

Aus dem Zentrum für psychische Gesundheit des Klinikums Ingolstadt
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Pollmächer

**Metabolische Effekte langfristiger Psychopharmakotherapie
bei Patienten mit chronischen psychiatrischen Erkrankungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Barbara Vrana-Reisinger

aus München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

| | |
|-----------------------------|---|
| Berichterstatter: | PD Dr. med. Andreas Schuld |
| Mitberichterstatter: | PD Dr. Uli C. Brödl Prof. Dr. Rainer Rupprecht Prof. Dr. Walter Zieglgänsberger |
| Dekan: | Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 18.11.2010 |

1 Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | Inhaltsverzeichnis | 8 |
| 2 | Einführung | 11 |
| 2.1 | Psychopharmakotherapie im Allgemeinen..... | 11 |
| 2.2 | Metabolische Veränderungen als bedeutende Nebenwirkungen unter Psychopharmakotherapie | 12 |
| 2.2.1 | Adipositas als psychopharmakoninduzierte Nebenwirkung | 12 |
| 2.2.1.1 | Gewichtsveränderungen unter Antidepressivatherapie..... | 13 |
| 2.2.1.1.1 | Trizyklische Antidepressiva | 13 |
| 2.2.1.1.2 | Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) | 13 |
| 2.2.1.1.3 | Andere Antidepressiva | 14 |
| 2.2.1.2 | Gewichtszunahme bei Antipsychotikatherapie | 14 |
| 2.2.1.2.1 | Konventionelle Antipsychotika | 15 |
| 2.2.1.2.2 | Clozapin..... | 15 |
| 2.2.1.2.3 | Olanzapin | 15 |
| 2.2.1.2.4 | Risperidon | 16 |
| 2.2.1.2.5 | Quetiapin | 16 |
| 2.2.1.2.6 | Ziprasidon | 16 |
| 2.2.2 | Entwicklung eines Diabetes mellitus unter Psychopharmakotherapie | 16 |
| 2.2.3 | Hyperlipidämien unter Psychopharmakotherapie..... | 17 |
| 2.3 | Einfluss der Grunderkrankung auf metabolische Veränderungen | 18 |
| 2.4 | Das Problem unklarer Langzeitverläufe und naturalistischer Bedingungen in der bisherigen Studienliteratur | 19 |
| 3 | Probanden und Methoden | 21 |
| 3.1 | Studiendesign | 21 |
| 3.2 | Psychiatrischer Langzeitwohnbereich Sebastianstraße..... | 21 |
| 3.3 | Patientenkollektiv | 22 |
| 3.4 | Datenerfassung..... | 23 |
| 3.5 | Erhobene Parameter und deren Normwerte und Definitionen | 25 |
| 3.5.1 | Gewichts- und BMI-Werte | 25 |
| 3.5.2 | Nüchternglukosespiegel, HbA _{1c} und Diabetes mellitus | 26 |
| 3.5.3 | Fettstoffwechselfparameter..... | 27 |
| 3.5.4 | Hyperurikämie und Harnsäurewerte | 28 |
| 3.5.5 | Metabolisches Syndrom | 28 |
| 3.6 | Statistische Methoden..... | 30 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4 | Ergebnisse..... | 31 |
| 4.1 | Gewicht und Body-Mass-Index | 31 |
| 4.1.1 | Querschnittserhebung | 31 |
| 4.1.2 | Längsschnitterhebung..... | 32 |
| 4.2 | Glukoseparameter..... | 37 |
| 4.3 | Lipidstoffwechsel | 38 |
| 4.4 | Harnsäurewerte..... | 38 |
| 4.5 | Metabolisches Syndrom | 39 |
| | | |
| 5 | Diskussion..... | 41 |
| 5.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 41 |
| 5.2 | Metabolische Veränderungen unter psychopharmakologischer Therapie | 42 |
| 5.2.1 | Body-Mass-Index und Adipositas | 42 |
| 5.2.2 | Glukoseparameter..... | 44 |
| 5.2.3 | Lipidstoffwechsel | 45 |
| 5.2.4 | Harnsäurewerte..... | 46 |
| 5.2.5 | Metabolisches Syndrom | 46 |
| 5.3 | Besonderheiten des Studiensettings..... | 47 |
| 5.4 | Limitationen dieser Studie..... | 48 |
| 5.5 | Schlussfolgerung | 49 |
| | | |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 51 |
| | | |
| 7 | Danksagung | 63 |
| | | |
| 8 | Curriculum vitae | 65 |

2 Einführung

2.1 Psychopharmakotherapie im Allgemeinen

Die Behandlung mit Psychopharmaka stellt ein in der Gesellschaft kontrovers diskutiertes Thema dar.

Mit der Einführung der ersten psychotrop wirkenden Medikamente in den späten fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts gingen erhebliche Fortschritte in der Behandlung psychischer Störungen einher. Bis dahin stand man den psychischen Erkrankungen, insbesondere den Psychosen mehr oder weniger hilflos gegenüber. So sind vor allem die Öffnung der psychiatrischen Krankenhäuser sowie verkürzte stationäre und dafür verbesserte Möglichkeiten der ambulanten Behandlung von Patienten eng mit der Entwicklung von Psychopharmaka verbunden [133].

Anfang der fünfziger Jahre entdeckten die französischen Psychiater Delay und Deniker im Rahmen von Forschungsstudien die antipsychotische Wirkung von Chlorpromazin [56]. Dieses war ein Meilenstein in der Behandlung des Krankheitsbildes der Schizophrenie. Es war nunmehr möglich, Patienten von ihrer schizophrenen Symptomatik zu befreien, und man hatte die Chance, die Schizophrenie nicht mehr als unheilbare Erkrankung, sondern als symptomatisch therapierbare Krankheit zu behandeln. Nach der Entdeckung des Chlorpromazin wurden weitere Anstrengungen unternommen, um die Entwicklung weiterer Substanzen mit antipsychotischer Wirkung voranzutreiben. Janssen entdeckte 1958 das Haloperidol, die Muttersubstanz der Butyrophenone [86, 110, 124].

Die in den folgenden Jahren eingeführten Antipsychotika der verschiedenen Substanzklassen zeigten gute antipsychotische Eigenschaften, verursachten aber zudem häufig extrapyramidale Symptome. Das gleichzeitige Auftreten der antipsychotischen und extrapyramidal-motorischen Nebenwirkung führte zunächst zu der Annahme, dass die Wirkstärke dieser Pharmaka an der Ausprägung der extrapyramidal-motorischen Symptomatik zu bemessen sei [124].

Erst durch die Einführung des Clozapins im Jahre 1967 und durch die Beobachtung einer guten antipsychotischen Wirksamkeit der Substanz ohne gleichzeitige Auslösung der klassischen extrapyramidal-motorischen Symptomatik wurde die Auffassung revidiert und die Substanz als „atypisches Neuroleptikum“ kategorisiert [187].

Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass Antipsychotika einen Einfluss auf verschiedene Organsysteme haben und eine Reihe von Nebenwirkungen verursachen

können. In Abhängigkeit vom jeweiligen Rezeptorbindungsprofil einer Substanz unterscheiden sich die Nebenwirkungsprofile [124].

Als atypische Antipsychotika – oder besser Antipsychotika der zweiten Generation – werden derzeit Substanzen bezeichnet, die eine mit konventionellen Antipsychotika vergleichbare antipsychotische Wirksamkeit aufweisen, aber im therapeutischen Dosisbereich deutlich weniger oder gar keine extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen verursachen [114, 124].

Sowohl konventionelle als auch atypische Antipsychotika werden mit einem unterschiedlichen Spektrum von Nebenwirkungen, einschließlich der Gewichtszunahme, Modifikationen im Glukose-Metabolismus und Dyslipidämien, in Verbindung gebracht [5, 51, 148, 208]. Diese metabolischen Effekte können ebenso ernst zu nehmende Komplikationen darstellen wie die extrapyramidal-motorischen Störungen [123, 124, 133].

2.2 Metabolische Veränderungen als bedeutende Nebenwirkungen unter Psychopharmakotherapie

Nicht nur in der Allgemeinbevölkerung, sondern insbesondere auch bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen stellt das metabolische Syndrom mit seinen Leitsymptomen Übergewicht, Adipositas, gesteigerter Insulinsistenz, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämien ein drastisch wachsendes Gesundheitsproblem dar [152].

Es gibt viele Studien, die das Risiko von psychopharmakoninduzierter Gewichtszunahme, Adipositas und Diabetes mellitus untersuchten. Jedoch würde eine Zusammenfassung dieser Studien den Umfang dieser Arbeit bei Weitem übertreffen.

In einer Untersuchung von 689 Patienten der CATIE-Studie, einer Studie, welche die modernen Antipsychotika mit dem klassischen Präparat Perphenazin verglich, wurde bei 43 % der Fälle ein metabolisches Syndrom unter Antipsychotika der zweiten Generation diagnostiziert [141]. Andere kleinere Untersuchungen bestätigen fast identische Raten [50]. Im Vergleich mit der Normalbevölkerung ist damit die Prävalenz des metabolischen Syndroms etwa doppelt so hoch [3, 141].

2.2.1 Adipositas als psychopharmakoninduzierte Nebenwirkung

Gewichtsveränderungen während einer pharmakologischen Behandlung sind ein wohl bekanntes Phänomen und sie waren seit den 1950er Jahren Gegenstand von Forschungsarbeiten [143, 165]. Gewichtszunahme kommt während der Behandlung mit

Medikamenten verschiedenster chemischer Strukturen vor und ist ein wichtiges Problem, wenn Patienten mit Antidepressiva, Antipsychotika oder Stimmungsstabilisierern behandelt werden [125].

Als Ursachen werden schon lange Medikamenteneffekte auf verschiedene Neurotransmittersysteme, insbesondere blockierende Wirkungen auf Serotonin- und Histaminrezeptoren, diskutiert. Zudem ist die Beteiligung endokriner Faktoren Gegenstand von Forschungsarbeiten. Hierbei zeichnet sich eine besonders wichtige Rolle für das im Fettgewebe produzierte Hormon Leptin ab. Darüber hinaus deuten Befunde daraufhin, dass auch Immunmediatoren wie v. a. $\text{TNF-}\alpha$ an psychopharmakainduzierten Veränderungen von Appetit und Gewicht ursächlich beteiligt sind [125].

2.2.1.1 Gewichtsveränderungen unter Antidepressivatherapie

2.2.1.1.1 Trizyklische Antidepressiva

Bezüglich Häufigkeit und Ausmaß von Gewichtszunahme und Heißhungerattacken werden beträchtliche Unterschiede zwischen verschiedenen trizyklischen Substanzen berichtet [125]. Garland et al. [78] fassen hierzu fünf Studien zusammen: dabei war die initiale Gewichtszunahme unter Amitryptilin stärker ausgeprägt als bei Imipramin, Nortryptilin und Desipramin. Auch Fernstrom stellte eine Gewichtszunahme unter Trizyklika fest. Amitryptilin stellte in einer Untersuchung von Trizyklika die Substanz mit der höchsten Inzidenz für Gewichtszunahme dar. Bis zu 89 % der Patienten, im Vergleich zu 66 % unter Nortryptilin und Desipramin, nahmen zu, wobei letzteres zu geringerer Zunahme führte [69]. Kupfer et al. konnten innerhalb einer einmonatigen Behandlung mit Amitryptilin eine mittlere Gewichtszunahme von ca. 2 kg feststellen [127]; Paykel et al. beobachteten eine durchschnittliche Zunahme von 4 kg während einer dreimonatigen Behandlung [162]. Weiterhin fanden auch Berken et al. einen Gewichtsanstieg unter Trizyklikamedikation [31]. Auch Frank et al. dokumentierten in einer Langzeituntersuchung mit Imipramin versus Placebo eine deutlich Gewichtszunahme [72]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Kazes et al. [116] und Balon et al. [12].

2.2.1.1.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

In einer 12-wöchigen Studie mit Fluoxetin und Venlafaxin kam es zu keiner signifikanten Gewichtsänderung [180]. Sowohl Mackle und Kocsis [139] als auch Szkudlarek und Elsborg [192] konnten auch für Citalopram keine signifikante Gewichtsveränderung finden.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von sechs Wochen fanden de Jonghe et al. bei Fluoxetin eine Gewichtsabnahme [55]; zum gleichen Ergebnis kam auch Ferguson [68]. Ebenfalls zur Gewichtsabnahme kam es in einer Studie von Chouinard et al. bei 12 % der Patienten in der Fluoxetingruppe und bei 3 % der Paroxetin-Behandelten [48].

In einer placebokontrollierten Untersuchung kam es bei 4,8 % der Patienten im Vergleich zu 6,3 % unter Placebo zu einer signifikanten Gewichtszunahme [149]. Fava et al. fanden bei 6,8 % der Patienten, die Fluoxetin eingenommen hatten, eine signifikante Gewichtszunahme, Sertralin hatte mit 4,2 % betroffener Patienten einen der Placebowirkung gleichzusetzenden Effekt. Paroxetin führte bei über einem Viertel der Patienten zu einer signifikanten Gewichtszunahme [66]. Von einer Gewichtszunahme der mit SSRI behandelten Patienten berichten auch Sachs und Guille [173] sowie Sussmann und Ginsberg [191], [125]. Paroxetin wird von Aberg-Wistedt et al. als die unter den SSRI am stärksten gewichtsinduzierende Substanz beschrieben [1]; auch Hinze-Selch et al. beschreiben eine Zunahme unter Paroxetin [102]. Ebenso beschrieben Wade et al. eine signifikante Gewichtszunahme (> 7 %) bei 4,7 % der Patienten die ein Jahr mit Citalopram behandelt worden waren [205].

Insgesamt zeigen die Studien über gewichtsverändernde Effekte von SSRI also sehr inkohärente Ergebnisse.

2.2.1.1.3 Andere Antidepressiva

Eine Reihe von Befunden zu neueren Antidepressiva werden von Horst und Preskorn [104], Fava et al. [66] und Sussman [191] zusammengefasst. Ihnen zufolge kommt es bei Venlafaxin in den ersten sechs Wochen zu keiner Gewichtsänderung. Kraus et al. beschrieben sogar eine langsame aber signifikante Gewichtsabnahme unter Venlafaxin [125]. Mirtazapin induzierte hingegen eine signifikante Gewichtszunahme [42, 44, 54, 99]. Auch Davis und Wilde brachten Mirtazapin mit einer Gewichtszunahme in Verbindung [54]. Montgomery et al. dokumentierten in einer placebokontrollierten Studie bei 13 % der Therapieresponder eine Gewichtszunahme [154]. Zwei weitere Studien vermerkten signifikant häufiger Gewichtszunahmen und Appetitsteigerungen unter Mirtazapin als bei Placeboeinnahme [42, 185]. Die Gewichtszunahme erfolge hauptsächlich in den ersten vier Behandlungswochen und scheint für untergewichtige Patienten stärker ausgeprägt [54, 82].

