nachweisen (Cordes et al., 2014; Green et al., 2015; Sugawara et al. 2017).

Durch die Teilnahme am BELA-Programm ist eine nicht signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks und eine nicht signifikante Minderung des Anstieges des diastolischen Blutdrucks beobachtbar. Diese Tendenz entspricht den Ergebnissen der Studie von Kwon et al., die mit der dreimonatigen Interventionsdauer dem zeitlichen Rahmen des BELA-Programms vergleichbar ist, jedoch vom Interventionssetting abweicht (2006). Im Vergleich zur signifikanten Blutdruck-Reduktion von Menza et al. kann die fehlende Signifikanz der Blutdruck-Reduktion in der vorliegenden Studie am

ehosten durch die kurze Dauer des BELA-Programms erklärt werden (2004) und durch die hohe Streuung der Blutdruck-Werte bei kleiner Stichprobengröße.

5.1.3 Laborparameter

Nach der Durchführung des BELA-Programms zeigte die Interventionsgruppe eine Veränderung des Lipidhaushaltes in Richtung einer beginnenden Dyslipidämie: Das Gesamtcholesterin, der LDL-Wert und der TGA-Wert stiegen an, der HDL-Wert sank. Im Vergleich hierzu zeigten die Proband:innen der Kontrollgruppe eine Veränderung des Lipidhaushaltes in Richtung einer Normolipidämie mit einer Reduktion von Gesamtcholesterin, LDL und TGA sowie einem Anstieg des HDL-Werts. Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Die Nüchtern-Glucose veränderte sich postinterventionell zugunsten der Interventionsgruppe, ohne eine statistische Signifikanz aufzuweisen. Die Hypothese, dass das BELA-Programm die Zunahme der untersuchten Laborparameter reduzieren oder vermindern kann, konnte nicht unterstützt werden.

Das multimodale Programm über zehn Wochen durch Chen et al. konnte postinterventionell zu einer signifikanten Reduktion der TGA-Werte führen (2009). Da die Forscher die Studienpopulation nach dem Vorliegen des Übergewichtes mittels Ausgangs-BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$) selektierten, war ihre Stichprobe vergleichbar mit der Kontrollgruppe der BELA-Studie mit einem mittleren BMI von 26.1 kg/m^2 , deren Entwicklung hinsichtlich des Lipidhaushalts die Beobachtung von Chen et al. bestätigen konnte (2009). Weitere folgende Arbeiten konnten keinen Effekt auf den Lipidhaushalt feststellen (Cordes et al., 2014; Menza et al., 2004) bis auf eine nicht signifikante Verbesserung des HDLs zugunsten der Interventionsgruppe von Erickson et al. (2016), dieses Ergebnis war durch das BELA-Programm nicht zu reproduzieren.

Eine begünstigende Wirkung des Interventionsprogramms auf den Glucosehaushalt konnte durch die weitere Interventionsprogramme beobachtet werden (Cordes et al., 2014; Green et al., 2015; Menza et al., 2004). Das Ergebnis des BELA-Programms zeigte die Tendenz in Form einer nicht signifikanten Reduktion der mittleren Nüchtern-Glucose zugunsten der Interventionsgruppe. Cordes et al. beobachteten ebenfalls einen direkten Einfluss des Gewichtsmanagement-Programms auf die Nüchtern-Glucose - eine signifikant geringere Zunahme der Nüchtern-Glucose wurde zugunsten der Intervention beobachtet, die Interventionsgruppe zeigte zudem postinterventionell einen geringeren Anstieg des Glucosewertes zwei Stunden nach Glucoseloading (2014). Die Verbesserung

der Insuliämie (Green et al., 2015) oder die signifikante Reduktion vom HbA1c (Menza et al., 2004) sind als Ausdruck der anhaltenden Verbesserung des Glucosehaushaltes zu betrachten. In dieser Arbeit wurde das Nüchtern-Insulin nicht bestimmt, die Erhebung vom HbA1c war nicht vollständig, sodass keine Analyse erfolgen konnte. Weitere Arbeiten ergaben keine begünstigende Wirkung sowohl auf den Lipid- als auch auf den Glucosehaushalt (Magni et al., 2017; Sugawara et al., 2018).

Ein Effekt des BELA-Programms auf den Lipid-Haushalt konnte nicht festgestellt werden. Die Beobachtung, dass sich die mittleren Lipidwerte in Richtung einer Dyslipidämie verändert und die Entwicklung eines MetS begünstigt haben, ist statistisch nicht signifikant. Sie gibt jedoch die erwarteten Veränderungen der Laborparameter unter Olanzapin und/oder Quetiapin wieder (Allison et al., 1999; Bak et al., 2014; Liebermann et al., 2005; Pérez-Iglesias et al., 2014; Rummel-Kluge et al., 2010) und unterstreicht hiermit die Notwendigkeit des regelmäßigen Monitorings der Lipidparameter und den Bedarf einer Intervention, die die weitere Verschlechterung der Lipidparameter unter Pharmakotherapie mindert oder gar verhindert. Hierbei ist anzumerken, dass eine hohe Streuung der Lipidparameter bei geringer Proband:innenanzahl vorlag, insbesondere bei den mittleren TGA-Werten. Das BELA-Programm zeigte eine nicht signifikante Tendenz der Besserung der Nüchtern-Glucose, die mit der aktuellen Literaturlage (Cordes et al. 2014, Green et al., 2015, Menza et al., 2004) übereinstimmt.

5.2 Prädiktoren für eine Gewichtszunahme unabhängig von der Intervention

Die Analyse der Prädiktoren auf die AAP-induzierte Gewichtszunahme wurde interventionsunabhängig durchgeführt. Hierfür wurde die Gruppenzuordnung per Randomisierung aufgehoben. Grund hierfür war die kleine Stichprobengröße von jeweils sieben Proband:innen/Gruppe. Durch die Aufhebung der Gruppenzuordnung konnte die Stichprobengröße vergrößert werden.

Die Gruppenzusammenführung von zwei heterogenen Gruppen ohne Berücksichtigung der durchgeführten Intervention schränkt die Aussagekraft dieser Analysen ein. Die Prädiktorenanalyse unterlag hierdurch Konfundierungseffekten. Die Randomisierung in die jeweilige Studiengruppen hat die Unterschiede der Gruppen nicht vollständig aufheben können. Die auf ihre Prädiktorenrolle untersuchten Variablen zum Zeitpunkt T0 unterschieden sich vor der Gruppenzusammenführung voneinander. Gerade durch das

niedrigere Ausgangsgewicht, den niedrigeren Ausgangs-BMI und –Bauchumfang unterlag die Interventionsgruppe tendenziell einem höheren prädiktiven Risiko für die AAP-induzierte Gewichtszunahme als die Kontrollgruppe (Allison et al., 1999; Brecher et al., 2007; Cortes et al., 2014; Kinon et al., 2005; Lipkovich et al., 2008; Perez-Iglesias et al., 2014; Saddichha et al., 2008; Taylor et al., 2018; Vandenberghe et al., 2016). Bzgl. der Vitalparameter ergab sich kein relevanter Gruppenunterschied. Bei den Laborparametern zeigte sich die Kontrollgruppe normwertigere Lipid- und Glucosewerte. Durch den niedrigen LDL, die niedrige TGA und die niedrige Nüchtern-Glucose unterlag die Kontrollgruppe ein tendenziell höheres prädiktives Risiko für die AAP-induzierte Gewichtszunahme als die Interventionsgruppe (Chang et al., 2013; Liu et al., 2014; Taylor et al., 2018; Tucker & Tucker 2012). Die genannten Gruppenunterschiede waren nicht statistisch signifikant, dennoch sollten die Konfundierungseffekte, die durch die Gruppenunterschiede hervorgerufen werden, kritisch beurteilt werden.

Ein weiterer Gruppenunterschied bestand in den Negativ-Skalen von PANSS zum T1. Die Interventionsgruppen zeigte eine signifikant geringere Negativsymptomatik als die Kontrollgruppe ($p = .046$). Durch die Fokussierung der Prädiktorenanalyse auf die gewichtsbezogenen und metabolischen Parameter wurde die erhobene Psychometrie nicht in die Analyse eingeschlossen. Jedoch besteht durch die Differenz der Negativsymptomatik die Möglichkeit, dass die Interventionsgruppe einen höheren Compliance-Effekt unterlag als die Kontrollgruppe, die auch ein Konfundierungseffekt darstellt und die Ergebnisse der Analysen beeinflussen könnte.

5.2.1 Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI und Bauchumfang

Das Alter zum Einschlusszeitpunkt wurde bezüglich der prädiktiven Rolle auf die AAP-induzierte Gewichtsentwicklung untersucht. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Gewichtsentwicklung sowohl zwischen T3-T1 als auch zwischen T3.LOCF-T1 beobachtet werden. Die Hypothese, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des erhobenen Alters und der Gewichtsentwicklung besteht, konnte nicht unterstützt werden.

Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen der Arbeiten von Taylor et al. (2018) sowie Zipurski et al. (2005). Taylor et al. untersuchten Patient:innen mit einer Early-Onset-Schizophrenie zwischen 8 und 19 Jahren, Zipurski et al. untersuchten Patient:innen

zwischen 16 und 40 Jahren mit einer FEP (2005). Beide Arbeiten verwendeten Olanzapin als antipsychotisches Medikament, welches auch in dieser Arbeit angewendet wurde, aufgrund des höheren Potenzials, zur Gewichtszunahme zu führen und der in Metaanalysen gezeigten hohen Wirksamkeit (Allison et al., 1999; Dayabandara et al., 2017; Keinänen et al., 2015; Rummel-Kluge et al., 2010). Das mittlere Alter zum Einschlusszeitpunkt der BELA-Studie entspricht mit 34,4 Jahre eher dem Alter der Studienteilnehmer:innen von Zipurski et al. Im Rahmen dieser Studie wurden die Proband:innen nicht anhand des Beginns oder der Länge der Erkrankung differenziert betrachtet, sodass die Subgruppe der FEP-Proband:innen nicht gesondert untersucht werden konnte.

Die bisherige Literaturlage ergab jedoch den Konsens, dass ein junges Alter zu Beginn der AAP-Behandlung eine höhere Gewichtszunahme begünstigt (Gebhardt et al., 2009; Kinon et al., 2005; Lipkovich et al., 2006; Lipkovich et al., 2008; Vandenberghe et al., 2016). Dieser Arbeit ist es nicht gelungen, einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Alters und der Gewichtsentwicklung im Sinne eines Prädiktors nachzuweisen. Zum einen war die Stichprobengröße klein und es lag eine hohe Streuung des Alters der Proband:innen vor. Hierdurch ist das Ergebnis nur eingeschränkt beurteilbar. Auch wenn das Alter bei den Proband:innen der BELA-Studie keinen Zusammenhang zur Gewichtsentwicklung ergab, kann anhand der Literaturlage vorgeschlagen werden, das jüngere Alter zum Beginn einer AAP-Behandlung in der Bestimmung des AAPs mit zu berücksichtigen (Gebhardt et al., 2009; Kinon et al., 2005; Lipkovich et al., 2006; Lipkovich et al., 2008; Vandenberghe et al., 2016). In diesem Zusammenhang muss die besondere Vulnerabilität der FEP-Patient:innen erwähnt werden, auch wenn diese Subgruppe im Rahmen der BELA-Studie nicht gesondert untersucht worden ist, da diese durch die Ersterkrankung jünger sind als die vorbehandelten Patient:innen (Fitzgerald et al., 2023) und eine besonders rasche und hohe Gewichtszunahme in den ersten Wochen der antipsychotischen Pharmakotherapie zeigen (Fitzgerald et al., 2023; Lipkovich et al., 2008; Mustafa et al., 2018; O'Donoghue et al., 2014).

Als weiterer Prädiktor wurde das Geschlecht auf die AAP-induzierte Gewichtszunahme untersucht. Es konnte weder ein Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und der Gewichtsentwicklung noch zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Gewichtsentwicklung sowohl zwischen T3 und T1 als auch zwischen T3.LOCF und T1 festgestellt werden. Somit konnte die aufgestellte Hypothese nicht unterstützt werden.

Es gibt Arbeiten, die dem weiblichen Geschlecht eine prädiktive Rolle hinsichtlich der AAP-assoziierten Gewichtszunahme zuschreiben (Gebhardt et al., 2009; Lau et al., 2016). Im Gegensatz hierzu liegen auch Arbeiten vor, die dem männlichen Geschlecht eine prädiktive Rolle zur AAP-induzierten Gewichtszunahme zuordnen (Lipkovich et al., 2008; Pérez-Iglesias et al., 2014). Zipurski et al. konnten weder beim weiblichen noch beim männlichen Geschlecht einen Zusammenhang zur höheren Gewichtszunahme feststellen (2005).

Die Geschlechtsverteilung dieser Arbeit war im Vergleich zu den oben genannten Arbeiten ungleichmäßig. Es wurden doppelt so viele Proband:innen wie Probanden untersucht. Es konnte eine nicht signifikante Tendenz zur höheren Gewichtszunahme bei den männlichen Probanden beobachtet werden. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit den Ergebnissen von Lipkovich et al. (2008) sowie Pérez-Iglesias et al. (2014). Es ist nicht auszuschließen, dass mit einer größeren Proband:innenzahl und einer gleichmäßigeren Geschlechtsverteilung eine Bestätigung der vorausgegangenen Arbeiten gelungen wäre (Lipkovich et al., 2008; Pérez-Iglesias et al., 2014).

Die Untersuchung des Ausgangsgewichtes und des -BMI als prädiktive Variable auf die AAP-assoziierte Gewichtszunahme hat keinen linearen, statistisch signifikanten Zusammenhang ergeben. Unsere Hypothese, je niedriger das Ausgangsgewicht/-BMI, desto höher die Gewichtszunahme unter AAP-Behandlung, konnte nicht unterstützt werden. Die anschließend durchgeführte Analyse entsprechend der Aufteilung der Proband:innen nach der Höhe des Ausgangs-BMI ergab, dass ein pathologisch hoher BMI tendentiell zu einer geringeren Gewichtszunahme sowohl zwischen T3-T1 als auch zwischen T3.LOCF-T1 führte. Dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant.

Ein fehlender linearer Zusammenhang zwischen dem Ausgangs-BMI und der Gewichtsentwicklung entspricht den Aussagen von Pillinger et al. (2020) sowie Fitzgerald et al. (2023). Das Ergebnis der Analyse nach Aufteilung der Proband:innengruppe nach der Höhe des Ausgangs-BMI zeigt eine Tendenz entsprechend der bisherigen Literaturlage, je niedriger das Ausgangs-BMI, desto höher die erwartete Gewichtszunahme unter AAP-Behandlung (Allison et al., 1999; Brecher et al., 2007; Cortés et al., 2014; Kinon et al., 2005; Lipkovich et al., 2008; Pérez-Iglesias et al., 2014; Saddichha et al., 2008; Taylor et al., 2018; Vandenberghe et al., 2016). Entsprechend dieser Annahme beobachteten Stauffer et al., dass ein höherer Ausgangs-

BMI eine prädiktive Aussage für eine Gewichtsreduktion während einer Behandlung mit Olanzapin treffen könne (2009). Die Proband:innen dieser Arbeit zeigten unter dem Studienmedikament eine höhere Gewichtszunahme, wenn sie vor Studienteilnahme einen normwertigen BMI aufgewiesen haben. Dieses Ergebnis ist aufgrund der kleinen Proband:innenzahl und bei fehlender statistischer Signifikanz nicht ausreichend belegt. Jedoch kann diese Information vor dem Hintergrund der Ergebnisse in der Literatur dazu dienen, den Ausgangs-BMI vor Beginn der AAP-Behandlung zu bestimmen und in der Wahl des Präparates zurate zu ziehen.

Eine ähnliche Beobachtung lag zum Zusammenhang zwischen dem Bauchumfang zum Zeitpunkt T0 und der erwarteten Gewichtszunahme vor. Wie die durchgeführte lineare Regressionsanalyse ergab, konnte keine statistisch signifikante Korrelation festgestellt werden. Die Analyse der Gewichtsentwicklung nach der Unterteilung der Proband:innen nach dem Cut-off ergab jedoch – jeweils für T3-T1 und T3.LOCF-T1 –, dass die Proband:innen mit einem normwertigen Bauchumfang tendenziell mehr an Gewicht zunahmten als die mit dem pathologischen Bauchumfang. Dieses Ergebnis blieb ohne statistische Signifikanz.

Li et al. beobachteten, dass eine niedrige WHR zu einer höheren AAP-induzierten Gewichtszunahme führte, sodass sie die WHP als einen einfach ermittelbaren Prädiktor für die erwartete AAP-induzierte Gewichtszunahme benannten (2018). Das Ergebnis dieser Arbeit deckt sich mit dem Ergebnis von Li et al., jedoch ohne statistische Signifikanz. Es ist anzumerken, dass in der Analyse zwischen T3-T1 das Verhältnis zwischen Proband:innen mit einem normwertigen Bauchumfang und dem pathologischen Bauchumfang zunächst ungleichmäßig war. In der Folgeanalyse von T3.LOCF-T1 jedoch veränderte sich das Verhältnis, sodass die Proband:innenzahl der Gruppe nur durch eine Person abgewichen ist, aber das Ergebnis unverändert geblieben ist.