2.2.1.2 Gewichtszunahme bei Antipsychotikatherapie

Bei der Behandlung mit Antipsychotika stellt die unerwünschte Gewichtszunahme ein ebenso großes Problem dar wie bei antidepressiver Medikation. Laut Sussmann gaben von 441 befragten antipsychotikabehandelten Patienten 60 % eine Gewichtszunahme an [190].

Die langfristige Gabe von „typischen“ und „atypischen“ Antipsychotika veranlasst nach Baptista et al. eine übermäßige Gewichtszunahme, die bis zu 50 % der Patienten betrifft [15]. Bei Bhavani und Levin war der Prozentsatz sogar noch höher [32].

Eine umfassende Metaanalyse von Allison et al. unter Einschluss von 81 Studien ergab nach zehnwöchiger Behandlung mit einer jeweiligen Standarddosierung die durchschnittlich größte Gewichtszunahme unter Clozapin und Olanzapin, gefolgt von Risperidon. Ziprasidon erwies sich als annähernd gewichtsneutral, unter Placebo resultierte eine Gewichtsabnahme [6, 63, 125].

Zur gleichen Rangfolge kamen auch Baptista et al. [25], Casey und Zorn [45], Claus et al. [49], Kato und Goodnick [115], Liebermann et al. [134], Tschoner et al. [201], Wetterling und Müßigbrodt [207] und Wirshing et al. [214].

2.2.1.2.1 Konventionelle Antipsychotika

Silverstone et al. [181] untersuchten retrospektiv 226 ambulante Patienten mit kontinuierlicher Depotneuroleptika-Gabe und verzeichneten vier Mal häufiger eine klinisch relevante Adipositas im Vergleich zur Normalbevölkerung. Auch Johnson und Breen beobachteten unter Depotneuroleptika-Gabe über zwei Jahre eine mäßige Gewichtszunahme [111]. Ganguli berichtet von einer Gewichtszunahme von bis zu 50 % der mit Haloperidol behandelten Patienten [77].

2.2.1.2.2 Clozapin

Die Gewichtszunahme unter Clozapin ist mit 70-prozentiger Inzidenz und einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 7,4 kg nach zwölf Therapiewochen ein besonders häufiges Phänomen [40]. Vergleichbare Ergebnisse beschreiben Brömel et al. [41], Tohen et al. [197], Juul Povlsen et al. [112], Bustillo et al. [43], Hummer et al. [107], Schmauss et al. [175], Umbricht et al. [203] und Frankenburg et al. [73].

2.2.1.2.3 Olanzapin

In einer sechswöchigen doppelt-verblindeten multizentrischen Studie an einem Patientenkollektiv mit schizophrenen Personen wurde das gewichtsinduzierende Potenzial von Olanzapin evaluiert: es kam zu Gewichtszunahmen von 1,9 kg [198]. Eine Studie von Tran et al. [200] über den gleichen Zeitraum ergab eine Gewichtszunahme von 5 kg.

Ähnliche Ergebnisse berichteten Kinon et al. [119], Tohen et al. [197], Beasley et al. [29], Guille et al. [84], Vieta et al. [204], Sanger et al. [174] und Osser et al. [161].

2.2.1.2.4 Risperidon

Hoyberg et al. konstatierten unter achtwöchiger Risperidon-Behandlung eine dosisabhängige Gewichtszunahme [105]. Vergleichbare Ergebnisse erzielten weitere Studien über den gleichen Zeitraum von Peuskens [163] und Anderson et al. [7]. Claus et al. [49] fanden nach 12-wöchiger Risperidon-Behandlung eine Gewichtszunahmen von 2 kg. Brecher et al. [38] verzeichneten nach sieben Monaten einen mittleren Gewichtsanstieg von 2,6 kg.

2.2.1.2.5 Quetiapin

Nach Small et al. steigere auch Quetiapin dosisabhängig das Gewicht [184]. Eine Dosisabhängigkeit der Gewichtszunahme unter Quetiapin vermutete auch Arivantis und Miller [10], ebenso beschrieben Borison et al. [36] und Gunasekara et al. [85] das Phänomen. Brecher et al. teilten 427 an einer Schizophrenie erkrankte Patienten in Gruppen hinsichtlich der Höhe ihres BMI ein. Sie stellten nach sechsmonatiger Behandlung mit Quetiapin fest, dass untergewichtige Patienten von der Medikation durch leichte Gewichtszunahme profitierten, während Übergewichtige tendenziell abnahmen [38].

2.2.1.2.6 Ziprasidon

Drei placebokontrollierte Studien ermittelten mittlere Gewichtszunahmen von 0,5 bis 1 kg nach vier bis sechs Wochen Ziprasidon-Einnahme [47, 117].

Andere Autoren vermuteten, dass Ziprasidon keinen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung habe [79, 193]. Arato et al. [9] und Daniel et al. beschrieben sogar eine Abnahme des Gewichts unter Ziprasidon-Behandlung [52, 53].

2.2.2 Entwicklung eines Diabetes mellitus unter Psychopharmakotherapie

Psychopharmaka können auch den Glukosestoffwechsel beeinträchtigen. Diese Störung kann sich als Hyperglykämie, Diabetes mellitus oder als ketoazidotisches Koma äußern [75]. 1955 wurde erstmals ein Bericht über eine Hyperglykämie im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme eines Antipsychotikums publiziert [46]. Wetterling et al. untersuchten die Blutzuckerwerte chronisch schizophrener Patienten unter antipsychotischer Behandlung.

24,3 % hatten erhöhte Nüchternblutzuckerwerte auch ohne vorherige Gewichtszunahme. Die verschiedenen antipsychotischen Substanzen wiesen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit erhöhter Blutzuckerwerte auf [208]. Eine Behandlung mit Olanzapin [123, 159, 208] und Clozapin [146, 147, 190] sei mit dem Risiko der Entstehung eines Diabetes mellitus assoziiert, auch für Quetiapin, Risperidon und Sertindol wurden ähnliche Ergebnisse publiziert [75]. Verschiedene andere Studien fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Medikation von Olanzapin, Clozapin und Quetiapin und der Diagnose eines Diabetes mellitus, während dieser bei den konventionellen Antipsychotika und bei Risperidon weniger häufig gefunden wurde [61, 94, 144, 145, 160]. Spekulativ ist derzeit, inwiefern Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit oder auch erhöhte Blutfettwerte sekundär als Konsequenz der Gewichtszunahme zu sehen sind oder doch direkt durch Antipsychotika verursacht werden. Einige kontrollierte Studien unterstützen die Hypothese, dass Clozapin und Olanzapin einen direkten Einfluss auf die Glukoseregulation haben, der unabhängig von der Gewichtszunahme zu sehen ist [63, 158].

2.2.3 Hyperlipidämien unter Psychopharmakotherapie

Die metabolischen Effekte der atypischen Antipsychotika unterschieden sich nicht nur hinsichtlich des Glukosestoffwechsels. Ein ähnliches Bild bietet sich bei der Betrachtung des Lipidmetabolismus. Einige, aber nicht alle Antipsychotika der zweiten Generation führen zu einem Anstieg der Triglyzeride [63]. Hierzu liegen retrospektive [123, 128, 151] und prospektive [39, 136, 142, 182, 183] Studien vor. Bei Koro et al. [123] ging die Gabe von Olanzapin im Vergleich zu konventionellen Antipsychotika mit einem erhöhten Risiko einer Hyperlipidämie einher, wohingegen das Risiko für Risperidon nicht erhöht war. Bei Moisan et al. [151] war die Verabreichung von Olanzapin im Vergleich zu Risperidon mit einem erhöhten Risiko für die medikamentöse Neubehandlung einer Dyslipidämie assoziiert. In den prospektiven Studien fand man geringe Anstiege von Cholesterin und etwas deutlichere Anstiege der Triglyzeride, vornehmlich unter Therapie mit Olanzapin oder Clozapin. Demgegenüber wurden bei konventionellen Antipsychotika, Risperidon oder Ziprasidon meist keine relevanten Änderungen beschrieben. Quetiapin nehme hier eine Mittelstellung ein [158]. Aripiprazol führte im Vergleich mit Haloperidol und Olanzapin zu signifikant niedrigeren Cholesterinwerten [81]. Andere Studien postulieren, dass auch Ziprasidon sowohl den Triglyzeridspiegel als auch das LDL-Cholesterin senke [63].

2.3 Einfluss der Grunderkrankung auf metabolische Veränderungen

Bezüglich der Prävalenz metabolischer Veränderungen bei psychiatrisch erkrankten Patienten liegen nur limitierte Daten vor, insbesondere wurden nur vereinzelt kleine Kollektive unbehandelter Patienten untersucht.

Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass metabolische Veränderungen bei psychisch kranken Patienten nicht nur durch deren psychopharmakologische Medikation bedingt sein können, sondern dass auch die psychiatrische Grunderkrankung eine ursächliche Rolle spielen kann. Diese Hypothese wird unter anderem auch durch die Beobachtung gestützt, dass die Wahrscheinlichkeit, an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken, bei Verwandten ersten Grades von schizophrenen Patienten zwischen 18 % und 30 % liegt [156], und somit viel höher sei als der Prozentsatz in der Durchschnittsbevölkerung (1,2 % - 6,3 %) [2, 172].

Henry Maudsley kommentierte beispielsweise schon 1895, also lange vor der Ära der Psychopharmakologie, in „Pathology of Mind“, dass „Zuckerkrankheit eine Krankheit ist, die sich häufig in Familien zeigt, in denen Wahnsinn“ vorherrsche [140]. Kooy veröffentlichte 1919 die erste Studie über den Zusammenhang zwischen Schizophrenie und Diabetes mellitus. Er verglich eine kleine Stichprobe von zehn schizophrenen Patienten mit 20 gesunden Personen und beobachtete erhöhte Blutzuckerspiegel in der Schizophrenie-Gruppe [121].

Es liegen weitere Studien vor, die erkrankte schizophrene Patienten ohne antipsychotische Behandlung untersuchten und feststellten, dass Schizophrenie selbst mit Diabetes mellitus unabhängig von antipsychotischer Medikation in Zusammenhang stehe [37, 61, 74, 130, 138, 172, 195].

Die Gründe für die überzufällig häufige Assoziation von Komponenten des metabolischen Syndroms mit Schizophrenie sind nicht geklärt. Diskutiert werden unter anderem genetische Dispositionen [25, 63] und andere biologische Faktoren wie eine chronische Stressreaktion mit konsekutiver Aktivierung der HPA-Achse (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis) oder diverse Faktoren der Lebensführung wie beispielsweise fettreiche Ernährung oder mangelnde körperliche Aktivität [4].

Auch von Gewichtsschwankungen in depressiven Phasen berichtete bereits der griechische Arzt Aretaeus in der Antike [85]. Menschen mit depressiver Symptomatik oder depressiven Störungen erkranken zudem überzufällig häufig neu an Typ-II-Diabetes. Die Depression ist dabei, wie mehrere prospektive Studien zeigten, ein unabhängiger Risikofaktor für die Neuerkrankung an Diabetes [122]. Dabei liegt das relative Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung im Mittel der Studien etwa bei 1,5 bis 2. Auch hierfür wurden verschiedene Ursachen in Betracht gezogen; eine entscheidende Rolle scheinen ebenfalls zentralnervöse Störungen in der Regulation der Stresssysteme einzunehmen [122].

2.4 Das Problem unklarer Langzeitverläufe und naturalistischer Bedingungen in der bisherigen Studienliteratur

Die derzeitigen empirischen Erkenntnisse beschränken sich überwiegend auf die Veränderungen des Gewichts unter Psychopharmaka innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate. Vor allem die Zulassungsstudien über die unterschiedlichen Substanzen sind meist nur über einen kurzen Zeitraum angelegt. Das Wissen über langfristige Effekte ist also sehr begrenzt. Dies ist angesichts der Therapiedauer von meist vielen Monaten oder Jahren problematisch [34].

Unter anderem in den großen US-amerikanischen Studien gibt es in den letzten Jahren die Möglichkeit der „continuing study“. Das bedeutet, dass Probanden, die von ihrer Pharmakotherapie in der eigentlichen „short-term“-Studie profitiert haben, oder auch solche Studienteilnehmer, die sich aus finanziellen Gründen sonst keine Medikation leisten könnten oder nicht versichert wären, die Möglichkeit bekommen, längerfristig an der jeweiligen Studie teilzunehmen. Diese Daten, die den Großteil der langfristigen Untersuchungen ausmachen, werden jedoch meist unter naturalistischen Bedingungen erhoben und sind im Regelfall nicht mehr randomisiert oder doppelt-verblindet. Zudem gibt es bei Daten aus solchen sogenannten real-life-studies definitionsgemäß zumeist keine Kontrolle mehr über die Dosierung oder die Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme oder über andere Störfaktoren [59, 64, 70].

Daneben stellen bei derartigen Studien in der Regel psychiatrische oder auch somatische Komorbiditäten Ausschlusskriterien dar, die Studienteilnehmer müssen meist monotherapiert werden, dürfen nicht suizidal sein und sollen nicht unter gesetzlicher Betreuung stehen [34]. Folglich sind die Daten aus solchen Untersuchungen für die Therapie von schwer chronisch erkrankten psychiatrischen Patienten nur eingeschränkt verwertbar.

Eine große belgische Studie von Peuskens et al. [164] untersuchte 332 Patienten mit einer Schizophrenie, welche mit Olanzapin, Quetiapin oder Haloperidol behandelt worden waren, unter naturalistischen Bedingungen nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten hinsichtlich ihrer Psychopathologie sowie eventueller Nebenwirkungen. Nur Daten von 68 % der Teilnehmer waren in der 2-Jahres-Katamnese dieser Studie noch verfügbar.

Kahn et al. [113] werteten die Daten von 498 ersterkrankten Patienten aus. Auch hier waren bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr je nach Gruppe nur noch zwischen 32 % und 72 % der anfänglichen Studienteilnehmer verfügbar.

Schlussfolgernd lässt sich also feststellen, dass schwer kranke psychiatrische Patienten, die durch einen chronischen Krankheitsverlauf oder ein niedriges soziales Funktionsniveau gekennzeichnete sind, die nicht mit nur einem Psychopharmakon behandelt werden können, die aufgrund ihrer Krankheit in stationären Langzeiteinrichtungen leben oder die wegen der

Schwere ihrer Erkrankung in den bisher vorhandenen Langzeituntersuchungen nicht bis zur finalen Datenerhebung eingeschlossen waren, in den bis dato verfügbaren längerfristig angelegten Studien nicht ausreichend repräsentiert sind.

Für die vorliegende Studie wurden unter standardisierten Bedingungen erhobene Daten von chronisch psychisch-kranken Patienten in einer Langzeiteinrichtung erhoben; diese wurden hinsichtlich metabolischer Veränderungen unter langfristiger pharmakologischer Therapie ausgewertet. So sollen Daten aus einer wichtigen Patientenpopulation gewonnen werden, die bisher aus den genannten Gründen in den vorliegenden Studien fehlt.