5.2.2 Vitalparameter

Die erhobenen Vitalparameter zum Einschlusszeitpunkt wurden bezüglich der prädiktiven Rolle auf die AAP-induzierte Gewichtsentwicklung untersucht. Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und der Gewichtsentwicklung sowohl zwischen T3-T1 als auch zwischen T3.LOCF-T1 beobachtet werden. Zwischen dem diastolischen Blutdruck und der Gewichtsentwicklung

zwischen T3-T1/T3.LOCF-T1 konnte auch kein linearer Zusammenhang festgestellt werden. Die Hypothese des linearen Zusammenhangs zwischen dem Blutdruck und der Gewichtsentwicklung konnte nicht unterstützt werden. Die anschließend erfolgte Analyse der Gewichtsentwicklung nach der Unterteilung der Proband:innen nach der Höhe des systolischen oder diastolischen Blutdruckes ergab, dass Proband:innen mit einem normwertigen systolischen Blutdruck eine höhere Gewichtszunahme zeigten als die Proband:innen mit dem erhöhten systolischen Blutdruck. Im Gegensatz hierzu nahmen die Proband:innen mit einem erhöhten diastolischen Blutdruck mehr an Gewicht zu als die mit einem normwertigen diastolischen Blutdruck. Beide Ergebnisse blieben ohne statistische Signifikanz. Diese Beobachtung lag jedoch nur in der Analyse der Gewichtsentwicklung zwischen T3 und T1 vor und konnte nicht in der Analyse T3.LOCF-T1 reproduziert werden. Die Hypothese, dass ein normwertiger systolischer oder diastolischer Blutdruck zu einer höheren AAP-induzierten Gewichtszunahme führt, konnte für den systolischen Blutdruck zwar beobachtet werden, jedoch bei fehlender Signifikanz nicht unterstützt werden.

Es gibt eine Vielzahl an Untersuchungen, die das Übergewicht als eigenständigen starken Prädiktor für die arterielle Hypertonie (McCarron & Reusser, 1996; Payen et al., 1982) und einen Zusammenhang zwischen dem Blutdruckanstieg und der Gewichtszunahme diskutiert haben (Chang et al., 2013; Julius et al., 2000; Hall et al., 2015; Vaněčková et al., 2014; Xie et al., 2016). Ein linearer Zusammenhang zwischen dem Blutdruckanstieg und der Gewichtszunahme konnte mehrfach bestätigt werden (Julius et al., 2000; Hall et al., 2015; Vaněčková et al., 2014; Xie et al., 2016). Das Vorliegen von psychischen Erkrankungen sowie die Anwendung eines AAPs wurde bei den oben genannten Arbeiten nicht berücksichtigt. Eine mehrjährige Beobachtung ergab, dass das Vorliegen von niedrigerem Blutdruck zum Einschlusszeitpunkt eine höhere Gewichtszunahme begünstigte (Chang et al., 2013). Diese Ergebnisse beziehen sich auf die untersuchte (Norm-)Population, die Subgruppe mit einer psychiatrischen Erkrankung und/oder Einnahme von Psychopharmaka wurde nicht gesondert untersucht (Chang et al., 2013). Weitere Untersuchungen, die die prädiktive Rolle der arteriellen Hypertonie auf die AAP-induzierte Gewichtsentwicklung untersucht haben, sind der Autorin noch nicht bekannt.

Dieser Arbeit ist es nicht gelungen, einen linearen Zusammenhang zwischen dem systolischen/diastolischen Blutdruck und der Gewichtsentwicklung unter Olanzapin/Quetiapin zu bestätigen. Es war aber möglich zu zeigen, dass der normwertige

systolische Blutdruck tendenziell eine höhere AAP-induzierte Gewichtszunahme begünstigt. Dieses Ergebnis blieb jedoch ohne statistische Signifikanz und ließ sich nach der Vergrößerung der Proband:innenzahl nach der Anwendung der LOCF-Methode nicht reproduzieren. Hierbei ist anzumerken, dass die Aufteilung Proband:innen nach der Höhe des Blutdruckwertes nicht gleichmäßig war und keine Werte der Normpopulation wiedergeben aufgrund der kleinen Stichprobengröße.

5.2.3 Laborparameter

Die erhobenen Laborparameter zum Zeitpunkt T0 wurden auf ihre prädiktive Rolle untersucht. Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen dem LDL, HDL, TGA und dem Gesamtcholesterin und der Gewichtsentwicklung sowohl zwischen T3-T1 als auch zwischen T3.LOCF-T1 beobachtet werden. Die Hypothese des linearen Zusammenhangs zwischen den erhobenen Laborparametern und der Gewichtsentwicklung konnte nicht unterstützt werden. Die anschließend erfolgte Analyse der Gewichtsentwicklung nach der Unterteilung der Proband:innen nach dem Cut-off (Hauner et al., 2014; Howard, 2006) der o. g. Lipidwerte ergab folgende Ergebnisse: Die Proband:innen mit einem erhöhten LDL zeigten eine höhere, aber nicht signifikante Gewichtszunahme als die Proband:innen mit dem normwertigen LDL. Dieser Unterschied war nur in der Analyse zur Gewichtsentwicklung T3-T1 zu finden und ließ sich in der Analyse T3.LOCF-T1 nicht reproduzieren. Bei den Proband:innen mit einer normwertigen TGA fand sich eine höhere, jedoch nicht signifikante Gewichtszunahme zwischen T3-T1 und zwischen T3.LOCF-T1 als bei den Proband:innen mit einer pathologischen TGA. In Hinsicht auf das Gesamtcholesterin wiesen alle Proband:innen einen pathologischen Gesamtcholesterinwert auf, sodass die weiterführende Analyse mit dem *t*-Test nicht erfolgen konnte. Hervorzuheben ist, dass der *t*-Test der Gewichtsentwicklung T3-T1 nach der Aufteilung des HDLs nach dem Cut-off (Hauner et al., 2014; Howard, 2006) eine statistische Signifikanz aufwies (*t*-Test für T3-T1, $t = 2.70$, $p = .033^*$). Dieses Ergebnis ließ sich in der Auswertung für die Gewichtsentwicklung zwischen T3.LOCF-T1 nicht reproduzieren. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass das Vorliegen eines normwertigen HDL-Wertes eine prädiktive Rolle hinsichtlich der Gewichtszunahme unter AAP-Behandlung treffen kann. Die erhobenen Nüchtern-Glucosewerte zum Zeitpunkt T0 wurden auf ihre prädiktive Rolle untersucht. Es konnte kein linearer Zusammenhang

zwischen der Nüchtern-Glucose und der Gewichtsentwicklung sowohl zwischen T3-T1 als auch zwischen T3.LOCF-T1 beobachtet werden. Die Hypothese des linearen Zusammenhangs zwischen der Nüchtern-Glucose und der Gewichtsentwicklung konnte nicht unterstützt werden. Die anschließend erfolgte Analyse der Gewichtsentwicklung nach der Unterteilung der Proband:innen nach dem Cut-off (Hauner et al., 2014; Howard, 2006) ergab, dass die Proband:innen mit der normwertigen Nüchtern-Glucose eine statistisch signifikant höhere Gewichtszunahme als die mit einer erhöhten Nüchtern-Glucose zeigten. Die statistische Signifikanz lag sowohl für die Analyse für T3-T1 als auch für T3.LOCF-T1 vor (t -Test für T3-T1, $t = 3.32$, $p = .007^*$, t -Test für T3.LOCF-T1, $t = 3.11$, $p = .010^*$). Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die normwertige Nüchtern-Glucose zu Beginn der AAP-Anwendung eine höhere Gewichtszunahme unter AAP-Behandlung voraussagen kann.

Die bisherigen Untersuchungsergebnisse im Zusammenhang zwischen AAP-induzierter Gewichtszunahme und dem Lipidhaushalt vor Beginn der Medikation sind heterogen. Unter AAP-Behandlung stiegen jeweils LDL und Gesamtcholesterin mit der Gewichtszunahme parallel an, was somit für das Monitoring der Gewichtszunahme eine prädiktive Rolle darstellen könnte (Cortés et al., 2014). Dieser lineare Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme und dem LDL/Gesamtcholesterin konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Dass ein niedriges LDL vor dem Beginn der AAP-Behandlung zu einer höheren Gewichtszunahme bei FEP-Patient:innen (Taylor et al., 2018) und bei vorbehandelten Patient:innen (Liu et al., 2014) führt, konnte diese Arbeit nicht reproduzieren. Da die Proband:innen dieser Arbeit weder nach der Erkrankungsdauer noch nach der Medikamenten-Naivität differenziert untersucht wurden, entspricht diese Arbeit von den Einschlusskriterien am ehesten der von Liu et al. (2014).

Die Beobachtung, dass ein pathologisches LDL bei männlichen Patienten vor Beginn der AAP-Behandlung vermehrt zur Entwicklung von MetS führte, erfolgte ohne ergänzende Untersuchung der Gewichtsveränderung in Abhängigkeit vom LDL (Lin et al., 2015). In unserer Arbeit konnte ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen dem pathologischen LDL und der AAP-induzierten Gewichtszunahme festgestellt werden. Auch wenn diese Arbeit nicht nach den Prädiktoren für die Entwicklung vom MetS gesucht hat, ist diese Beobachtung von Bedeutung, dass das Übergewicht zur Entwicklung von MetS beitragen kann. Dass ein niedriger Ausgangs-TGA-Wert im Verlauf zu einer höheren Gewichtszunahme führt, konnten Chang et al. feststellen, jedoch

war diese Population nicht weiter unterteilt nach ihren psychischen Erkrankungen oder der Einnahme von Psychopharmaka (2013). Unsere Beobachtung, dass ein niedriger TGA-Wert zum Einschlusszeitpunkt zu einer höheren, nicht signifikanten Gewichtszunahme führte, entspricht dem Ergebnis von Chang et al. (2013). Bei Kindern unter zehn Jahre konnten Byrnes et al. feststellen, dass ein erhöhtes Gesamtcholesterin zum Ausgangszeitpunkt zu einer höheren Gewichtszunahme führte (1999), diese Beobachtung fand jedoch ohne Anwendung einer AAP statt. Ob dieses Ergebnis bei einer erwachsenen Proband:innengruppe durch diese Arbeit reproduzierbar gewesen wäre, dem konnte diese Arbeit nicht nachgehen, da alle Proband:innen bereits einen pathologisch erhöhten Ausgangs-TGA-Wert gezeigt haben. Dieser Arbeit ist es gelungen, dem HDL eine prädiktive Rolle zuzuordnen für die erwartete Gewichtsentwicklung unter der Pharmakotherapie mit Olanzapin/Quetiapin. Somit konnte unsere Hypothese, dass ein normales HDL eine höhere Gewichtszunahme begünstigen kann, unterstützt werden. Nach der aktuellen Literaturlage konnte dem HDL bisher keine prädiktive Rolle zugeschrieben werden (Byrnes et al., 1999; Reaven et al., 2009). Es konnte lediglich beobachtet werden, dass eine erhöhte TGA/HDL-Ratio (je höher der TGA-Wert und je niedriger und pathologischer der HDL-Wert) dazu führt, dass die erwartete Gewichtszunahme umso niedriger ausfällt (Liu et al., 2014). Dem jedoch widerspricht das Ergebnis dieser Arbeit. Weitere Arbeiten, die die prädiktive Rolle des HDLs auf die AAP-assoziierte Gewichtszunahme untersucht haben, sind der Autorin nicht bekannt.

Bezüglich der prädiktiven Rolle der Nüchtern-Glucose ist die aktuelle Literaturlage heterogen. Die niedrige Nüchtern-Glucose begünstigte nach einer mehrjährigen Verlaufsbeobachtung eine höhere Gewichtszunahme als eine bereits erhöhte Nüchtern-Glucose (Chang et al., 2013; Tucker & Tucker, 2012). Im Gegensatz hierzu berichten Wedick et al., dass das Vorliegen von bereits erhöhter Nüchtern-Glucose eine höhere Zunahme der WHR förderte und somit zur vermehrten viszeralen Fettakkumulation führte (2009). Ihre Beobachtung fand ohne Berücksichtigung des Vorliegens von psychiatrischen Erkrankungen bei älteren Menschen zwischen 50 und 77 Jahren statt, die mit der Population der BELA-Studie nicht vergleichbar sind. Das Ergebnis von Wedick et al. wird später von Keinänen et al. bestätigt: Sie berichten, dass das Vorliegen einer Insulinresistenz vor AAP-Anwendung bei FEP-Patienten zu einer höheren Gewichts- und WHR-Zunahme führt (2015). Im Rahmen der BELA-Studie wurde die Insulinresistenz vor Interventionsbeginn nicht laborchemisch bestimmt, die Proband:innen der BELA-

Studie entsprachen nicht den Kriterien der FEP-erkrankten Patient:innen. Das Ergebnis der BELA-Studie, dass die normwertige Nüchtern-Glucose eine prädiktive Rolle für die erwartete Gewichtsentwicklung unter der Pharmakotherapie mit Olanzapin/Quetiapin einnimmt, entspricht eher der Aussage von Chang et al. sowie Tucker et al. trotz des Unterschiedes der jeweils untersuchten Population.

Dieser Arbeit ist es nicht gelungen, einen linearen Zusammenhang zwischen allen vorab bestimmten Laborparametern und der AAP-induzierten Gewichtsentwicklung zu bestätigen. Eine prädiktive Rolle konnte jedoch für den normwertigen HDL-Wert für T3-T1 und für die normwertige Nüchtern-Glucose sowohl für T3-T1 als auch für T3.LOCF-T1 bestätigt werden. Damit konnte die Hypothese, dass normwertige Laborparameter zu einer höheren Gewichtszunahme führen können, zum Teil unterstützt werden. Hierbei ist anzumerken, die Gruppe der Proband:innen relativ klein und heterogen war.

5.3 Limitationen

Die BELA-Studie unterliegt den folgenden Limitationen. Es liegen mehrere Variablen vor, die einen Konfundierungseffekt auf die Studienergebnisse ausüben. Zu den vorab bekannten Einflussvariablen gehören das multizentrische Setting, die Durchführung an Patient:innen mit Schizophrenie und schizoaffektiver Störung und der fehlende Ausschluss von Patient:innen mit Substanzmissbrauch. Der Einfluss des multizentrischen Settings auf die Intervention sollte zusätzlich statistisch analysiert werden, jedoch wurde davon abgesehen aufgrund der geringen Fallzahl. Die Einflüsse der unterschiedlichen Diagnosen sowie der Einschluss von Patient:innen mit Substanzmissbrauch wären bei vorgesehener ausreichender Rekrutierung und damit mit Erreichen einer umfangreichen Stichprobengröße durch die Randomisierung ausgeglichen worden, was ebenfalls durch die geringe Fallzahl nicht möglich war. Hierdurch wurde auf die Durchführung von Subgruppen-Analysen, z. B. hinsichtlich der Unterschiede zwischen den beiden Studiendiagnosen und den beiden Studienpräparaten, verzichtet.

Durch die fehlende Verblindung der Studiengruppen nach der Randomisierung bestand möglicherweise ein Bias der erhobenen postinterventionellen Outcome-Parameter (Gewicht, Vitalparameter, Laborparameter), sodass eventuelle Verzerrungen der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden können, auch wenn keine Wirksamkeit des BELA-Programms durch diese Untersuchung festgestellt werden konnte. Ein weiterer

einschränkender Faktor war die z. T. unvollständige Datenerhebung zu den Studienvisiten: Die Variablen Medikamenten-Serumspiegel und HbA1c wurden nicht wie vorgesehen erhoben, sodass sie nicht zur Analyse zur Verfügung standen und somit ein Performance-Bias darstellen.

Eine weitere Limitation stellt die fehlende Berücksichtigung der interventionell erhobenen Psychometrie dar. Von den zum T1 erhobenen psychometrischen Ausgangswerten lag ein signifikanter Gruppenunterschied der Negativ-Skalen von PANSS vor ($p = .046$), diese wurde in Rahmen der Prädiktorenanalyse dieser Arbeit nicht untersucht. Zum einen wurde bei der Selektion der Variablen der Fokus auf die gewichtsbezogenen Variablen, Vital- und Laborparameter gelegt, zum anderen war die Stichprobengröße zu gering, gruppenbezogen die Analyse durchzuführen. Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen der Negativsymptomatik und der AAP-induzierten Gewichtszunahme untersucht haben, sind der Autorin nicht bekannt. Die weitere Auswertung von Psychometrie, insbesondere der Negativ-Skalen der PANSS wäre von Interesse gewesen, um einen Zusammenhang zwischen der (Negativ-)Symptomatik und der AAP-induzierten Gewichtszunahme zu untersuchen.

6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zum BELA-Programm konnte die Hinweise auf eine Wirksamkeit vorheriger Gewichtsmanagement-Studien nicht belegen. Mit dem BELA-Programm wurde ein klinisch gut anwendbares, manualisiertes und multimodales Interventionsprogramm entworfen, welches die Vermittlung von Wissen über gesunde Verhaltensmodifikationen bezüglich Bewegung und gesünder Ernährung zum Ziel hatte (Littrel et al., 2013). Durch die Teilnahme am BELA-Programm zusätzlich zur Routine-Behandlung ließ sich ein präventiver Effekt des BELA-Programms auf die Gewichtszunahme und die Veränderungen der metabolischen Parameter mit Ausnahme einer Tendenz, der nicht signifikanten Reduktion des systolischen Blutdruckes und der Nüchtern-Glucose postinterventionell nicht nachweisen. Aufgrund der präinterventionellen Gruppenunterschiede im Ausgangsgewicht und in der Negativ-Symptomatik, der kleinen Stichprobengröße sowie der kurzen Interventionsdauer lässt sich aus den Ergebnissen nicht sicher folgern, dass eine fehlende Wirksamkeit des BELA-Programms besteht. Präinterventionell lag ein nicht signifikanter Unterschied des