3 Probanden und Methoden

3.1 Studiendesign

Wie im einführenden Teil bereits ausführlich dargestellt wurde, kommt es unter der Behandlung mit den unterschiedlichen Psychopharmaka gehäuft zu Appetitsteigerung, Gewichtszunahme und weiteren metabolischen Veränderungen. Die überwiegende Zahl der Studien, die bisher in diesem Bereich unternommen wurden, untersuchten Patienten, die über wenige Wochen psychopharmakologisch behandelt wurden. Im Rahmen der hier vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, die teilweise bereits mehrere Jahre (bis zu 16 Jahren) unter einer weitgehend stabilen psychopharmakologischen Behandlung in einer psychiatrischen Langzeiteinrichtung lebten.

In einer Querschnittserhebung wurden folgende Parameter erhoben: Größe, Gewicht, Hüftumfang, Body-Mass-Index, Blutdruck, Ruhepuls, Nüchtern glukose, HbA_{1c}, Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Harnsäure, GOT, GPT, γ GT, TSH, T3 und T4. Die zugrunde gelegten Normwerte und Definitionen werden im Folgenden erörtert.

Im zweiten Teilschritt der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Längsschnittstudie erstellt, die die Beziehung zwischen metabolischen Veränderungen und der Dauertherapie mit bestimmten Medikamentengruppen untersucht.

3.2 Psychiatrischer Langzeitwohnbereich Sebastianstraße

Im Altstadtzentrum Sebastianstraße in Ingolstadt gibt es ca. 80 Heimplätze für Menschen mit schweren chronischen psychischen Erkrankungen. Die meisten dieser Patienten werden von der Institutsambulanz des Zentrums für psychische Gesundheit fachärztlich betreut. Durch eine differenzierte Gliederung soll den Bedürfnissen der einzelnen Kranken entsprochen werden. Räumlich ist dieser Bereich im Stadtzentrum von Ingolstadt im ehemaligen Städtischen Krankenhaus untergebracht. Durch ein gestuftes System von verschiedenen Wohnformen (geschlossene Station, offene Station, Wohnstation) sollen die Kranken sich allmählich reorganisieren mit dem Ziel, selbstständiger in einer externen Einrichtung (Kleinstwohnheim, Wohngemeinschaft, betreutes Einzelwohnen) integriert werden zu können. Eine vierte Station dient der Betreuung betagter, chronisch körperlich und psychisch Kranker.

3.3 Patientenkollektiv

Untersucht wurden alle 75 Bewohner, die zum Stichtag, dem 01.12.2004, im Altstadtzentrum Sebastianstraße wohnhaft waren. Die Bewohner waren im Alter von 25 bis 90 Jahren, 31 waren weiblich und 44 männlich. Von diesen Patienten, welche zumeist mit mehreren unterschiedlichen Psychopharmaka (siehe Tabelle 1) behandelt wurden, litten 44 unter einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Psychosen, bei 22 wurden unipolare oder bipolare affektive Störungen diagnostiziert und neun Patienten wiesen eine organisch-bedingte Psychose auf.

| Psychopharmaka | Verordnungen |
|----------------------------|--|
| | Gesamt 43 |
| Antidepressiva | Trizyklische Antidepressiva (TZA) 7 |
| | Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) 27 |
| | Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) 3 |
| | Andere Antidepressiva 6 |
| | Gesamt 99 |
| Antipsychotika | Phenothiazine 4 |
| | Thioxanthene 7 |
| | Butyrophenone 15 |
| | Antipsychotika der 2. Generation 73 (davon 32 Clozapin) |
| | Gesamt 40 |
| Phasenprophylaktika | Lithium 8 |
| | Antikonvulsiva 32 |
| Benzodiazepine | Gesamt 53 |

Tabelle 1. Überblick über die im Patientenkollektiv verordneten Psychopharmaka. Die gleichzeitige Verordnung mehrerer Psychopharmaka je Patient begründet die hohe Zahl an Verordnungen.

3.4 Datenerfassung

Für die Querschnittsstudie wurden folgende, routinemäßig erhobenen Parameter bei den 75 Probanden erfasst: Größe, Gewicht, Hüftumfang, Body-Mass-Index, Blutdruck, Ruhepuls, Nüchtern glukose, HbA_{1c}, Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Harnsäure, GOT, GPT, γ GT, TSH, T3 und T4. Die zugrunde gelegten Normwerte und Definitionen werden im Folgenden ausführlich erörtert.

In der Längsschnitterhebung wurden retrospektiv die vorhandenen Krankenakten der einzelnen Probanden nach Verordnungszeiträumen bestimmter Psychopharmaka und Gewichtsveränderungen ausgewertet.

Aufgrund einer lückenhaften Datenlage konnten in diesem zweiten Schritt schließlich nur Gewichtsveränderungen unter Antipsychotika genauer analysiert werden. Ausgeschlossen werden mussten Medikamentengruppen mit weniger als fünf Einzelgewichtsverläufen ($n < 5$). Zudem mussten mindestens drei zeitlich zugeordnete Gewichtswerte vorhanden sein. Somit konnten die Medikamentengruppen Haloperidol, Flupentixol, Clozapin, Olanzapin und Risperidon genauer betrachtet (siehe Tabelle 3).

| Medikamentengruppe | Stichproben |
|--------------------|-------------|
| Clozapin | n = 13 |
| Olanzapin | n = 10 |
| Risperidon | n = 5 |
| Haloperidol | n = 11 |
| Flupentixol | n = 11 |

Tabelle 2. Medikamentengruppen und Verteilung der Stichproben.

Als T0 wurde das Ausgangsgewicht zu Beginn einer antipsychotischen Therapie festgelegt. Weiterhin wurden die dokumentierten Gewichtswerte jeweils monatlich (T1 - T6), ab einer Behandlungsdauer von einem halben Jahr nur noch nach jeweils drei Monaten protokolliert (T7 - T18). Für die Werte von T0 - T6 war eine zeitliche Abweichung von ± 10 Tagen möglich, ab T7 von ± 30 Tagen (siehe Tabelle 4).

| Messzeitpunkt | Monate nach Medikationsbeginn |
|---------------|-------------------------------|
| T0 | 0 |
| T1 | 1 |
| T2 | 2 |
| T3 | 3 |
| T4 | 4 |
| T5 | 5 |
| T6 | 6 |
| T7 | 9 |
| T8 | 12 |
| T9 | 15 |
| T10 | 18 |
| T11 | 21 |
| T12 | 24 |
| T13 | 27 |
| T14 | 30 |
| T15 | 33 |
| T16 | 36 |
| T17 | 39 |
| T18 | 42 |

Tabelle 3. Definition der Messzeitpunkte T0 bis T18.

Bei Datenlücken wurde die LOCF-Methode (= Last Observation Carried Forward) angewandt; d. h. bei fehlenden Gewichtswerten wurde bis zum nächsten verfügbaren Wert der letzte vorhandene T-Wert, also die letzte vorhandene Gewichtsmessung, eingefügt.

Unter den Substanzgruppen wurden nun zunächst alle Einzelverläufe ausgewertet, indem anhand der vorhandenen Daten die durchschnittlichen Gewichtsverläufe graphisch mit Microsoft Excel dargestellt wurden (vgl. hierzu Abbildung 2, S. 32).

Im nächsten Schritt wurden für jede einzelne Substanzgruppe die Mittelwerte der BMI-Daten zu jedem Messzeitpunkt (T1 - T18) ermittelt und miteinander verglichen. Die BMI-Veränderungen während des Beobachtungszeitraums wurden miteinander verglichen.

3.5 Erhobene Parameter und deren Normwerte und Definitionen

3.5.1 Gewichts- und BMI-Werte

Als Übergewicht wird ein zu hohes Körpergewicht in Relation zur Körpergröße bezeichnet. Übergewicht ist nicht mit Adipositas gleichzusetzen, im engeren Sinne ist damit nur die sogenannte Präadipositas gemeint, im Gegensatz zum schweren Übergewicht, der Adipositas. Die folgenden Erläuterungen entstammen Standardwerken der Inneren Medizin [95, 170] sowie der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes über Übergewicht und Adipositas [30].

Bei der Adipositas bzw. Fettleibigkeit, handelt es sich um ein starkes Übergewicht, das durch eine über das normale Maß hinausgehende Vermehrung des Körperfettes mit krankhaften Auswirkungen gekennzeichnet ist.

Der Body-Mass-Index (BMI) – auch Quetelet-Index, Körpermasseindex (KMI), Kaup-Index oder Körpermassenzahl (KMZ) – ist eine standardisierte Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen. Sie wurde von Adolphe Quételet entwickelt.

Der BMI wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Body – Mass – Index} = \frac{\text{Masse}}{\text{Größe}^2}$$

wobei Masse das Körpergewicht in Kilogramm und Größe die Körpergröße in Metern angibt.

Eine Adipositas liegt nach WHO-Definition ab einem BMI von 30 kg / m² vor, wobei drei Schweregrade unterschieden werden, zu deren Abgrenzung ebenfalls der BMI herangezogen wird (siehe Tabelle 4).

| | BMI in kg / m ² |
|------------------------|----------------------------|
| Normalgewicht | 18,5 – 24,9 |
| Übergewicht | 25,0 – 29,9 |
| Adipositas I° | 30,0 – 34,9 |
| Adipositas II° | 35,0 – 39,9 |
| Adipositas III° | > 40 |

Tabelle 4. Einteilung der Adipositas-Schweregrade nach den Richtlinien der WHO.

In der vorliegenden Studie wurden zum Querschnittsvergleich am Stichtag alle Gewichtsdaten der 75 an diesem Tag im psychiatrischen Bereich des Altstadtzentrums in der

Sebastianstraße lebenden Bewohner erfasst und deren BMI-Werte hinsichtlich der WHO-Einteilung für Adipositas klassifiziert.

3.5.2 Nüchternglukosespiegel, HbA_{1c} und Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für verschiedene heterogene Störungen des Glukosestoffwechsels, deren Leitbefund eine chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder ein Insulinmangel, eine Insulinresistenz oder beides. Je nach Ursache gibt es unterschiedliche Diabetestypen, die jedoch verbindende Gemeinsamkeiten aufweisen. Der Goldstandard zur Diagnose des Diabetes mellitus ist der Glukosespiegel im Plasma [95, 108, 118, 170]. Die Deutsche-Diabetes-Gesellschaft gibt folgende Diagnoseleitlinien vor [118]:

| | Nüchternglukose | | OGTT 2-h-Wert | |
|--|-----------------|----------|---------------|----------|
| | mg / dl | mmol / l | mg / dl | mmol / l |
| Plasma venös | > 126 | > 7,0 | > 200 | > 11,1 |
| Vollblut (kapillär, hämolysiert) | > 110 | > 6,1 | > 200 | > 11,1 |

Tabelle 5. Diagnostische Kriterien für einen Diabetes mellitus nach der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG).

| | Nüchternglukose | | OGTT 2-h-Wert | |
|--|-----------------|---------------|---------------|----------------|
| | mg / dl | mmol / l | mg / dl | mmol / l |
| Plasma venös | > 110 / < 126 | > 5,6 / < 7,0 | > 140 / < 200 | > 7,8 / < 11,1 |
| Vollblut (kapillär, hämolysiert) | > 90 / < 110 | > 5,0 / < 6,1 | > 140 / < 200 | > 7,8 / < 11,1 |

Tabelle 6. Diagnostische Kriterien für abnorme Nüchternglukose bzw. gestörte Glukosetoleranz. Nüchtern ist dabei definiert durch eine Fastenperiode von wenigstens acht Stunden.

Der Nüchternplasmaglukosespiegel ist der entscheidende Parameter für die Diagnose eines Diabetes mellitus. Nüchtern ist definiert durch eine Periode ohne Nahrungsaufnahme von mindestens acht Stunden. Ein Diabetes mellitus liegt also vor, wenn der Plasmaglukosespiegel im Nüchternzustand über 126 mg / dl liegt.

Bei Werten, die oberhalb der Normalwerte, jedoch unterhalb der als Diabetes definierten Werte liegen, wird von einer gestörten Glukosehomöostase (= impaired fasting glucose) bzw. pathologischen Glukosetoleranz gesprochen. Eine gestörte Glukosehomöostase stellt

einen Risikofaktor für eine zukünftige Manifestation eines Diabetes mellitus dar.

In der vorliegenden Studie wurde der venöse Plasmanüchternglukosespiegel bestimmt.

Die Bestimmung des Nüchternglukosespiegels hat jedoch den Nachteil, dass sie nur eine Momentaufnahme darstellt. Eine verlässliche Methode, um den Blutzuckerspiegel im Langzeitverlauf zu kontrollieren – d. h. um einen „Durchschnittswert“ der Blutzuckerhöhe zu erhalten – ist das Messen des sogenannten HbA_{1c}-Wertes. Der HbA_{1c}-Wert stellt den prozentualen Anteil des glykolisierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin dar. Das glykolisierte Hämoglobin ist ca. 90 Tage im Blut nachweisbar – dann werden die roten Blutkörperchen in der Regel abgebaut und durch neue ersetzt. Pradhan et al. stellten fest, dass grenzwertig erhöhte HbA_{1c}-Werte bereits eine Aussage über das zukünftige Risiko für einen Typ-II-Diabetes zulassen [166].

Als Normwert für die HbA_{1c}-Bestimmung werden je nach Labor 4,0 – 6,2 % angegeben. Weil im Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums Ingolstadt 6,0 % als Richtwert angegeben werden, wurde dieser Wert auch als Grenzwert in der vorliegenden Studie verwendet.

3.5.3 Fettstoffwechselfparameter

Dyslipoproteinämien sind Stoffwechselstörungen, die durch die Konzentrations- oder Kompositionsveränderungen eines oder mehrerer Lipoproteine im Plasma gekennzeichnet sind [170].

Die Hypercholesterinämie ist als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK) gesichert. Hypertriglyzeridämien können bei gleichzeitig erniedrigtem HDL-Cholesterin oder bei abnormer Zusammensetzung der Lipoproteinpartikel zu Gefäßschädigungen führen [170].

In der Literatur wird eine Ziel-Cholesterinkonzentration unter 200 mg / dl beschrieben, da bei Werten oberhalb dieser Grenze das Risiko für atherosklerotische Erkrankungen abhängig von Alter, Geschlecht und zusätzlichen Risikofaktoren zunehme [95, 170].

Ähnlich wie beim Cholesterin findet sich auch bei den Triglyzeriden eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit. Doch vereinfacht werden auch hier 200 mg / dl als medizinisch wünschenswert Obergrenze angegeben.

Zur genauen Abschätzung des Atheroskleroserisikos reicht jedoch die Bestimmung des Gesamtcholesterins und der Triglyzeridwerte nicht aus. Hierfür sind eher die Konzentration des LDL-Cholesterins und das Verhältnis zwischen LDL- und HDL-Cholesterin entscheidend [95, 108, 118].

Nach Assmann gelten folgende Bewertungsgrenzen:

| | kein Risiko | kontrollbedürftig | behandlungsbedürftig |
|------------------------|----------------|-------------------|----------------------|
| LDL-Cholesterin | < 150 mg / dl | 150 - 190 mg / dl | > 190 mg / dl |
| HDL-Cholesterin | ♂ < 54 mg / dl | 35 - 54 mg / dl | < 35 mg / dl |
| | ♀ > 66 mg / dl | 46 - 66 mg / dl | < 46 mg / dl |

Tabelle 7. Diagnostische Kriterien für Cholesterinstoffwechselstörungen nach Assmann [33].

Für die vorliegende Studie wurden folgende Normwerte verwendet:

- Cholesterinkonzentration < 200 mg / dl
- Triglyzeride < 200 mg / dl
- LDL-Cholesterin < 150 mg / dl
- HDL-Cholesterin ♂ < 54 mg / dl
- HDL-Cholesterin ♀ > 66 mg / dl

3.5.4 Hyperurikämie und Harnsäurewerte

Als eine Hyperurikämie wird eine Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut bezeichnet. Sie kann zu einer Gicht führen. Bei einem Anstieg der Serumharnsäurekonzentration von $\geq 6,5$ mg / dl liegt definitionsgemäß eine Hyperurikämie vor. Diese Festsetzung beruht auf der physikalischen Löslichkeitsgrenze für Natriumurat, dem Natriumsalz der Harnsäure, bei 37 °C von 6,4 mg / dl. Dieser Grenzwert gilt für beide Geschlechter [58, 95, 170].

3.5.5 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom wird heute als der entscheidende Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten angesehen. Es geht mit vielfältigen Störungen des Stoffwechsels einher.

Die Definition des metabolischen Syndroms wurde in den letzten Jahren wiederholt geändert. Eine allgemein akzeptierte Definition gibt es bislang nicht. Im Folgenden werden die drei häufigsten Definitionen erläutert [87, 103, 170, 199]:

Kriterien der World Health Organization (WHO)

Nach der WHO wird die Diagnose eines metabolischen Syndroms gestellt, wenn eine Insulinresistenz entsprechend eines Diabetes mellitus Typ II, einer erhöhten Nüchtern glukose oder einer pathologischen Glukosetoleranz vorliegt. Zusätzlich müssen zwei der folgenden Kriterien vorhanden sein:

- Blutdruck systolisch > 140 mmHg und diastolisch > 90 mmHg oder verabreichte Blutdruckmedikation
- Plasmatriglyzeride > 150 mg / dl
- HDL-Cholesterin für Männer < 35 mg / dl; für Frauen < 39 mg / dl,
- BMI > 30 kg / m² oder waist-hip-ratio bei Männern > 0,9; bei Frauen > 0,85

Kriterien der International Diabetes Federation (IDF)

Voraussetzung für das Vorhandensein des metabolischen Syndroms ist hier zunächst der Risikofaktor Adipositas bzw. vielmehr das Vorliegen einer bauchbetonten Adipositas. Bei Männern Taillenumfang \geq 94 cm, bei Frauen Taillenumfang \geq 80 cm.

Das metabolische Syndrom liegt vor, wenn zusätzlich zum Risikofaktor Adipositas noch zwei der folgenden Risikofaktoren vorliegen:

- Diabetes mellitus (Nüchternblutzuckerwerte von > 110 mg/dl)
- Fettstoffwechselstörungen (Triglyzeride > 150 mg/dl und HDL-Cholesterin < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen)
- Bluthochdruck (ab > 130 systolisch und > 85 diastolisch)

Kriterien des amerikanischen National Cholesterol Education Programm (NCEP)

Nach NCEP-ATP-III wird die Diagnose metabolisches Syndrom gestellt, wenn mindestens drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt sind:

- Abdominelle Fettverteilung, bestimmt durch einen Taillenumfang von über 102 cm bei Männern oder über 88 cm bei Frauen,
- Serumtriglyzeride von über 150 mg / dl,
- HDL-Cholesterin von < 40 mg / dl bei Männern bzw. < 50 mg / dl bei Frauen,
- Blutdruck von 135 / 85 mmHg oder mehr,
- Nüchternblutzucker von > 110 mg / dl (oder Vorliegen von Diabetes Typ II).

In der vorliegenden Studie wurde die WHO-Definition zugrunde gelegt.

3.6 Statistische Methoden

Alle Daten wurden unmittelbar nach deren Erhebung anonymisiert.

Die Auswertung aller erhobenen Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2000, Firma Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mittels der PC-Software „SPSS für Windows 16.0“ der Firma SPSS GmbH Software, München, Deutschland.

Zunächst wurden zur Ermittlung der bivariaten Häufigkeitsverteilungen der Geschlechter für die Parameter BMI und Nüchtern glukose in der Querschnittserhebung χ^2 -Tests durchgeführt. Die BMI-Wert-Veränderungen aus der Längsschnitterhebung wurden in einem zweiten Schritt mittels ANOVA für Messwiederholungen mit drei Messzeitpunkten und fünf Medikamenten statistisch überprüft.

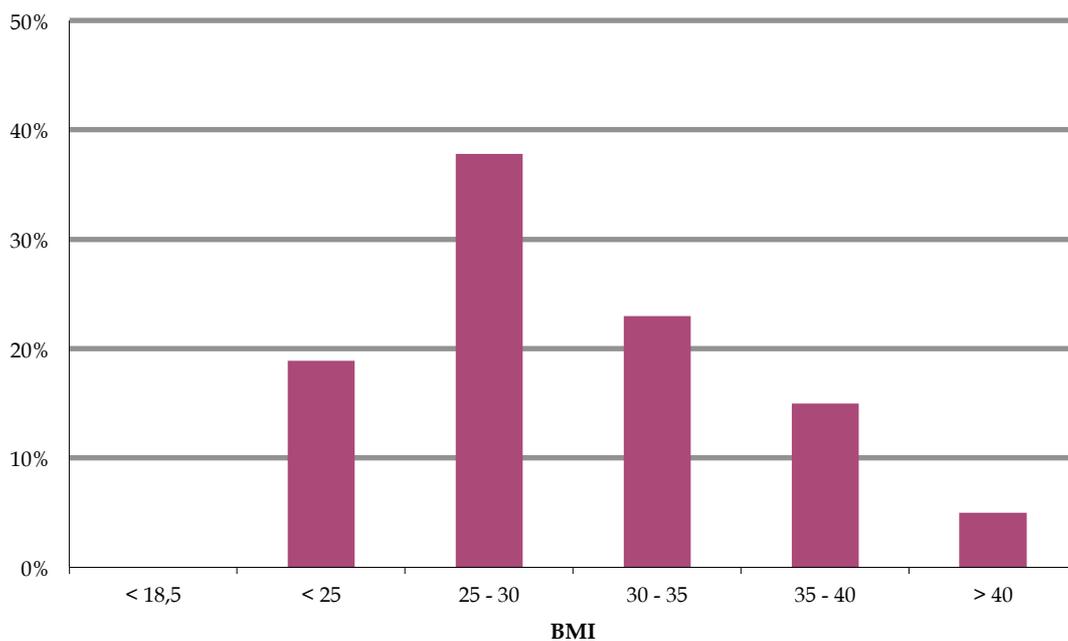
4 Ergebnisse

4.1 Gewicht und Body-Mass-Index

4.1.1 Querschnittserhebung

Nach der WHO-Unterteilung ergab sich folgendes Bild: Von den 74 untersuchten Patienten waren 60 (= 80 %) übergewichtig, 32 (= 42,7 %) davon waren sogar krankhaft adipös (BMI \geq 30). Von den 32 adipösen Patienten wiesen 17 die WHO-Kriterien für eine Adipositas Grad I auf, 11 für eine Adipositas Grad II und 4 Patienten hatten sogar eine Adipositas Grad III.

Ein Vergleich der Verteilung der einzelnen BMI-Klassen zwischen männlichen und weiblichen Patienten mittels χ^2 -Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung zwischen den beiden Geschlechtern.



| | | < 18,5 | < 25 | 25 - 30 | 30 - 35 | 35 - 40 | > 40 |
|---------------|------|--------|-------|---------|---------|---------|-------|
| Gesamt | n=74 | 0,0% | 18,9% | 37,8% | 23,0% | 15,0% | 5,0% |
| Männer | n=43 | 0,0% | 25,6% | 48,8% | 19,6% | 27,3% | 0,0% |
| Frauen | n=31 | 0,0% | 9,7% | 22,6% | 29,0% | 25,8% | 12,9% |

Abbildung 1. BMI-Verteilung im gesamten Patientenkollektiv mit zugehöriger Wertetabelle.

4.1.2 Längsschnitterhebung

In der Längsschnitterhebung wurden von jedem Patienten aus den Krankenakten die Gewichtswerte exzerpiert und graphisch dargestellt. Exemplarisch ist ein Diagramm eines mit Clozapin behandelten Probanden abgebildet (Abbildung 2).

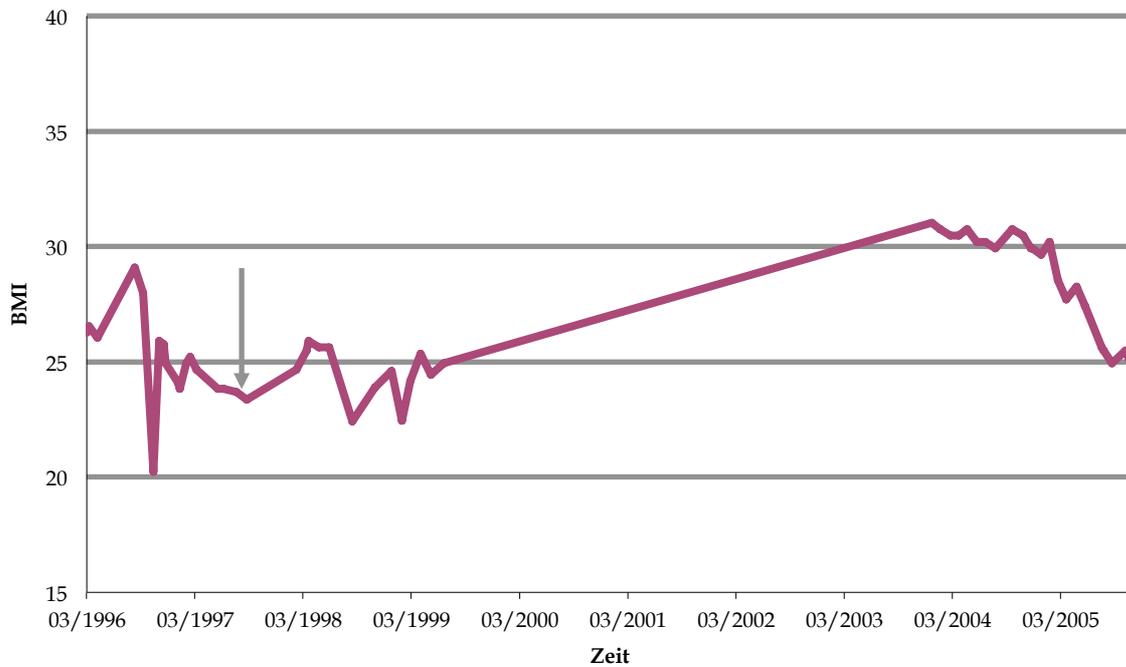


Abbildung 2. Exemplarische Darstellung einer Clozapin-Verlaufskurve. Der Pfeil markiert den Beginn der Medikation.

Diese Einzelgewichtsverläufe wurden für jede Medikamentengruppe zusammengefasst und daraus die BMI-Mittelwerte zu jedem Messzeitpunkt T1 - T18 berechnet (vgl. Tabelle 8), wobei fehlende Werte durch die LOCF-Methode interpoliert wurden.

| | Clozapin | Flupentixol | Olanzapin | Risperidon | Haloperidol |
|------------|----------|-------------|-----------|------------|-------------|
| T1 | 26,8 | 25,8 | 29,1 | 26,0 | 26,5 |
| T2 | 27,8 | 25,5 | 29,1 | 25,3 | 25,9 |
| T3 | 28,2 | 25,5 | 29,1 | 25,7 | 26,3 |
| T4 | 28,2 | 25,5 | 29,2 | 26,0 | 26,4 |
| T5 | 28,2 | 25,7 | 29,0 | 25,9 | 26,6 |
| T6 | 28,0 | 25,8 | 29,2 | 26,1 | 26,7 |
| T7 | 28,5 | 26,0 | 29,0 | 26,2 | 26,5 |
| T8 | 28,6 | 26,2 | 29,3 | 26,3 | 26,6 |
| T9 | 28,7 | 26,2 | 29,8 | 26,1 | 27,0 |
| T10 | 29,1 | 26,2 | 29,8 | 26,0 | 27,0 |
| T11 | 29,0 | 26,4 | 29,8 | 26,2 | 26,9 |
| T12 | 29,0 | 26,6 | 29,9 | 26,1 | 26,9 |
| T13 | 29,1 | 26,8 | 30,0 | 26,2 | 27,1 |
| T14 | 28,9 | 26,9 | 29,9 | 26,3 | 27,2 |
| T15 | 28,8 | 26,7 | 29,8 | 26,0 | 26,9 |
| T16 | 28,7 | 26,8 | 29,8 | 26,0 | 27,1 |
| T17 | 28,8 | 26,8 | 29,7 | 26,1 | 27,0 |
| T18 | 29,0 | 26,7 | 29,9 | 26,2 | 26,9 |

Tabelle 8. BMI-Mittelwerte zu den Messzeitpunkten T1 - T18.

Diese Daten wurden graphisch dargestellt:

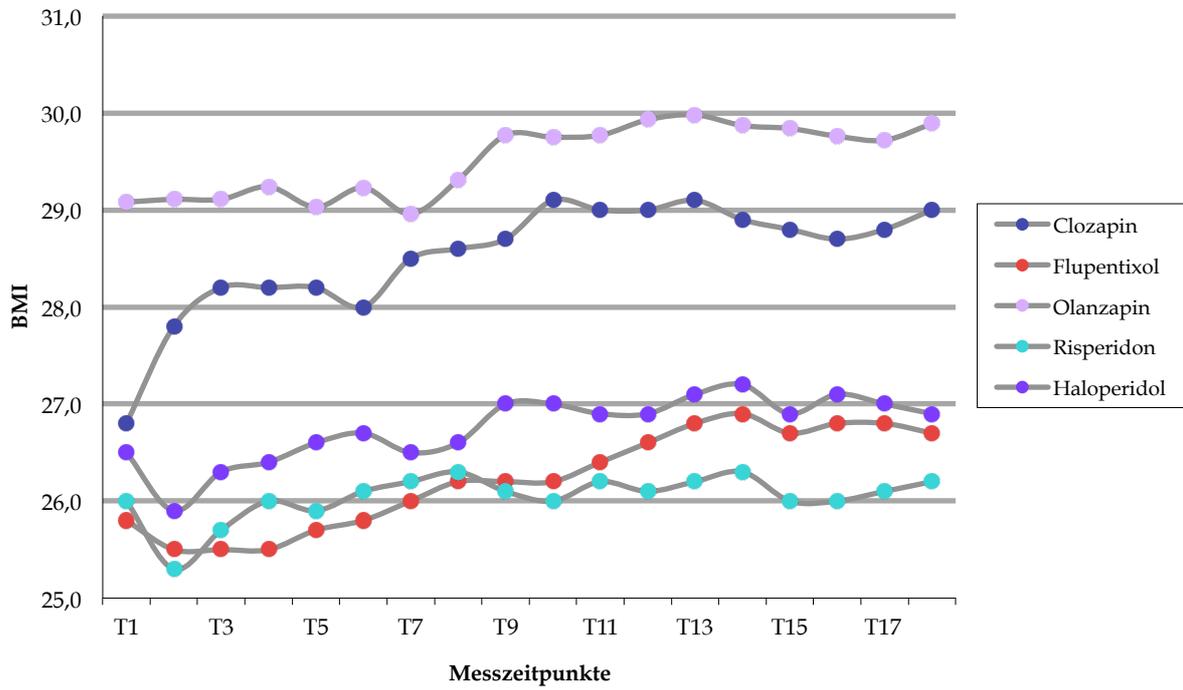


Abbildung 3. Zeitverläufe der BMI-Mittelwerte von T1 bis T18.