Ausgangsgewichts zwischen den beiden Studiengruppen vor, die Kontrollgruppe war im Durchschnitt tendenziell übergewichtiger als die Interventionsgruppe, wodurch die Interventionsgruppe wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko zur AAP-induzierten Gewichtszunahme aufwies (Allison et al., 1999; Brecher et al., 2007; Cortés et al., 2014; Kinon et al., 2005; Lipkovich et al., 2008; Pérez-Iglesias et al., 2014; Saddichha et al., 2008; Taylor et al., 2018; Vandenberghe et al., 2016). Zudem zeigte die Kontrollgruppe eine signifikant höhere Negativsymptomatik als die Interventionsgruppe, die die medikamentöse Compliance negativ beeinflusst haben könnte und zu weniger Nebenwirkungen geführt haben könnte. Es könnte ein erhöhter medikamentöser Compliance-Effekt der Interventionsgruppe dem Interventionseffekt entgegengewirkt haben. Diese Annahmen sind jedoch durch die Daten der Studie nicht belegbar. Erschwerend kam hinzu, dass die Stichprobengröße dieser Arbeit mit $n=14$ klein war, welches durch die hohe Dropout-Rate und die unzureichende Rekrutierung bedingt war. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße könnte das Ergebnis dieser Arbeit nicht ausreichend repräsentativ gewertet werden. Unklar bleiben die Gründe der unzureichenden Rekrutierung in den verschiedenen Zentren. Eine dem BELA-Programm vorausgehende Untersuchung zeigte eine Korrelation zwischen der Länge der Intervention und der Höhe der Gewichtsreduktion (Hundemer et al., 2006), die weitere Literaturlage untermauert, dass längere Interventionsprogramme zur Vermeidung einer AAP-induzierten Gewichtszunahme beigetragen haben (Archie et al., 2003; Cordes et al., 2014; Green et al., 2015; Littrel et al., 2003; Magni et al., 2017; Menza et al., 2004; Weber & Wyne, 2006).

Die Aufrechthaltung der Motivationsförderung stellt eine Herausforderung der klinischen Anwendung eines solchen gewichtsmodulierenden Interventionsprogramms dar (Allison et al., 2009; Hennekens et al., 2005; Ventriglio et al., 2015). Neben der erschwerten Rekrutierung liegt eine hohe Dropout-Rate vor, die die kleine Stichprobengröße weiterhin reduziert hat. Diese stellt eine große Herausforderung der Durchführung von Untersuchungen der schizophrenen Population dar (Cordes et al., 2014; Liebermann et al., 2005). In der Durchführung des BELA-Programms wurde auf zusätzliche motivationsfördernde Maßnahmen verzichtet, jedoch kann der Einsatz von positiv verstärkenden Maßnahmen, z. B. ein Token-System, für den klinischen Einsatz diskutiert werden.

In der Prädiktorenanalyse für die AAP-induzierte Gewichtszunahme ließ sich trotz der kleinen Proband:innenzahl das normwertige HDL und die normwertige Nüchtern-Glucose als solche identifizieren. Daneben fanden wir prädiktive Tendenzen für das männliche Geschlecht, den normwertigen BMI, den normwertigen systolischen Blutdruck und den pathologischen diastolischen Blutdruck. Bis auf das männliche Geschlecht und den pathologischen diastolischen Blutdruck passen die o. g. Parameter zu dem erhöhten Risiko für AAP-assoziierte Gewichtszunahme der normalgewichtigen Menschen (Allison et al., 1999; Brecher et al., 2007; Cortés et al., 2014; Lipkovich et al., 2006). Aufgrund der kleinen Proband:innenzahl sind die Ergebnisse nicht uneingeschränkt in den klinischen Alltag übertragbar. Jedoch sind sie gut erhebbare und klinisch einfach anwendbare Parameter, die im klinischen Alltag z. B. vor der Wahl des geeigneten AAPs erhoben und diskutiert werden könnten. Weitere gezielte Untersuchungen von Vital- und Lipidparametern sowie (Negativ-)Symptomatik auf die AAP-induzierte Gewichtszunahme sind von Interesse, um zu überprüfen, ob ihre prädiktive Funktion in größeren Stichproben sich reproduzieren lässt, um diese auf die klinische Anwendbarkeit zu untersuchen. Das genaue Identifizieren der Prädiktoren der AAP-induzierte Gewichtszunahme wäre auch notwendig, um ein wirksames Präventionsprogramm parallel zur Pharmakotherapie zu entwickeln. Je mehr Klarheit über die Prädiktoren der Gewichtszunahme unter AAP-Behandlung vorliegt, desto gezielter kann die präventive Behandlung angesetzt und gestaltet werden, damit die Patient:innen mit Schizophrenie mit erhöhtem Risiko der AAP-induzierten Gewichtszunahme und dessen Folgeerkrankungen die Pharmakotherapie wahrnehmen und zur Rezidivprophylaxe nebenwirkungsarm fortführen können.

7 Literaturverzeichnis

- Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012 Oct 22; 2(5):74–82. doi: 10.5498/wjp.v2.i5.74. PMID: 24175171; PMCID: PMC3782179.
- Allison, D. B., Mackell, J. A., & McDonnell, D. D. (2003). The Impact of Weight Gain on Quality of Life Among Persons With Schizophrenia. *Psychiatric Services*, 54(4), 565–567. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.4.565>
- Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., & Weiden, P. J. (1999). Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1686–1696. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1686>
- Allison, D. B., Newcomer, J. W., Dunn, A. L., Blumenthal, J. A., Fabricatore, A. N., Dautmit, G. L., Cope, M. B., Riley, W. T., Vreeland, B., Hibbeln, J. R., & Alpert, J. E. (2009). Obesity Among Those with Mental Disorders. *American Journal of Preventive Medicine*, 36(4), 341–350. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2008.11.020>
- Álvarez-Jiménez, M., Gonzalez-Blanch, C., Vazquez-Barquero, J. et al. (2006). Attenuation of Antipsychotic-Induced Weight Gain With Early Behavioral Intervention in Drug-Naive First-Episode Psychosis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006; 67: 1253–1260.
- Álvarez-Jiménez, M., Hetrick, S. E., González-Blanch, C., Gleeson, J. F., & McGorry, P. D. (2008). Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 193(2), 101–107. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.042853>
- Álvarez-Jiménez, M., Martínez-García, O., Pérez-Iglesias, R., Ramírez, M. L., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2010). Prevention of antipsychotic-induced weight gain with early behavioural intervention in first-episode psychosis: 2-year results of a randomized controlled trial. *Schizophrenia Research*, 116(1), 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.10.012>
- American Psychological Association (2020). *Publication manual of the American Psychological Association: The official guide to APA style*(Seventh edition.). American Psychological Association.
- Archie, S., Wilson, J. H., Osborne, S., Hobbs, H., & McNiven, J. (2003). Pilot Study: Access to Fitness Facility and Exercise Levels in Olanzapine-Treated Patients. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 48(9), 628–632. <https://doi.org/10.1177/070674370304800910>

- 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. doi:10.1371/journal.pone.0094112
- Ball, M. P., Coons, V. B., & Buchanan, R. W. (2001). A Program for Treating Olanzapine-Related Weight Gain. *Psychiatric Services*, 52(7), 967–969. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.7.967>
- Bioque, M., García-Portilla, M. a P., García-Rizo, C., Cabrera, B., Lobo, A., González-Pinto, A., Díaz-Caneja, C. M., Corripio, I., Vieta, E., Castro-Fornieles, J., Bobes, J., Gutiérrez-Fraile, M., Rodríguez-Jimenez, R., Mezquida, G., Llerena, A., Saiz-Ruiz, J., & Bernardo, M. (2018). Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. *Schizophrenia Research*, 193, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.032>
- Blümle, A., Elm, von E., Antes, G., Meerpohl, J. J., Messung und Bewertung der Studienqualität und Berichtsqualität, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, Volume 108, Issues 8–9, 2014, Pages 495–503, ISSN 1865-9217, <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2014.09.022>.
- Brecher, et al. (2007). Quetiapine and Long-Term Weight Change: A Comprehensive Data Review of Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 7.
- Byrnes, S., Baur, L., Bermingham, M., Brock, K., & Steinbeck, K. (1999). Leptin and total cholesterol are predictors of weight gain in pre-pubertal children. *International Journal of Obesity*, 23(2), 146–150. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800783>
- Caballero, B. (2019). Humans against Obesity: Who Will Win? *Advances in Nutrition*, 10(suppl_1), S4–S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
- Caemmerer, J., Correll, C. U., & Maayan, L. (2012). Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: A meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research*, 140(1–3), 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.017>
- Chang, Y., Sung, E., Yun, K. E., Jung, H.-S., Kim, C.-W., Kwon, M.-J., Cho, S.-I., & Ryu, S. (2013). Weight Change as a Predictor of Incidence and Remission of Insulin Resistance. *PLoS ONE*, 8(5), e63690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063690>
- Chen, C.-K., Chen, Y.-C., & Huang, Y.-S. (2009). Effects of a 10-week weight control program on obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A 12-month follow up. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(1), 17–22. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01886.x>