Stellt man nun nicht die absoluten BMI-Werte einander gegenüber, sondern vergleicht die BMI-Wert-Veränderungen, ergibt sich folgende Tabelle:

| | Clozapin | Flupentixol | Olanzapin | Risperidon | Haloperidol |
|------------|----------|-------------|-----------|------------|-------------|
| T1 | + 0,0 | + 0,0 | + 0,0 | + 0,0 | + 0,0 |
| T2 | + 1,1 | - 0,2 | + 0,0 | - 0,7 | - 0,6 |
| T3 | + 1,5 | - 0,2 | + 0,0 | - 0,3 | - 0,2 |
| T4 | + 1,5 | - 0,2 | + 0,2 | + 0,1 | - 0,1 |
| T5 | + 1,5 | - 0,1 | + 0,0 | + 0,0 | + 0,2 |
| T6 | + 1,3 | + 0,0 | + 0,2 | + 0,1 | + 0,2 |
| T7 | + 1,7 | + 0,3 | - 0,1 | + 0,2 | + 0,0 |
| T8 | + 1,9 | + 0,4 | + 0,2 | + 0,3 | + 0,1 |
| T9 | + 2,0 | + 0,5 | + 0,7 | + 0,2 | + 0,5 |
| T10 | + 2,3 | + 0,5 | + 0,7 | + 0,0 | + 0,5 |
| T11 | + 2,3 | + 0,6 | + 0,7 | + 0,3 | + 0,5 |
| T12 | + 2,2 | + 0,8 | + 0,9 | + 0,2 | + 0,5 |
| T13 | + 2,4 | + 1,0 | + 0,9 | + 0,2 | + 0,6 |
| T14 | + 2,2 | + 1,1 | + 0,8 | + 0,3 | + 0,7 |
| T15 | + 2,0 | + 0,9 | + 0,8 | + 0,1 | + 0,5 |
| T16 | + 2,0 | + 1,1 | + 0,7 | + 0,1 | + 0,7 |
| T17 | + 2,1 | + 1,1 | + 0,6 | + 0,1 | + 0,5 |
| T18 | + 2,2 | + 1,0 | + 0,8 | + 0,2 | + 0,4 |

Tabelle 9. BMI-Wert-Veränderungen zu den Messzeitpunkten T1 - T18 im Vergleich zu T0.

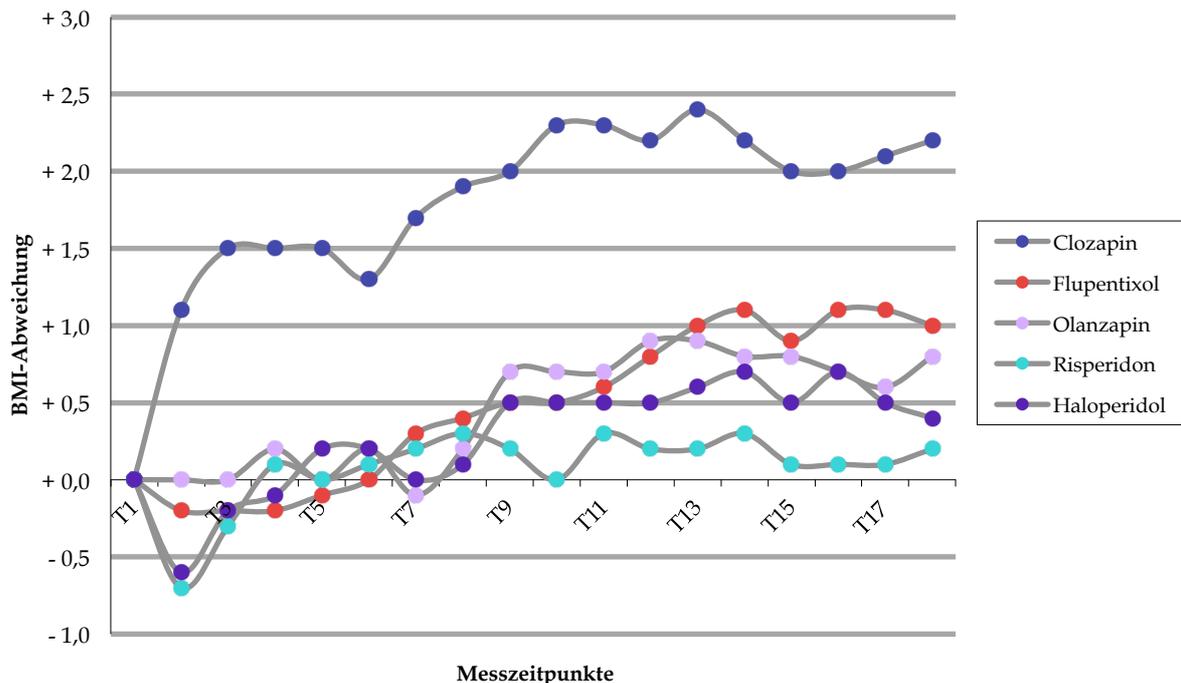


Abbildung 4. Relative Veränderungen der BMI-Mittelwerte in Abhängigkeit von der Zeit. Die Daten der Tabelle 9 liegen hier zugrunde.

Es zeigt sich also eine deutliche Gewichtszunahme bei der Clozapin-Gruppe um insgesamt 2,2 BMI-Punkte. Bemerkenswert ist ein drastischer Gewichtssprung zwischen T1 und T2, also ganz zu Beginn der Behandlung. Weiterhin fällt ein kontinuierlicher Gewichtsanstieg bis zur Messung T10, also bis 1,5 Jahre nach Behandlungsbeginn auf. Dann erscheint ein gewisses Plateau mit Schwankungen von $\pm 0,5$ BMI-Punkten erreicht zu sein.

Die Olanzapin- und Flupentixol-Gruppe zeigen einander ähnliche Gewichtsverläufe und BMI-Zunahmen von 0,8 bzw. 1,0 kg/m^2 . Bei den Risperidon- und den Haloperidol-Daten zeigt sich bei beiden annähernd kein Einfluss auf die Gewichtsentwicklung. Es fällt auf, dass bei beiden initial sogar eine leichte Gewichtsabnahme zu verzeichnen ist.

Stellt man die T6-Daten einander gegenüber, also die Messwerte nach einem halben Jahr Behandlungszeit, stellt man fest, dass sich die BMI-Werte bis auf die Clozapin-Gruppe praktisch nicht verändert haben. Erst nach über einem Jahr Behandlungsdauer (ca. ab Messpunkt T9) bildet sich in der Olanzapin- und der Flupentixol-Gruppe ein BMI-Anstieg ab, während die Haloperidol- und Risperidon-Daten weiterhin konstant bleiben.

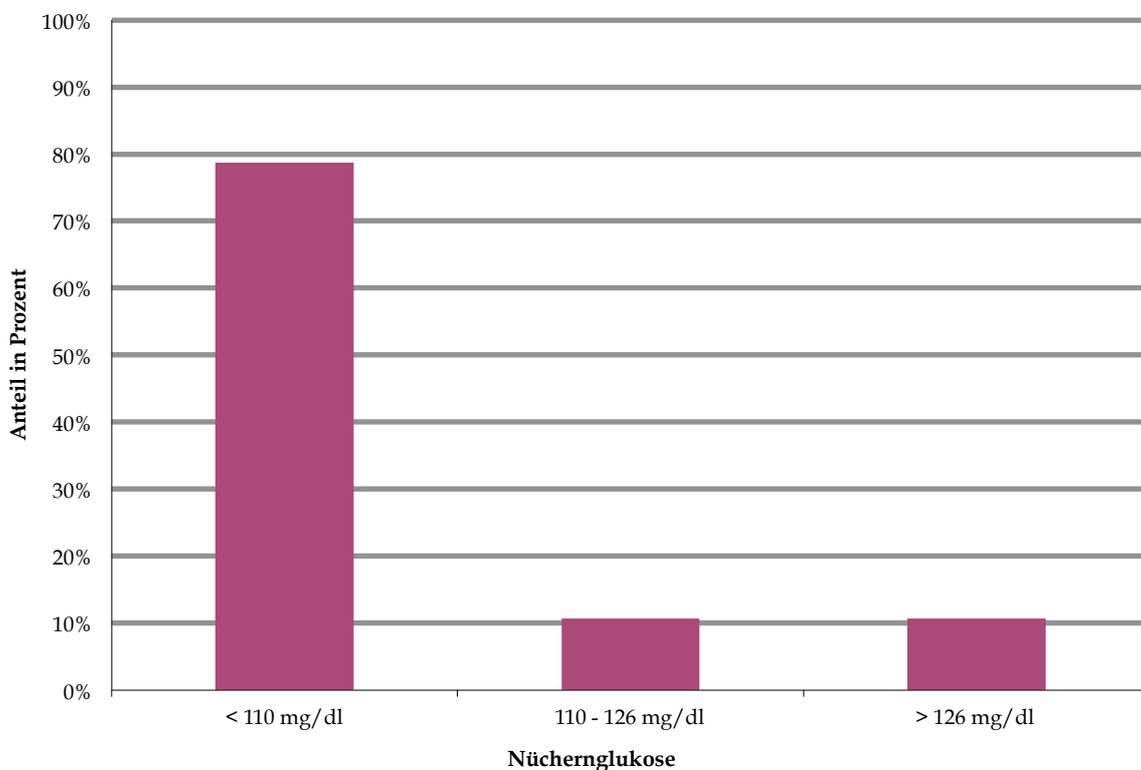
Überdies fällt auf, dass die mit Olanzapin behandelten Patienten zum Messzeitpunkt T0 mit deutlich höheren BMI-Werten gestartet sind als die übrigen Studienteilnehmer.

Eine statistische Überprüfung mittels ANOVA für Messwiederholungen mit drei Messzeitpunkten und fünf Medikamenten erbrachte einen signifikanten Innersubjekteffekt $F[2;43] = 6,957$ mit einem Signifikanzniveau $p < 0,005$. Die beobachtete

Gewichtszunahme war also im Gesamtkollektiv signifikant. Es ergab sich allerdings zwischen den einzelnen Medikamentengruppen kein signifikanter Unterschied $F[1;86] = 0,174$, n. s.

4.2 Glukoseparameter

Von 75 untersuchten Patienten hatten 59 (= 79 %) normale Nüchternglukosespiegel; bei 8 Patienten (= 11 %) lagen die Werte über 126 mg / dl, so dass nach den Diagnosekriterien der Deutschen Diabetes Gesellschaft eine Zuckerkrankheit diagnostiziert werden konnte. Bei den restlichen 11 % konnte immerhin eine pathologische Glukosetoleranz festgestellt werden.



| | | < 110 mg/dl | 110 - 126 mg/dl | > 126 mg/dl |
|---------------|------|-------------|-----------------|-------------|
| Gesamt | n=75 | 78,7% | 10,7% | 10,7% |
| Männer | n=43 | 81,4% | 14,0% | 4,7% |
| Frauen | n=32 | 75,0% | 8,3% | 18,8% |

Abbildung 5. Nüchternglukosewerte mit Wertetabelle.

Vergleicht man nun beide Geschlechter miteinander, fällt auf, dass bei den Frauen ca. 8 % mehr pathologische Nüchternglukosewerte aufweisen als bei den Männern. Bei 18,8 % der Frauen präsentiert sich ein manifester Diabetes mellitus, während dies nur bei 4,7 % der männlichen Population der Fall ist. Bei der untersuchten männlichen Klientel zeigten sich

also insgesamt deutlich seltener erhöhte Nüchtern glukosewerte als bei den Frauen. Waren die Werte pathologisch erhöht, handelte es sich in 75 % der Fälle um eine pathologische Glukosetoleranz; nur bei ca. 25 % lag ein manifester Diabetes mellitus vor. Bei den Frauen hingegen wiesen sogar 66 % derer mit erhöhten Nüchtern glukosewerten auch eine manifeste Diabeteserkrankung auf.

In der statistischen Auswertung mittels χ^2 -Test zeigte sich jedoch auch hier ein nicht signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen.

4.3 Lipidstoffwechsel

19 Patienten (= 25 %) der Stichprobe hatten ein unauffälliges Risikoprofil. 7 Patienten (= 10 %) wiesen eine singuläre Hypercholesterinämie auf, 2 (= 3 %) hatten normale Gesamtcholesterinwerte, aber so niedrige HDL-Werte, dass trotzdem Behandlungsbedürftigkeit bestand. 17 (= 23 %) zeigten 2 Risikofaktoren, 21 (= 28 %) 3 Risikofaktoren. Bei 8 Patienten (= 11 %) war keiner der Parameter im Normbereich.

4.4 Harnsäurewerte

| | | < 6,5 mg/dl | > 6,5 mg/dl |
|---------------|------|-------------|-------------|
| Gesamt | n=75 | 76,0% | 24,0% |
| Männer | n=43 | 76,7% | 23,3% |
| Frauen | n=32 | 75,0% | 25,0% |

Abbildung 6. Harnsäurewerte mit Wertetabelle.

Wie die oben dargestellte Grafik zeigt, wiesen ca. $\frac{3}{4}$ der untersuchten Probanden pathologisch erhöhte Harnsäurewerte auf. Vergleicht man die männlichen und die weiblichen Bewohner, fällt kaum ein Unterschied in der Prävalenz einer Hyperurikämie auf.

4.5 Metabolisches Syndrom

Legt man nun die WHO-Kriterien für ein metabolisches Syndrom zugrunde, findet sich anhand der einzelnen Querschnittsdaten für 7 von 32 Frauen und für 5 von 43 Männern ein metabolisches Syndrom. Es ergibt sich eine Häufigkeit für das metabolische Syndrom von 22 % bei den Frauen und 12 % bei den Männern. Es fällt also eine intergeschlechtliche Varianz auf. Die mittlere Häufigkeit für das metabolische Syndrom beträgt 16 %. Jedoch zeigt sich in der statistischen Auswertung mittels χ^2 -Test auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen.

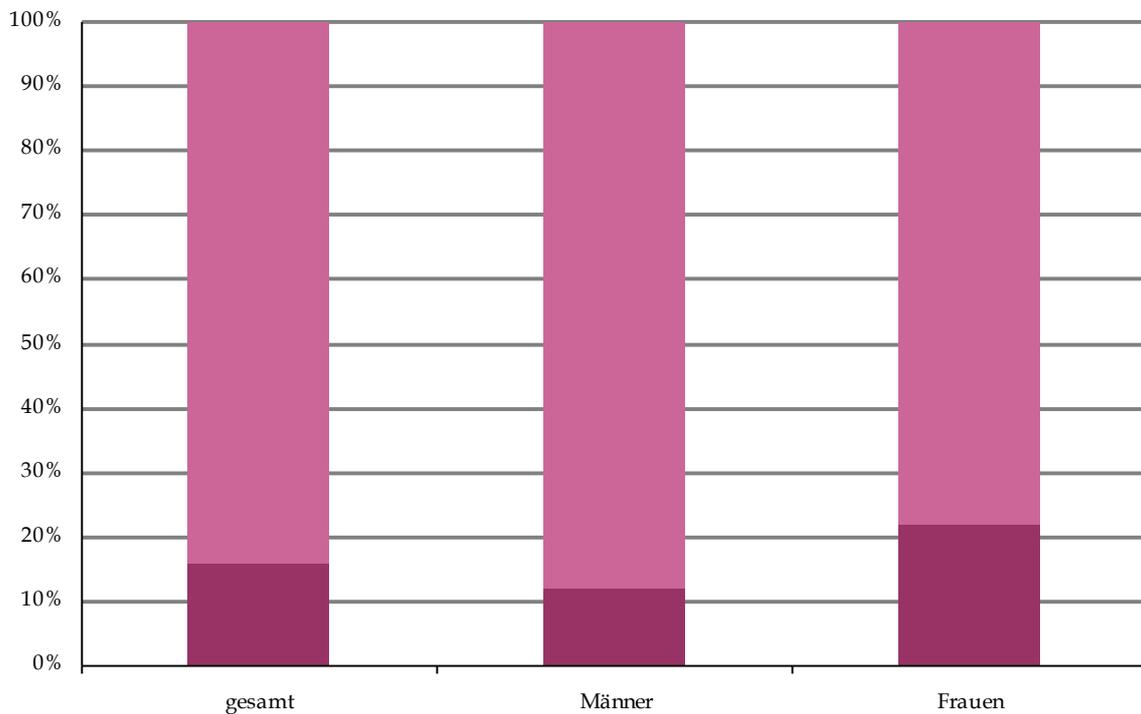


Abbildung 7. Häufigkeitsverteilung des metabolischen Syndroms in der Studienpopulation.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie umfasst mehrere Teiluntersuchungen: In einer Querschnittsstudie wurden bei 75 Patienten, die wegen unterschiedlicher psychischer Störungen unter langdauernder Psychopharmakotherapie stehen, die Parameter Größe, Gewicht, Hüftumfang, Body-Mass-Index, Blutdruck, Ruhepuls, Nüchtern glukose, HbA_{1c}, Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Harnsäure, GOT, GPT, γ GT, TSH, T3 und T4 erhoben.

Aus den gemessenen Werten ergab sich, dass in der untersuchten Population signifikant mehr Probanden adipös waren als in der Normalbevölkerung.

In der retrospektiven Längsschnitterhebung wurden Gewichtsveränderungen während der Behandlung mit einzelnen Antipsychotika näher betrachtet. Die größte Gewichtszunahme zeigte sich bei der Gruppe der Clozapin-Behandelten. Hier ergab sich eine mittlere Gewichtszunahme von 2,2 BMI-Punkten über den gesamten Beobachtungszeitraum. Bei der Patientenstichprobe, welche mit Flupentixol behandelt wurde, konnte ein mittlerer Gewichtsanstieg von 1,0 BMI-Punkten ermittelt werden, gefolgt von Olanzapin mit 0,8 BMI-Punkten, Haloperidol mit 0,4 und Risperidon mit 0,2 BMI-Punkten.

Betrachtet man nun die Glukosestoffwechselfparameter, fallen bei 21,4 % der untersuchten Population erhöhte Nüchtern glukosewerte auf. Bei 10,4 % konnte ein Diabetes mellitus diagnostiziert werden.

Auch hinsichtlich von Fettstoffwechselstörungen konnte in dieser Studie keine erhöhte Prävalenz gefunden werden.

Betrachtet man die Harnsäurekonzentrationen im Serum wiesen etwa drei viertel der untersuchten Probanden pathologisch erhöhte Harnsäurewerte auf.

Beim metabolischen Syndrom ergibt sich nach den in dieser Studie zugrunde gelegten WHO-Kriterien aus den einzelnen Querschnittsdaten eine Häufigkeit von 22 % bei den Frauen und 12 % bei den Männern. Es fällt also eine intergeschlechtliche Varianz auf.

5.2 Metabolische Veränderungen unter psychopharmakologischer Therapie

5.2.1 Body-Mass-Index und Adipositas

Aus den gemessenen Werten ergab sich, dass in der untersuchten Population deutlich mehr Probanden adipös waren als in der Normalbevölkerung. So waren 80 % der Patienten übergewichtig, 42,7 % waren sogar krankhaft adipös ($BMI \geq 30$). Von den 32 adipösen Patienten wiesen 17 die WHO-Kriterien für eine Adipositas Grad I auf, 11 für eine Adipositas Grad II und 4 Patienten hatten sogar eine Adipositas Grad III. Bei der Betrachtung der Häufigkeitsverteilung zwischen adipösen Männern und adipösen Frauen stellt sich der Unterschied als statistisch nicht signifikant heraus. Nach den Daten des deutschen Gesundheitssurveys 2003 liegt der Anteil der Erwachsenen mit einem BMI größer als $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ insgesamt bei 17,1 % für Männer und 19,0 % für Frauen [30]. Damit zeigt sich bei der untersuchten Population psychisch Kranker eine deutlich höhere Prävalenz für Adipositas. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich also mit den Feststellungen von Sussmann [190], Bhavani und Levin [32] und Baptista et al. [14, 25], dass Übergewicht ein häufiges Problem bei Menschen darstellt, die mit antipsychotisch wirksamen Medikamenten behandelt werden.

Betrachtet man nun die Längsschnittsdaten, zeigte sich eine deutliche Gewichtszunahme bei der Clozapingruppe um insgesamt 2,2 BMI-Punkte. Bemerkenswert ist ein drastischer Gewichtssprung zwischen T0 und T1, also ganz zu Beginn der Behandlung. Weiterhin fällt ein kontinuierlicher Gewichtsanstieg bis zur Messung T10, d. h. also bis 1,5 Jahre nach Behandlungsbeginn auf. Dann erscheint ein gewisses Plateau erreicht zu sein mit Schwankungen um $\pm 0,5$ BMI-Punkte.

Ähnliche Gewichtsverläufe zeigen die Olanzapin- und die Flupentixolgruppe. Bei den Risperidon- und den Haloperidoldaten zeigt sich bei beiden annähernd kein Einfluss auf die Gewichtsentwicklung. Es fällt auf, dass bei beiden initial sogar eine leichte Gewichtsabnahme zu verzeichnen ist.

Stellt man die T6-Daten einander gegenüber, also die Messwerte nach einem halben Jahr Behandlungszeit, stellt man fest, dass sich die BMI-Werte bis auf die Clozapingruppe nur unwesentlich verändert haben. Erst nach über einem Jahr Behandlungsdauer, also etwa ab Messpunkt T9, bildet sich in der Olanzapin- und der Flupentixolgruppe ein BMI-Anstieg ab, während die Haloperidol- und Risperidonaten annähernd gleich bleiben.

Überdies fällt auf, dass die mit Olanzapin behandelten Patienten zum Messzeitpunkt T0 mit deutlich höheren BMI-Werten gestartet sind als die übrigen Studienteilnehmer; Gründe hierfür sind unklar.

Insgesamt konnte in einer ANOVA-Analyse für Messwiederholungen ein statistisch signifikanter Innersubjekteffekt festgestellt werden. Das bedeutet, dass in der gesamten Stichprobe eine signifikante Gewichtszunahme festgestellt wurde, diese sich aber nicht zwischen den Präparaten signifikant unterschied.

Obwohl sich der Unterschied im Gewichtsverlauf zwischen den einzelnen Medikamentengruppen als statistisch nicht signifikant herausstellte, wies die Clozapin-Gruppe die stärkste Gewichtszunahme auf; diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben von Allison et al. [6], Baptista et al. [25], Casey und Zorn [45], Claus et al. [49], Kato und Goodnick [115], Liebermann et al. [134], Tschoner et al. [201], Wetterling und Müßigbrodt [207] und Wirshing et al. [214].

Bemerkenswert in der Clozapin-Gruppe ist vor allem ein rascher Gewichtsanstieg zu Beginn der Behandlung, so dass ein initial beachtlicher Gewichtsanstieg als Prädiktor für eine weitere unerwünschte Zunahme diskutiert werden muss. Ähnliches wurden bereits von Himmerich et al. beschrieben [96].

Auch im Olanzapin-Kollektiv lässt sich ein – wenn auch möglicherweise durch das hohe Ausgangsniveau weniger stark ausgeprägter – Gewichtsanstieg verzeichnen. Dieser beginnt jedoch erst ab einer Behandlungsdauer von über einem Jahr; vorher bleiben die BMI-Werte verglichen mit dem Ausgangswert annähernd gleich. Hier stimmen also die Daten der vorliegenden Studie mit Tollefson et al. [198] und Tran et al. [200] nicht überein, welche schon eine Gewichtszunahme in den ersten Behandlungswochen postulieren. Die zahlreich vorhandenen Studien, die nur über wenige Wochen die Gewichtsparameter untersuchten, scheinen also zur Beurteilung des gewichtsinduzierenden Potentials der unterschiedlichen Antipsychotika nicht auszureichen.

Betrachtet man die Gewichtsentwicklung in der Risperidon-Gruppe, stellt man fast keinen Effekt auf die Entstehung von Übergewicht fest. In diesem Punkt divergieren die Ergebnisse dieser Untersuchung also auch mit den veröffentlichten Daten von Hoyberg et al. [105], Peuskens [163], Anderson et al. [7], Claus et al. [49] sowie Brecher et al. [38]. Bei den Daten dieser Studie zeigt sich sogar eine Gewichtsabnahme zu Beginn der Behandlung.

Bemerkenswert ist ein ähnliches gewichtsinduzierendes Potential von Olanzapin und Flupentixol; den Meinungen, dass die Entstehung von Übergewicht erst ein Problem der Antipsychotika der zweiten Generation sei, muss auf Grundlage der vorgelegten Daten also widersprochen werden.

5.2.2 Glukoseparameter

In der vorliegenden Untersuchung stellte sich heraus, dass von 75 untersuchten Patienten 79 % normale Nüchternglukosespiegel aufwiesen; bei 11 % der Patienten lagen die Werte über 126 mg / dl, so dass also nach den Diagnosekriterien der Deutschen Diabetes Gesellschaft eine Zuckerkrankheit diagnostiziert werden konnte. Bei den restlichen 11 % konnte immerhin eine pathologische Glukosetoleranz vermutet werden.

Vergleicht man diese mit den Daten des Bundesgesundheits surveys von 1998, die bei 5,6 % der Frauen und 4,7 % der untersuchten Männer einen Zuckerkrankheit beschrieben, liegt in dem in dieser Studie untersuchten Klientel eine deutlich höhere Prävalenz vor [108]. In der großen KORA-Studie von Rathmann et al. [168] aus dem Jahr 2000 wiesen von 1485 untersuchten Probanden nur 60 % unauffällige Glukosespiegel auf. In dieser Untersuchung wurde dann bei 55- bis 74-jährigen Personen ohne bekannten Diabetes ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Überraschenderweise war die Prävalenz des neuentdeckten Diabetes in dieser Altersgruppe ähnlich hoch wie die des bekannten Diabetes. Diese hohe Dunkelzifferquote summiert mit der Rate der bekannten Diabetiker ergab eine Gesamtprävalenz von 16,6 %. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass 10 % zusätzlich erhöhte Glukosetoleranzwerte aufwiesen, die heute als Prädiabetes bezeichnet werden und sich möglicherweise rasch zu einem behandlungsbedürftigen Diabetes ausweiten [168]. In einer Studie bei Altenheimbewohnern fand sich ebenfalls eine hohe Dunkelziffer [92].

Die besten Daten zu diesem Thema stammen aus der nordamerikanischen NHANES-Studie, die 1976 bis 1980 an einer weitgehend repräsentativen Stichprobe im Alter zwischen 20 bis 74 Jahren durchgeführt worden war. Zusätzlich zu den 3,4 % bekannten Diabetikern fand sich dort eine Prävalenz unerkannter Diabetesfälle von 3,2 %. Weiter wurde eine Prävalenz von Personen mit gestörter Glukosetoleranz von 11,2 % ermittelt [90]. Studien aus Großbritannien berichteten ebenfalls einen hohen Prozentsatz unerkannter Diabetiker, vor allem in der Altersgruppe über 40 [71, 211]. In einer holländischen Studie an Personen im Alter zwischen 45 und 75 Jahren war die Prävalenz des unerkannten Diabetes mit 4,8 % sogar höher als die Prävalenz bekannter Diabetiker von 3,5 % [155]. Ähnliche Zahlen wurden bei Frauen im Alter von 55 Jahren gefunden. Betroffen waren insbesondere Personen mit deutlichem Übergewicht ($BMI > 30 \text{ kg / m}^2$) oder Bewegungsmangel [167]. Haupterklärung für die vermutlich auch gegenwärtig hohe Dunkelziffer des Diabetes mellitus in den Industrieländern dürfte sein, dass die Manifestation des Typ-II-Diabetes häufig symptomarm oder gar symptomlos verläuft. Dies hat zur Folge, dass der Typ-II-Diabetes oft erst im Rahmen einer Routineuntersuchung entdeckt wird. Es gibt Hinweise, dass zwischen eigentlichem Beginn des Diabetes und der Diagnosestellung in der Regel mehrere Jahre vergehen [91].

Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Probanden aus dem Altstadtzentrum Sebastianstraße wiesen also, bezieht man die hohe Dunkelzifferquote mit ein und legt die Daten der KORA-Studie zugrunde, deutlich weniger pathologische Glukosespiegel auf verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Die Daten der Untersuchung divergieren folglich erst einmal mit den Feststellungen von Fric et al. [75] und Wetterling et al. [208], dass chronisch psychisch Kranke unter antipsychotischer Behandlung gehäuft pathologische Blutzuckerwerte aufweisen oder Diabetiker sind. Ob einzelne Substanzen vermehrt Hyperglykämien induzieren, wie dies Wetterling et al. [208], Koro et al. [123], Ober et al. [159], Wirshing et al. [213], Melkersson et al. [144, 145, 146, 147], Sussmann [190], Duc [61], Henderson et al. [94] und Ollendorf et al. [160] postulieren, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht erörtert werden, da zu den Glukoseparametern nur Querschnittsdaten vorliegen. Die Hypothese Eibensteiners [63], dass die Pathomechanismen der Gewichtsentwicklung unter antipsychotischer Therapie unabhängig von Veränderungen des Glukosestoffwechsel zu sehen sind, erscheint nach dieser Feststellung, dass es zwar überproportional viele Übergewichtige aber weniger Diabetiker gebe, nachvollziehbar. Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass von Patienten unter psychopharmakologischer Therapie zwar mehr die Kriterien einer Adipositas erfüllen als dies in der Allgemeinbevölkerung der Fall ist, dass aber trotzdem anscheinend weniger zuckerkrank sind.

5.2.3 Lipidstoffwechsel

Bezüglich der Fettstoffwechselstörungen hatten nur 19 Patienten (= 25 %) ein unauffälliges Risikoprofil. Die übrigen 75 % des untersuchten Probandenklientels wiesen mindestens einen Risikofaktor auf. Dies entspricht in etwa auch der Verteilung in der Durchschnittsbevölkerung: hier weisen bei den Frauen 25,1 % und bei den Männern 27,4 % ein unauffälliges Risikoprofil auf [196]. Aus den Daten der vorliegenden Studie ergibt sich insgesamt also keine erhöhte Prävalenz für Fettstoffwechselstörungen bei psychopharmakologisch behandelten Patienten.

Dies widerspricht wiederum den Daten der Literatur, dass es unter Behandlung mit Antipsychotika der zweiten Generation häufiger Fettstoffwechselstörungen gebe. Wie auch schon bei den Glukosestoffwechselfparametern kann anhand der vorhandenen Querschnittsdaten dieser Studie keine Aussage über unterschiedliche Effekte bei verschiedenen Medikamentengruppen getroffen werden.

5.2.4 Harnsäurewerte

In einer Studie bei Blutspendern wiesen Frauen durchschnittlich niedrigere Serum-Harnsäure-Werte auf als Männer [83]. Bezogen auf den Grenzwert der Hyperurikämie von $\geq 6,5$ mg / dl ist die Prävalenz einer Hyperurikämie in der Allgemeinbevölkerung häufig. In der genannten Studie lag sie bei weiblichen Blutspendern bei 2,6 % und bei männlichen bei 28,6 %. Der viel geringere Prozentsatz in der weiblichen Bevölkerung liegt an der urikosurischen Wirkung der Östrogene, wodurch sich bei Frauen eine Hyperurikämie oder Gicht praktisch erst nach der Menopause manifestiert [170].

Bei den Ergebnissen dieser vorliegenden Studie wiesen etwa drei Viertel der untersuchten Probanden pathologisch erhöhte Harnsäurewerte auf. Vergleicht man die männlichen und die weiblichen Bewohner, fällt hierbei jedoch kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Prävalenz einer Hyperurikämie auf. Dies mag daran liegen, dass bei psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie der Östrogenspiegel erniedrigt ist, wie mehrere Studien ermitteln konnten [106, 171].

5.2.5 Metabolisches Syndrom

Der Bundesgesundheitsurvey von 1998 gab für das metabolische Syndrom eine Prävalenz von ca. 20 % in Deutschland an. Neuhauser und Ellert konnten in ihrer Untersuchung eine Häufigkeit von 21,0 % bei den Frauen und 26,6 % bei den Männern feststellen. Sie beschrieben jedoch eine beträchtliche Spannweite von 19,2 % bis 23,8 % (Frauen 16,9 % bis 21,0 %, Männer 21,4 % bis 26,6 %) in der Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland, je nach zugrunde gelegten Grenzwerten und je nach dem, welche der drei gängigen Definitionen verwendet wurden [157].

Somit muss also festgehalten werden, dass aufgrund der verschiedenen Definitionen und der daraus resultierenden enormen Prävalenzunterschiede Vergleiche bezüglich des metabolischen Syndroms generell nur eingeschränkt zu erstellen sind.

Nach den in dieser Studie zugrunde gelegten WHO-Kriterien ergibt sich aus den einzelnen Querschnittsdaten eine Häufigkeit für das metabolische Syndrom von 22 % bei den Frauen und 12 % bei den Männern. Es fällt also eine intergeschlechtliche Varianz auf. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied verwundert insofern nicht, als dass die Häufigkeit bei den weiblichen Studienteilnehmern sowohl für die Entwicklung einer Adipositas als auch für die tatsächliche Manifestation eines Diabetes mellitus höher ist als bei den Männern. Zudem stellt ein erniedrigter Östrogenspiegel, wie bereits in Kapitel 5.2.4 erwähnt, auch für

die Entwicklung eines Diabetes mellitus sowie insgesamt für ein metabolisches Syndrom einen Risikofaktor dar [67].

Es zeigt sich also ein beachtlicher Unterschied von 12 % in dieser Studie versus mehr als 20 % gesamtdeutscher Prävalenz bei den Männern. Bei den psychisch kranken, psychopharmakologisch behandelten Männern dieser Studie kommt es somit deutlich seltener zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms als bei der deutschen Durchschnittsbevölkerung.

Bei den Frauen fallen umgekehrte Ergebnisse auf: aus den Daten dieser Untersuchung ergibt sich eine Häufigkeit von 22 %, also eine etwas höhere Erkrankungshäufigkeit als bei den übrigen deutschen Frauen.

Die Gründe für diesen Unterschied müssen noch diskutiert werden und bleiben aufgrund der geringen Datenlage zu diesem Phänomen noch spekulativ. In Betracht gezogen werden müssen u. a. Einflüsse des Östrogenhaushalts [67] sowie Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen. So zeigen sich unterschiedliche Metabolisierungsraten der Zytochromenzyme in der Leber [5]. Bei den Frauen zeigt sich v. a. eine geringere CYP1A2-Aktivität [5], die, wie mehrere Autoren beschreiben [79, 88, 129, 206] auch nach einer Gewichtskorrektur zu erhöhten Plasmaspiegeln von Antipsychotika bei Frauen geführt haben und für das vermehrte Auftreten unerwünschter Effekte, wie Entwicklung einer Adipositas, eines Diabetes mellitus oder schließlich eines metabolischen Syndroms verantwortlich sein können.

Einerseits ergab die statistische Überprüfung der Ergebnisse, dass der ermittelte intergeschlechtliche Unterschied statistisch nicht signifikant ist, andererseits erscheinen die Daten aus dieser Studie aufgrund ihrer niedrigen Fallzahl aber als nicht ausreichend, um eine abschließend repräsentative Beurteilung treffen zu können. Daher müssen umfangreichere Untersuchungen folgen, zumal der Bundesgesundheitsurvey [157] schon in der Normalbevölkerung Unterschiede feststellen konnte, vor allem aber weil in der bisher verfügbaren Literatur Hinweise auf Einflüsse des Östrogenspiegels oder pharmakokinetischer Mechanismen als Einflussfaktoren auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entstehung metabolischer Veränderungen vorliegen.

5.3 Besonderheiten des Studiensettings

Wie bereits dargestellt, handelt es sich bei allen Teilnehmern dieser Studie um Heimbewohner eines psychiatrischen Pflegeheims mit schweren chronisch verlaufenden psychischen Erkrankungen, was mehrere Besonderheiten mit sich bringt. So muss beispielsweise positiv hervorgehoben werden, dass einige Störvariablen der vielen

naturalistischen Studien ausgeschlossen werden konnten. Es liegen ad exemplum dadurch, dass die Teilnehmer das Pflegeheim der Sebastianstraße schon über Jahre bis Jahrzehnte bewohnen, Daten für ein langes Behandlungsintervall vor, was sich von den vielen nur kurz angelegten Studien unterscheidet.

Durch das Bewohnen eines Heims mit kontinuierlicher therapeutischer Betreuung kann im Gegensatz zu vielen naturalistischen Studienbedingungen von einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme unter gleichmäßiger Dosierung ausgegangen werden.

Nicht zuletzt bekommen die Studienteilnehmer durch das Setting alle dieselbe Kost. Es handelt sich um diabetikergerechte, kalorienoptimierte und ökotrophologisch angepasste Krankenhauskost. Dadurch, dass die Probanden durch ihren schweren Krankheitsverlauf ein niedriges soziales Funktionsniveau aufweisen, stehen den einzelnen zumeist durch ihr oft geringes Renteneinkommen und die, durch die gehäufte Komorbidität mit Nikotinabusus, hohen Ausgaben für Tabakkonsum auch nur wenig finanzielle Mittel für den zusätzlichen Erwerb von Süßigkeiten o. ä. zur Tilgung möglicher Heißhungerattacken zur Verfügung.

5.4 Limitationen dieser Studie

Die vorliegende Studie geht jedoch auch mit Limitationen einher, da sie auf geringen Fallzahlen basiert und keine Kontrollgruppe vorhanden war. Zudem handelt es sich bei den Probanden um eine sehr heterogene Population mit unterschiedlichen Diagnosen. Die Ergebnisse zum Gewichtsverlauf wurden durch Auswertung alter Krankenakten, die zum Teil nur sehr lückenhaft waren, gewonnen; daraus und auch durch die Retrospektivität des Studiendesigns ergeben sich Parameter, die die Aussagekraft der Ergebnisse limitieren können.

Überdies handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine inhomogene Patientenklientel mit zum Teil vielen Komorbiditäten und meist Polypharmazie, was zu einer in dieser Studie nicht zu berücksichtigenden Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse führt. Weiterhin wurden eventuell vorhandene familiäre Belastungen und Risikofaktoren für bestimmte Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen nicht berücksichtigt. Daher ist die Evidenz begrenzt und schränkt eine Verallgemeinerung der Ergebnisse ein.

5.5 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd lässt sich also festhalten, dass psychisch kranke Personen häufig auch übergewichtig sind, und dass eine Gewichtszunahme nicht nur eine unerwünschte Begleiterscheinung der modernen Antipsychotikatherapie darstellt, sondern sowohl durch ältere als auch durch neue Antipsychotika der zweiten Generation in unterschiedlicher Intensität mit verursacht werden kann. Erstaunlicherweise liegt in der Studienpopulation seltener eine Diabeteserkrankung vor als in der Normalbevölkerung, was den Rückschluss zulässt, dass kein direkter Zusammenhang zwischen der Gewichtsentwicklung unter psychopharmakologischer Therapie und der Entstehung eines Diabetes mellitus besteht. Hinsichtlich des metabolischen Syndroms fällt eine unterschiedliche Prävalenz zwischen Männern und Frauen auf. Hierfür können krankheitsimmanente Faktoren, Unterschiede in der Pharmakokinetik und Einflüsse des Östrogenspiegels diskutiert werden. Insgesamt ist hierbei ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung jedoch sicher nur sehr eingeschränkt möglich; zum einen, weil verschiedenen Studien unterschiedliche Definitionen des metabolischen Syndroms zugrunde liegen können, zum anderen, weil gerade hier, wo mehrere Faktoren entscheidend sind, höhere Fallzahlen notwendig erscheinen.

Für die Zukunft sind also weitere Studien erforderlich, die die Problematik metabolischer Veränderungen hinsichtlich längerfristiger Zeiträume in großen doppelt-verblindeten und randomisierten Untersuchungen mit weitaus höheren Probandenzahlen betrachten. Weiterhin müssen die Pathomechanismen der psychopharmakoninduzierten Gewichtszunahme genauer erforscht werden. Auch Auswirkungen geschlechtsspezifischer Unterschiede durch Einflüsse hormoneller Faktoren wie dem Östrogenhaushalt wurde bisher zu wenig wissenschaftliches Interesse geschenkt.

Zudem liegt es auch nahe, die Einflüsse der Grunderkrankungen an sich weiter zu untersuchen, was sich jedoch aus ethischen Gründen schwierig darstellt, da keinem an einer Schizophrenie oder anderen psychischen Erkrankung leidendem Patienten eine dem medizinischen Standard entsprechende Medikation vorenthalten werden kann. Des Weiteren fehlen nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Stand ausreichende Erkenntnisse über auch für die längerfristige Therapie präventiv messbare Prädiktoren.

Wenn man die in der Literatur beschriebenen gewichtssteigernden Effekte der Psychopharmaka betrachtet, ergibt sich daraus, gerade hinsichtlich des breiten Verordnungsspektrums psychotroper Medikamente auch von Ärzten außerhalb des nervenärztlichen Fachgebiets, eine enorme Relevanz. Wie diese Studie jedoch herausstellen konnte, stellen durch die Medikation verursachte metabolische Veränderungen in einer jahrelangen Behandlung chronisch psychisch Kranker nicht die weitreichende Bedeutung dar wie in der kurzfristigen Therapie.

Insgesamt sollten, wie bei jeglicher Medikamentenverordnung, Indikationsstellungen genau überdacht werden und auch vor Beginn der Behandlung bereits vorhandene Risikofaktoren in die Überlegungen miteinbezogen werden.

Auch verhaltenstherapeutisch und edukativ ausgerichtete Ernährungsprogramme und Diätschulungen dürfen nicht unterschätzt werden, was vor allem durch die Tatsache, dass die Teilnehmer dieser Untersuchung alle dieselbe kalorienoptimierte und ökotrophologisch angepasste Kost erhielten, noch einmal bekräftigt wird. Zusätzlich kann unter genauer Risiko- und Nutzenabwägung in Einzelfällen auch die Gabe eines gewichtsreduzierenden Medikaments erwogen werden.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand sollte auf jeden Fall ein konsequentes Monitoring metabolischer Parameter durchgeführt werden. Himmerich et al. [99] legen hierfür folgenden Algorithmus nahe:

| | vor Therapie | nach 4 Wochen | nach 8 Wochen | nach 12 Wochen | viertel- jährlich | jährlich |
|---------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|----------------------|----------|
| Anamnese | + | | | | | + |
| Gewicht (BMI) | + | + | + | + | + | |
| Hüftumfang | + | | | | | + |
| Blutdruck | + | | | + | | + |
| Nüchternblutglukose | + | | | + | | + |
| Lipide | + | | | + | | + |

Tabelle 10. Empfehlungen zur Überwachung des Gewichts und bestimmter metabolischer Parameter bei Patienten unter längerfristiger Pharmakotherapie (adaptiert nach Empfehlungen der American Diabetes Association für die Überwachung der Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation; nach [99]).