- Cole, T. J., & Lobstein, T. (2012). Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric Obesity, Volume 7*(August 2012), 284–294. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x>
- Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. (2004). *Consensus Statement*, 6.
- Cordes, J., Bechdorf, A., Engelke, C., Kahl, K. G., Balijepalli, C., Lösch, C., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., Heinz, A., de Millas, W., Gaebel, W., Winterer, G., Janssen, B., Schmidt-Kraepelin, C., Schneider, F., Lambert, M., Juckel, G., Wobrock, T., ... Moebus, S. (2017). Prevalence of metabolic syndrome in female and male patients at risk of psychosis. *Schizophrenia Research, 181*, 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.012>
- Cordes, J., Thünker, J., Regenbrecht, G., Zielasek, J., Correll, C. U., Schmidt-Kraepelin, C., Lange-Asschenfeldt, C., Agelink, M. W., Kahl, K. G., Gaebel, W., Klimke, A., & Hauner, H. (2014). Can an early weight management program (WMP) prevent olanzapine (OLZ)-induced disturbances in body weight, blood glucose and lipid metabolism? Twenty-four- and 48-week results from a 6-month randomized trial. *The World Journal of Biological Psychiatry, 15*(3), 229–241. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.592546>
- Cordes J., Gaebel W., Juckel G., Sprick U., Horn A. Studienprotokoll. Wirksamkeit des BELA Gewichtsmanagement Programms zur Prävention einer Gewichtszunahme bei mit Olanzapin oder Quetiapin behandelten schizophrenen Patienten: eine randomisierte, multizentrische kontrollierte offene Studie. Version: BELA_V02_F, 16.06.2009, unveröffentlichtes Dokument.
- Cordes J., Gaebel W., Juckel G., Sprick U., Horn A. BELA-Studie, Abschlussbericht (Zusammenfassung), Version 2, Datum 31.07.2013 BELA-Studie, Abschlussbericht, Version 2, 2013, unveröffentlichtes Dokument
- Correll, C. U., Kane, J. M., & Manu, P. (2011). Obesity and coronary risk in patients treated with second-generation antipsychotics. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 261*(6), 417–423. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0177-z>
- Cortés, B., Bécker, J., Mories Álvarez, M. T., Marcos, A. I. S., & Molina, V. (2014). Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia: Predicting weight gain on AP in Sz. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 68*(2), 127–132. <https://doi.org/10.1111/pcn.12110>
- Danaei, G. (2014). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *The Lancet, 383*(9921), 970–983. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61836-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61836-X)

- Dayabandara, M., Hanwella, R., Ratnatunga, S., Seneviratne, S., Suraweera, C., & de Silva, V. (2017). Antipsychotic-associated weight gain: Management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 13*, 2231–2241. <https://doi.org/10.2147/NDT.S113099>
- do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., Fang, T., Aberdein, N., de Lara Rodriguez, C. E. P., & Hall, J. E. (2016). Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *Current Hypertension Reports, 18*(7), 58. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0658-1>
- Eapen, V., & John, G. (2011). Weight Gain and Metabolic Syndrome Among Young Patients on Antipsychotic Medication: What do we Know and Where do we go? *Australasian Psychiatry, 19*(3), 232–235. <https://doi.org/10.3109/10398562.2010.539609>
- Ebenbichler, C. F., Laimer, M., Eder, U., Mangweth, B., Weiss, E., Hofer, A., Hummer, M., Kemmler, G., Lechleitner, M., Patsch, J. R., Fleischhacker, W. W. Olanzapine induces insulin resistance: results from a prospective study. *J Clin Psychiatry, 2003 Dec; 64*(12):1436-9. doi: 10.4088/jcp.v64n1206. PMID: 14728104.
- Erickson, Z. D., Mena, S. J., Pierre, J. M., Blum, L. H., Martin, E., Hellemann, G. S., Aragaki, D. R., Firestone, L., Lee, C., Lee, P., Kunkel, C. F., & Ames, D. (2016). Behavioral Interventions for Antipsychotic Medication–Associated Obesity: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry, 77*(02), e183–e189. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09552>
- Evans, S., Newton, R., & Higgins, S. (2005). Nutritional Intervention to Prevent Weight Gain in Patients Commenced on Olanzapine: A Randomizedcontrolled Trial. 8. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005; 39: 479–486*
- Fitzgerald, I., Sahm, L. J., Byrne, A., O’Connell, J., Ensor, J., Ní Dhubhlaing, C., O’Dwyer, S., & Crowley, E. K. (2023). Predicting antipsychotic-induced weight gain in first episode psychosis – A field-wide systematic review and meta-analysis of non-genetic prognostic factors. *European Psychiatry, 66*(1), e42. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2417>
- Gadekar, T., Dudeja, P., Basu, I., Vashisht, S., & Mukherji, S. (2020). Correlation of visceral body fat with waist–hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. *Medical Journal Armed Forces India, 76*(1), 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2017.12.001>
- Gebhardt, S., Haberhausen, M., Heinzl-Gutenbrunner, M., Gebhardt, N., Remschmidt, H., Krieg, J.-C., Hebebrand, J., & Theisen, F. M. (2009). Antipsychotic-induced body weight gain: Predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *Journal of Psychiatric Research, 43*(6), 620–626. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.11.001>

- Green, C. A., Yarborough, B. J. H, Leo, M. C, Stumbo S. P., Perrin, N. A., Nichols, G. A., Stevens, V. J. (2015). Weight Maintenance Following the STRIDE Weight Loss and Lifestyle Intervention for Individuals taking Antipsychotic Medications. *Obesity (Silver Spring)* 23(10): 1995–2001. <https://doi:10.1002/oby.21205>.
- Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. (2015). Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circulation Research*, 116(6), 991–1006. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305697>
- Hamer, R. M., & Simpson, P. M. (2009). Last Observation Carried Forward Versus Mixed Models in the Analysis of Psychiatric Clinical Trials. *American Journal of Psychiatry*, 166(6), 639–641. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040458>
- Hauer, H., Moss, A., Berg, A., Bischoff, S. C., Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Heintze, C., Kanthak, U., Kunze, D., Stefan, N., Teufel, M., Wabitsch, M., & Wirth, A. (2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“: Der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V.; der Deutschen Diabetes Gesellschaft; der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.; der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Version 2.0 (April 2014); AWMF-Register Nr. 050-001. *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, 08(04), 179–221. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1618857>
- Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., & Casey, D. E. (2005). Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 150(6), 1115–1121. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>
- Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K.J., Diez, T., Granström, O., De Hert, M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013 Aug.; 3(4):200-18. doi: 10.1177/2045125312474019.
- Howard, W. J. (2006). Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Yearbook of Endocrinology*, 2006, 113–114. [https://doi.org/10.1016/S0084-3741\(08\)70316-0](https://doi.org/10.1016/S0084-3741(08)70316-0)
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 394(10202), 939–951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Hundemer, H. P., Schaub, J., Günther, S. et al. BELA ± Ein neues Psychoedukationsprogramm zum Ernährungsmanagement bei psychiatrischen

Patienten. Posterpräsentation. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Jahreskongress, 2006

- Janssen, B., Gaebel, W., Haerter, M., Komaharadi, F., Lindel, B., Weinmann, S. Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Aug; 187(2): 229–236. doi: 10.1007/s00213-006-0413-4. Epub 2006 May 19p = . PMID: 16710714.
- Julius, S., Valentini, M., & Palatini, P. (2000). Overweight and Hypertension: A 2-Way Street? *Hypertension*, 35(3), 807–813. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.3.807>
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., Gheorghe, M. D., Rybakowski, J. K., Galderisi, S., Libiger, J., Hummer, M., Dolfus, S., López-Ibor, J. J., Hranov, L. G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rössler, A., & Grobbee, D. E. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: An open randomised clinical trial. *The Lancet*, 371(9618), 1085–1097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60486-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60486-9)
- Kalarchian, M. A., Marcus, M. D., Levine, M. D., Haas, G. L., Greeno, C. G., Weissfeld, L. A., & Qin, L. (2005). Behavioral Treatment of Obesity in Patients Taking Antipsychotic Medications. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(08), 1058–1063. <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0815>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keinänen, J., Mantere, O., Kiesepä, T., Mäntylä, T., Torniainen, M., Lindgren, M., Sundvall, J., & Suvisaari, J. (2015). Early insulin resistance predicts weight gain and waist circumference increase in first-episode psychosis – A one year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 169(1–3), 458–463. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.002>
- Khazaal, Y., Fresard, E., Rabia, S., Chatton, A., Rothen, S., Pomini, V., Grasset, F., Borgeat, F., & Zullino, D. (2007). Cognitive behavioural therapy for weight gain associated with antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research*, 91(1–3), 169–177. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.025>
- Kim J, Ozzoude M, Nakajima S, Shah P, Caravaggio F, Iwata Y, De Luca V, Graff-Guerrero A, Gerretsen P. Insight and medication adherence in schizophrenia: An analysis of the CATIE trial. *Neuropharmacology*. 2020 May 15;168:107634. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.011. Epub 2019 May 9 PMID: 31077729.
- Kinon, B. J., Kaiser, C. J., Ahmed, S., Rotelli, M. D., & Kollack-Walker, S. (2005). Association Between Early and Rapid Weight Gain and Change in Weight Over One Year of Olanzapine Therapy in Patients with Schizophrenia and Related Disor-

ders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(3), 255–258. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000161501.65890.22>

- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., Duggan, L., Kissling, W., & Leucht, S. (2010). Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006654.pub2>
- Kritharides, L., Chow, V., & Lambert, T. J. (2017). Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Medical Journal of Australia*, 206(2), 91–95. <https://doi.org/10.5694/mja16.00650>
- Kwon, J. S., Choi, J.-S., Bahk, W.-M., Kim, C.-Y., Kim, C.-H., Shin, Y. C., Park, B.-J., Oh, C. G. (2006). Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A 12-week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr; 67(4):547-53. <https://doi:10.4088/jcp.v67n0405>. PMID: 16669719.
- Lau, S. L., Muir, C., Assur, Y., Beach, R., Tran, B., Bartrop, R., McLean, M., & Caetano, D. (2016). Predicting Weight Gain in Patients Treated With Clozapine: The Role of Sex, Body Mass Index, and Smoking. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(2), 120–124. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000476>
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *The Lancet*, 373(9657), 31–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophrenia Research*, 79(2), 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.008>
- Li, S., Gao, Y., Lv, H., Zhang, M., Wang, L., Jiang, R., Xu, C., Wang, X., Gao, M., He, Y., Li, J., & Li, W.-D. (2018). T4 and waist:hip ratio as biomarkers of antipsychotic-induced weight gain in Han Chinese inpatients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 88, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2017.11.010>
- Lieberman, J. A., Rosenheck, R. A., Davis, S. M., & Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 15.
- Lin, E. C.-L., Shao, W.-C., Yang, H.-J., Yen, M., Lee, S.-Y., Wu, P.-C., & Lu, R.-B. (2015). Is abnormal non-high-density lipoprotein cholesterol a gender-specific predictor for metabolic syndrome in patients with schizophrenia taking second-generation antipsychotics? *Metabolic Brain Disease*, 30(1), 107–113. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9587-3>

- Lipkovich, I., Citrome, L., Perlis, R., Deberdt, W., Houston, J. P., Ahl, J., & Hardy, T. (2006). Early Predictors of Substantial Weight Gain in Bipolar Patients Treated with Olanzapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*(3), 316–320. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000219916.88810.1c>
- Lipkovich, I., Jacobson, J. G., Hardy, T. A., & Hoffmann, V. P. (2008). Early evaluation of patient risk for substantial weight gain during olanzapine treatment for schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder. *BMC Psychiatry*, *8*(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-78>
- Littrell, K. H., Hilligoss, N. M., Kirshner, C. D., Petty, R. G., & Johnson, C. G. (2003). The Effects of an Educational Intervention on Antipsychotic-Induced Weight Gain. *Journal of Nursing Scholarship*, *35*(3), 237–241. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2003.00237.x>
- Liu, Y.-T., Chau, Y.-L., Hsu, S.-C., Chu, C.-L., & Chen, C.-Y. (2014). Factors influencing weight gain in an Asian population of psychiatric inpatients: A retrospective study in Taiwan: Weight gain in psychiatric inpatients. *Asia-Pacific Psychiatry*, *6*(2), 226–234. <https://doi.org/10.1111/j.1758-5872.2012.00223.x>
- Luckhoff, H., Phahladira, L., Scheffler, F., Asmal, L., du Plessis, S., Chiliza, B., Kilian, S., & Emsley, R. (2019). Weight gain and metabolic change as predictors of symptom improvement in first-episode schizophrenia spectrum disorder patients treated over 12 months. *Schizophrenia Research*, *206*, 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.11.031>
- Lydersen, S. Last observation carried forward. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019 May 23;139(9). Norwegian, English. doi: 10.4045/tidsskr.19.0061. PMID: 31140255.
- Magni, L. R., Ferrari, C., Rossi, G., Staffieri, E., Uberti, A., Lamonaca, D., Boggian, I., Merlin, S., Primerano, G., Mombrini, A., Poli, R., Saviotti, F. M., Caldera, M. T., Zanotti, L., & Rossi, R. (2017). Superwellness Program: A cognitive-behavioral therapy-based group intervention to reduce weight gain in patients treated with antipsychotic drugs. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *39*(3), 244–251. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-1993>
- Mair, A., Wilson, M., & Dreischulte, T. (2020). Addressing the Challenge of Polypharmacy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *60*(1), 661–681. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023508>
- Mancini, G. B. J., Hegele, R. A., & Leiter, L. A. (2018). Dyslipidemia. *Canadian Journal of Diabetes*, *42*, S178–S185. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.019>
- Mair, A., Wilson, M., & Dreischulte, T. (2020). Addressing the Challenge of Polypharmacy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *60*(1), 661–681. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023508>

- Mancini, G. B. J., Hegele, R. A., & Leiter, L. A. (2018). Dyslipidemia. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S178–S185. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.019>
- Margolese, H. C., Chouinard, G., Kolivakis, T. T., Beauclair, L., & Miller, R. (2005). Tardive Dyskinesia in the Era of Typical and Atypical Antipsychotics. Part 1: Pathophysiology and Mechanisms of Induction. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 50(9), 541–547. <https://doi.org/10.1177/070674370505000907>
- McCarron, D., & Reusser, M. (1996). Body weight and blood pressure regulation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 63(3), 423S–425S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.3.423>
- Medved, V., Kuzman, M., Jovanovic, N., Grubisin, J., & Kuzman, T. (2009). Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: A 3-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, 23(8), 915–922. <https://doi.org/10.1177/0269881108093927>
- Menza, M., Vreeland B., Minsky S., Gara M., Radler D. R., Sakowitz M. (2004). Managing Atypical Antipsychotic–Associated Weight Gain: 12-Month Data on a Multimodal Weight Control Program. *J Clin Psychiatry*. Apr; 65(4):471–477. PMID: 15119908.
- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., De Herdt, A., Yu, W., & De Hert, M. (2013). Is the Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities Increased in Early Schizophrenia? A Comparative Meta-Analysis of First Episode, Untreated and Treated Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 295–305. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs082>
- Mustafa, S., Joober, R., Lepage, M., Iyer, S., Shah, J., & Malla, A. (2018). Predictors of ‘all-cause discontinuation’ of initial oral antipsychotic medication in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 201, 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.04.027>
- Neves, J. S., Newman, C., Bostrom, J. A., Buyschaert, M., Newman, J. D., Medina, J. L., Goldberg, I. J., & Bergman, M. (2022). Management of dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular risk in prediabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 190, 109980. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109980>
- O’Donoghue, B., Schäfer, M. R., Becker, J., Papageorgiou, K., & Amminger, G. P. (2014). Metabolic changes in first-episode early-onset schizophrenia with second-generation antipsychotics: Metabolic changes in EOS with SGAs. *Early Intervention in Psychiatry*, 8(3), 276–280. <https://doi.org/10.1111/eip.12083>
- Olfson, M., Stroup, T. S., Huang, C., Wall, M. M., Crystal, S., & Gerhard, T. (2021). Suicide Risk in Medicare Patients With Schizophrenia Across the Life Span. *JAMA Psychiatry*, 78(8), 876. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0841>

- Panagiotopoulos, C., Ronsley, R., Kuzeljevic, B., & Davidson, J. (2012). Waist Circumference is a Sensitive Screening Tool for Assessment of Metabolic Syndrome Risk in Children Treated with Second-Generation Antipsychotics. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *57*(1), 34–44. <https://doi.org/10.1177/070674371205700107>
- Papanastasiou, E., 2013. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* *3*, 33–51.
- Parsons, B., Allison, D. B., Loebel, A., Williams, K., Giller, E., Romano, S., & Siu, C. (2009). Weight effects associated with antipsychotics: A comprehensive database analysis. *Schizophrenia Research*, *110*(1–3), 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.025>
- Payen, D. M., Safar, M. E., Levenson, J. A., Totomokouo, J. A., & Weiss, Y. A. (1982). Prospective study of predictive factors determining borderline hypertensive individuals who develop sustained hypertension: Prognostic value of increased diastolic orthostatic blood pressure tilt-test response and subsequent weight gain. *American Heart Journal*, *103*(3), 379–383. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90277-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90277-0)
- Perez-Cruzado, D., Cuesta-Vargas, A., Vera-Garcia, E., & Mayoral-Cleries, F. (2018). Medication and physical activity and physical fitness in severe mental illness. *Psychiatry Research*, *267*, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.055>
- Pérez-Iglesias, R., Martínez-García, O., Pardo-García, G., Amado, J. A., García-Unzueta, M. T., Tabares-Seisdedos, R., & Crespo-Facorro, B. (2014). Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: The first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(01), 41–51. <https://doi.org/10.1017/S1461145713001053>
- Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., Beck, K., Natesan, S., Efthimiou, O., Cipriani, A., & Howes, O. D. (2020). Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *7*(1), 64–77. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Reaven, G. M., Lieberman, J. A., Sethuraman, G., Kraemer, H., Davis, J. M., Blasey, C., Tsuang, M. T., & Schatzberg, A. F. (2009). In search of moderators and mediators of hyperglycemia with atypical antipsychotic treatment. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(11), 997–1002. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.01.010>
- Rojo, L. E., Gaspar, P. A., Silva, H., Risco, L., Arena, P., Cubillos-Robles, K., & Jara, B. (2015). Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology.

- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C. A., Kissling, W., Davis, J. M., & Leucht, S. (2010). Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 123(2–3), 225–233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>
- Sachs, G. S., Guille C. (1999). Weight Gain Associated With Use of Psychotropic Medications. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60 Suppl 21:16-9. PMID: 10548137.
- Saddichha, S., Ameen, S., & Akhtar, S. (2008). Predictors of Antipsychotic-Induced Weight Gain in First-Episode Psychosis: Conclusions From a Randomized, Double-Blind, Controlled Prospective Study of Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1), 27–31. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181602fe6>
- Salvador Robert M, Porrás-Segovia A, Peñuelas-Calvo I, Baca-García E. Physical comorbidity and use of healthcare services in people with schizophrenia: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2021 Dec 14;11(12):e053324. [https://doi: 10.1136/bmjopen-2021-053324](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053324)
- Sher, L., & Kahn, R. S. (2019). Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina*, 55(7), 361. <https://doi.org/10.3390/medicina55070361>
- Silverstone T, Smith G, Goodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 1988 Aug;153:214-7. doi: 10.1192/bjp.153.2.214. PMID: 2908236.
- Stauffer, V. L., Lipkovich, I., Hoffmann, V. P., Heinloth, A. N., McGregor, H. S., & Kinnon, B. J. (2009). Predictors and correlates for weight changes in patients co-treated with olanzapine and weight mitigating agents; a post-hoc analysis. *BMC Psychiatry*, 9(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-12>
- Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Ring, K. D., Hamer, R. H., LaVange, L. M., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Nussbaum, A. M., Lieberman, J. A., & the Schizophrenia Trials Network. (2011). A Randomized Trial Examining the Effectiveness of Switching From Olanzapine, Quetiapine, or Risperidone to Aripiprazole to Reduce Metabolic Risk: Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP). *American Journal of Psychiatry*, 168(9), 947–956. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111609>
- Subramaniam, M., Lam, M., Guo, M. E., He, V. Y. F., Lee, J., Verma, S., & Chong, S. A. (2014). Body Mass Index, Obesity, and Psychopathology in Patients With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(1), 40–46. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000058>

- Sugawara, N., Sagae, T., Yasui-Furukori, N., Yamazaki, M., Shimoda, K., Mori, T., Sugai, T., Matsuda, H., Suzuki, Y., Ozeki, Y., Okamoto, K., & Someya, T. (2018). Effects of nutritional education on weight change and metabolic abnormalities among patients with schizophrenia in Japan: A randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, *97*, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.12.002>
- Tarricone, I., Serretti, A., Gozzi, B. F., Mandelli, L., Grieco, D., Mellini, L., Biagini, S., Berti, B., & Berardi, D. (2008). Metabolic side effects of second generation antipsychotic agents in antipsychotic-naïve patients: One-month prospective evaluation. *Psychiatry Research*, *157*(1–3), 269–271. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.07.008>
- Taylor, J. H., Jakubovski, E., Gabriel, D., & Bloch, M. H. (2018). Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *28*(7), 474–484. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0147>
- Thakore, J., Mann, J., Vlahos, I., Martin, A., & Reznick, R. (2002). Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *International Journal of Obesity*, *26*(1), 137–141. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801840>
- Townsend, L. K., Peppler, W. T., Bush, N. D., & Wright, D. C. (2018). Obesity exacerbates the acute metabolic side effects of olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*, *88*, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.12.004>
- Tremmel, M., Gerdtham, U.-G., Nilsson, P., & Saha, S. (2017). Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *14*(4), 435. <https://doi.org/10.3390/ijerph14040435>
- Tucker, L. A., & Tucker, J. M. (2012). Insulin Resistance as a Predictor of Gains in Body Fat, Weight, and Abdominal Fat in Nondiabetic Women: A Prospective Study. *Obesity*, *20*(7), 1503–1510. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.44>
- Vandenberghe, F., Saigi-Morgui, N., Delacrétaz, A., Quteineh, L., Crettol, S., Ansermot, N., Gholam-Rezaee, M., von Gunten, A., Conus, P., & Eap, C. B. (2016). Prediction of early weight gain during psychotropic treatment using a combinatorial model with clinical and genetic markers. *Pharmacogenetics and Genomics*, *26*(12), 547–557. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000249>
- Vaněčková, I., Maletínská, L., Behuliak, M., Nagelová, V., Zicha, J., & Kuneš, J. (2014). Obesity-related hypertension: Possible pathophysiological mechanisms. *Journal of Endocrinology*, *223*(3), R63–R78. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0368>
- Ventriglio, A., Gentile, A., Stella, E., & Bellomo, A. (2015). Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: Clinical characteristics and medical management. *Frontiers in Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00297>

- Weber, M., & Wyne, K. (2006). A cognitive/behavioral group intervention for weight loss in patients treated with atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 83(1), 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.01.008>
- Wedick, N. M., Snijder, M. B., Dekker, J. M., Heine, R. J., Stehouwer, C. D. A., Nijpels, G., & Van Dam, R. M. (2009). Prospective Investigation of Metabolic Characteristics in Relation to Weight Gain in Older Adults: The Hoorn Study. *Obesity*, 17(8), 1609–1614. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.666>
- Weiden, P. J., Mackell, J. A., & McDonnell, D. D. (2004). Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophrenia Research*, 66(1), 51–57. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00498-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00498-X)
- Withrow, D., & Alter, D. A. (2011). The economic burden of obesity worldwide: A systematic review of the direct costs of obesity: The direct healthcare costs of obesity. *Obesity Reviews*, 12(2), 131–141. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00712.x>
- Xie, Y. J., Ho, S. C., Su, X., & Liu, Z. (2016). Changes in Body Weight From Young Adulthood to Middle Age and Its Association With Blood Pressure and Hypertension: A Cross-Sectional Study in Hong Kong Chinese Women. *Journal of the American Heart Association*, 5(1), e002361. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002361>
- Yang, Y., Xie, P., Long, Y., Huang, J., Xiao, J., Zhao, J., Yue, W., & Wu, R. (2022). Previous exposure to antipsychotic drug treatment is an effective predictor of metabolic disturbances experienced with current antipsychotic drug treatments. *BMC Psychiatry*, 22(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03853-y>
- Zipursky, R. B., Gu, H., Green, A. I., Perkins, D. O., Tohen, M. F., McEvoy, J. P., Strakowski, S. M., Sharma, T., Kahn, R. S., Gur, R. E., Tollefson, G. D., & Lieberman, J. A. (2005). Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *British Journal of Psychiatry*, 187(6), 537–543. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.537>

Danksagung

Ich habe selbstständig die vorliegende Arbeit erstellt, die Literatur Recherche durchgeführt, mögliche Prädiktoren identifiziert, die zusammenfassende Darstellung der Methode, selbstständig die statistischen Analysen zu den untersuchten sekundären Studienzielen durchgeführt, die thematische Aufarbeitung in der Einleitung und die Diskussion der Ergebnisse eigenständig vorgenommen.

Leiter der klinischen Prüfung war Herr Prof. Cordes. Die Studie wurde durch die Firma Lilly® GmbH Deutschland, Bad Homburg, finanziell gefördert.

Das Studienprotokoll (Cordes et al. 2009) wurde von dem Studienleiter erstellt und der statistische Abschlussbericht (Cordes et al. 2013) zu den primären Studienzielen der Wirksamkeit erfolgte in Zusammenarbeit des Studienleiters mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die Ausführungen zu den primären Studienzielen werden in den Kapiteln Methodik und Ergebnisse auf der Grundlage des Studienprotokolls und des Abschlussberichtes durch eine zusammenfassende Darstellung von mir aufgezeigt. Eine Publikation liegt zu dieser Studie bisher nicht vor.

Die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Cordes hat mich beratend unterstützt. Ein besonderer Dank gilt dem gesamten Studienteam, insbesondere Frau Laflör und Frau Kleinedler, dem KKS Düsseldorf, Herrn Prof. Cordes und Herrn Prof. Supprian.

Ein besonderer Dank gilt an meiner Familie: meine Eltern haben mir die akademische Ausbildung ermöglicht. Sie haben mir die Steine gelegt für meinen Werdegang, mich in allen Abschnitten meines Lebens unterstützt, beraten und begleitet. Für den humorvollen, aber auch anspornenden Austausch danke ich meinem Bruder, Suk-Rae, der trotz der Entfernung immer ein Gehör für mich übrig hatte. Ich danke auch meinem Ehemann Hyeon-Kyun, der in allen Phasen der Erstellung dieser Arbeit an meiner Seite war, für seine praktische und moralische, aber auch liebevolle Unterstützung sowie für seinen unerschöpflichen Geduld.

Zuletzt, aber nicht am wenigsten: „Ich vermag alles durch den, der mich stark macht, Christus“, Phil. 4:13. Soli deo gloria.