Insgesamt konnte in dieser Studie die Relevanz metabolischer Veränderungen während psychopharmakologischer Therapie unterstrichen werden; und dies nicht nur während einer kurzfristigen medikamentösen Gabe von Psychopharmaka und auch nicht nur im Rahmen einer Monotherapie, sondern auch bei chronisch kranken polypharmazeutisch behandelten Patienten. Dieser häufigen Begleiterscheinung antipsychotischer Therapie muss sowohl in weiteren Studien Rechnung getragen werden als auch in der klinischen Therapie die notwendige Beachtung geschenkt werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 **Aberg-Wistedt A.**, Agren H., Ekselius L., Bengtson F., Akerblad A. C. *Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy.* J Clin Psychopharmacol. 2000; 20(6): 645-652.
- 2 **Adams P. F.**, Marano M. A. *Current estimates from the National Health Interview Survey, 1994.* Vital Health Stat 10. 1995; 193(1): 1-260.
- 3 **Aderhold V.** *Mortalität durch Neuroleptika.* Soziale Psychiatrie. 2007; 9: 5-10.
- 4 **Agelink M. W.**, Kornischka J., Cordes J., Klimke A., Hauner H., Ziegler D. *Allgemeinmedizinische Aspekte der Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation.* Dtsch Arzteb. 2006; 103(42): A2802-A2808.
- 5 **Aichhorn W.**, Whitworth A. B., Weiss E. M., Hinterhuber H., Marksteiner J. *Neuere Antipsychotika. Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bei Frauen und Männern.* Nervenarzt 2007; 78: 45-52.
- 6 **Allison D. B.**, Mentore J. L., Heo M., Chandler L. P., Cappelleri J. C., Infante M. C., Weiden P. J. *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis.* Am J Psychiatry. 1999; 156: 1686-1696.
- 7 **Anderson C.**, Clark W. R., True J. *Risperidone, a novel antipsychotic, and weight change.* Pharmacotherapy. 1993; 13: 292.
- 8 **Anderson R. J.**, Freedland K. E., Clouse R. E., Lustman P. J. *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. A meta analysis.* Diabetes Care. 2001; 24: 1069-1078.
- 9 **Arato M.**, O'Connor R., Meltzer H. *The ziprasidone extended use in schizophrenia (ZEUS) study: a prospective double-blind, placebo-controlled, 1-year trial.* Lancet. 2000; 14: 114-121.
- 10 **Arivantis L. A.**, Miller B. G. *Multiple fixed doses of Seroquel (Quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo.* Biol Psych. 1997; 42: 233-246.
- 11 **Bakish D.**, Bradwejn J., Nair N. *A comparison of moclobemide, amitriptyline and placebo in depression: a canadian multicenter study.* Psychopharmacology. 1992; 106 (Suppl): 98-101.
- 12 **Balon R.**, Yeraganie V. K., Pohl R., Merlos B., Sherwood P., *Changes in appetite and weight during the pharmacological treatment of patients with panic disorder.* Can J Psychiatry. 1993; 38: 19-22.
- 13 **Baptista T.**, Teneud L., Contreras Q., Alastre T., Burguera J. L., de Burguera M., de Baptista E., Weiss S., Hernández L. *Lithium and body weight gain.* Pharmacopsychiatry. 1995; 28(2): 5-44.
- 14 **Baptista T.** *Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management.* Acta Psychiatr Scand. 1999; 100(1): 3-16.
- 15 **Baptista T.**, Lacruz A., de Mendoza S., Mendoza Guillén J. M., Silvera R., Angeles F., Mendoza M. T., Hernández L. *Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: correlation with leptin, insulin and reproductive hormones.* Pharmacopsychiatry. 2000; 33(3): 81-88.
- 16 **Baptista T.** *Antipsychotic drugs and weight gain.* Acta Psychiatr Scand. 2001; 103(2): 158.
- 17 **Baptista T.**, Beaulieu S. *Body weight gain, insulin, and leptin in olanzapine-treated patients.* J Clin Psychiatry. 2001; 62(11): 902-904.
- 18 **Baptista T.**, Lacruz A., Angeles F., Silvera R., de Mendoza S., Mendoza M. T., Hernández L. *Endocrine and metabolic abnormalities involved in obesity associated with typical antipsychotic drug administration.* Pharmacopsychiatry. 2001; 34(6): 223-231.
- 19 **Baptista T.**, Beaulieu S. *Leptin and antipsychotic drugs.* Br J Psychiatry. 2001; 179: 560-561.
- 20 **Baptista T.** *Atypical antipsychotic drugs and glucose dysregulation.* Can J Psychiatry. 2002; 47(1): 94-96.

- 21 **Baptista T.** *Mechanisms of weight gain induced by antipsychotic drugs.* J Clin Psychiatry. 2002; 63(3): 245-246.
- 22 **Baptista T., Beaulieu S.** *Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs?* Can J Psychiatry. 2002; 47(8): 742-749.
- 23 **Baptista T., Lacruz A., de Mendoza D., Mendoza J. M., Silvera R., Angeles F., Mendoza M. T., Hernandez L.** *Body weight gain after administration of antipsychotic drugs.* Pharmacopsychiatry. 2002; 35(1): 36.
- 24 **Baptista T., Kin N. M., Beaulieu S., de Baptista E. A.** *Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives.* Pharmacopsychiatry. 2002; 35(6): 205-219.
- 25 **Baptista T., Zárate J., Joobar R., Colasante C., Beaulieu S., Páez X., Hernández L.** *Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics.* Curr Drug Targets. 2004; 5(3): 279-299.
- 26 **Baptista T., Kin N. M., Beaulieu S.** *Treatment of the metabolic disturbances caused by antipsychotic drugs: focus on potential drug interactions.* Clin Pharmacokinet. 2004; 43(1): 1-15.
- 27 **Baptista T., Martinez M., Lacruz A., Arellano A., Mendoza S., Beaulieu S., Hernández L., Contreras Q., Galeazzi T., Vargas D.** *Insulin resistance index and counter-regulatory factors during olanzapine or risperidone administration in subjects with schizophrenia.* Schizophr Res. 2007; 89(1-3): 350-352.
- 28 **Baptista T., Dávila A., El Fakih Y., Uzcátegui E., Rangel N. N., Olivares Y., Galeazzi T., Vargas D., Peña R., Marquina D., Villarroel V., Teneud L., Beaulieu S.** *Similar frequency of abnormal correlation between serum leptin levels and BMI before and after olanzapine treatment in schizophrenia.* Int Clin Psychopharmacol. 2007; 22(4): 205-211.
- 29 **Beasley C. M., Hamilton S. H., Crawford A. M., Tollefson G. D., Tran P. V., Blin O., Beuzen J. N.** *Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial.* European Neuropsychopharmacology. 1997; 7(2): 125-137.
- 30 **Benecke A., Vogel H.** *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 16. Übergewicht und Adipositas. GBE-Heft des Robert-Koch-Institutes (Hrsg.) 2003.*
- 31 **Berken G. H., Weinstein D. O., Stern W. C.** *Weight gain - a side effect of tricyclic antidepressants.* J Aff Disord. 1984; 7: 133-138.
- 32 **Bhavani S. M., Levin G. M.** *Antipsychotic agents: a survey of the prevalence, severity and burden of side effects.* Int Clin Psychopharmacol. 1996; 11(1): 1-12.
- 33 **Biesalski H.-K., Fürst P., Kasper H., Kluthe R., Pöler W., Puchstein C., Stähelin H. B.** *Ernährungsmedizin. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. 3., erweiterte Auflage. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 2004.*
- 34 **Bilek J.** *Antipsychotika im Vergleich. Haloperidol bei Schizophrenie obsolet.* Medical Tribune. 2008; 40(21).
- 35 **Blin O., Micallef J.** *Antipsychotic-associated weight gain and clinical outcome parameters.* J Clin Psychiatry. 2001; 62 Suppl.7: 11-21.
- 36 **Borison R., Arivantis L. A., Miller B. G.** *USS ICI 204.436, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter placebo-controlled trial in patients with schizophrenia.* J Clin Psychopharmacol. 1996; 16(2): 158-169.
- 37 **Braceland F. J., Meduna L. J., Vaichulis J. A.** *Delayed action of insulin in schizophrenia.* Am J Psychiatry. 1945; 102: 108-110.
- 38 **Brecher M., Rak I. W., Raniwalla J.** *The long-term effect of quetiapine monotherapy on weight in patients with schizophrenia.* Int J Psych Clin Pract. 2000; 4: 287-292.

- 39 **Breier A.**, Berg P. H., Thakore J. H., Naber D., Gattaz W. F., Cavazzoni P., Walker D. J., Roychowdhury S. M., Kane J. M. *Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia.* Am J Psychiatry 2005; 162(10): 1879-1887.
- 40 **Briffa D.**, Meehan T. *Weight changes during clozapine treatment.* Austr NZ J Psych. 1998; 32: 718-721.
- 41 **Brömel T.**, Blum W. F., Ziegler A., Schulz E., Bender M., Fleischhacker C., Remschmidt H., Krieg J. C., Hebebrand J. *Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy.* Mol Psychiatry. 1998; 3(1): 76-80.
- 42 **Burrows G. D.**, Kremer C. M. *Mirtazapine: clinical advantages in the treatment of depression.* J Clin Psychopharmacol. 1997; 17 Suppl.: 34-39.
- 43 **Bustillo J. R.**, Buchanan R. W., Irish D. *Differential effect of clozapine on weight: a controlled study.* Am J Psych. 1996; 153: 817-819.
- 44 **Carpenter L. L.**, Jovic Z., Hall J. M., Rasmussen S. A., Price L. H. *Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression.* J Clin Psychiatry. 1999; 60: 45-49.
- 45 **Casey D. E.**, Zorn S. H. *The pharmacology of weight gain with antipsychotics.* J Clin Psychiatry. 2001; 62 Suppl.7: 4-10.
- 46 **Charatan F. B. E.**, Bartlett N. G., *The effect of chlorpromazine („Largactil“) on glucose tolerance.* J Mental Sci. 1955; 191: 351-353.
- 47 **Chou J. C. Y.**, Serper M. R. *Ziprasidone: a new highly atypical antipsychotic.* Ess Psychopharmacol. 1998; 2: 463-485.
- 48 **Chouinard G.**, Saxena B., Belanger M. C., Ravindran A., Bakish D., Beauclair L., Morris P., Vasavan N. N., Manchanda R., Reesal R., Remick R., O'Neill M. C. *A canadian multicenter, double-blind study of paroxetine and fluoxetine in major depressive disorder.* J Aff Disord. 1999; 54: 39-48.
- 49 **Claus A.**, Bollen J., De Cuyper H., Eneman M., Malfroid M., Peuskens J., Heylen S. *Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study.* Acta Psychiatr Scand. 1992; 85(4): 295-305.
- 50 **Cohn T.**, Prud'homme D., Streiner D., Kameh H., Remington G. *Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome.* Can J Psychiatry. 2004; 49(11): 753-760.
- 51 **Coulter D. M.**, Bate A., Meyboom R. H. B., Lindquist M., Edwards I. R. *Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study.* BMJ. 2001; 322: 1207-1209.
- 52 **Daniel D. G.**, Copeland L. F. *Ziprasidone: comprehensive overview and clinical use of a novel antipsychotic.* Expert Opin Investig Drugs. 2000; 9: 819-828.
- 53 **Daniel D. G.**, Zimbroff D. L., Potkin S. G., Reeves K. R., Harrigan E. P., Lakshminarayanan M. *Ziprasidone 80mg/day and 160mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial.* Neuropsychopharmacology. 1999; 20(5): 491-505.
- 54 **Davis R.**, Wilde M. I. *Mirtazapine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression.* CNS Drugs. 1996; 5: 389-402.
- 55 **De Jonghe F.**, Ravelli D. P., Tuynman-Qua H. *A randomized, double-blind study of fluoxetine and maprotiline in the treatment of major depression.* Pharmacopsychiatry. 1991; 24(2): 62-67.
- 56 **Delay J.**, Deniker P., Harl J. M. *Utilisation en thérapeutique psychiatrie d'une phenothiazine d'action centrale é létive (4560RP).* Ann Med Psychol. 1952; 110(2): 112-117.
- 57 **Deuschle M.** *Metabolische Nebenwirkungen antipsychotischer Therapie.* Nervenheilkunde. 2005; 24: 99-104.
- 58 **Dörner K.** (Hrsg.) *Klinische Chemie und Hämatologie.* 4. Auflage. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 2001.

- 59 **Dossenbach M.**, Pecenak J., Szulc A., Irimia V., Anders M., Logozar-Perkovic D., Peciukaitiene D., Kotler M., Smulevich A. B., West T. M., Lowry A. J., Treuer T. *Long-Term Antipsychotic Monotherapy for Schizophrenia: Disease Burden and Comparative Outcomes for Patients Treated With Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, or Haloperidol Monotherapy in a Pan-Continental Observational Study.* J Clin Psychiatry. 2008; 69(12): 1901-1915.
- 60 **Drieling T.**, Biedermann N. C., Schärer L. O., Strobl N., Langosch J. M. *Gewichtsveränderungen unter Therapie mit Psychopharmaka.* Fortschr Neurol Psychiatr. 2007; 75: 65-80.
- 61 **Duc, L.** [Contribution to the study of the disorders of carbohydrate metabolism in mental disorders; diabetes & psychoses.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 1952; 69: 89-169.
- 62 **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; 64(12): 1436-1439.
- 63 **Eibensteiner E.** *Stoffwechselwirkungen moderner Antipsychotika.* J Neurol Neurochir Psych. 2004; 5(2): 74-75.
- 64 **Edwards N. C.**, Pesa J., Meletiche D. M., Engelhart L., Thompson A. K., Sherr J., Dirani R. *One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia.* Curr Med Res Opin. 2008; 24(12): 3341-3355.
- 65 **Engl J.**, Tschoner A., Laimer M., Rettenbacher M., Fleischhacker W., Patsch J. R., Ebenbichler C. *Metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika der neuen Generation.* Wien Klin Wochenschr. 2006; 118(7-8): 196-206.
- 66 **Fava M.**, Judge R., Hoog S. L., Nilsson M. E., Koke S. C. *Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment.* J Clin Psychiatry. 2000 Nov; 61(11): 863-867.
- 67 **Feldmann H. U.** *Dem Metabolischen Syndrom vorbeugen (II): Typ-II-Diabetes und Hormonersatz in der Peri- und Postmenopause.* Gyne 2005(4).
- 68 **Ferguson J.** *Fluoxetine-induced weight loss in overweight, nondepressed subjects.* Am J Psych. 1986; 143: 1496.
- 69 **Fernstrom M. H.** *Drugs that cause weight gain.* Obes Res. 1995; 3 Suppl.4: 435-439.
- 70 **Fleischhacker C.**, Heiser P., Hennighausen K., Herpertz-Dahlmann B., Holtkamp K., Mehler-Wex C., Rauh R., Remschmidt H., Schulz E., Warnke A. *Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone.* J Neural Transm. 2008; 115(11): 1599-1608.
- 71 **Forrest, R. D.**, Jackson C. A., Yudkin J. S., *Glucose intolerance and hypertension in North London: the Islington Diabetes Survey.* Diabetic Med. 1986; 338-342.
- 72 **Frank E.**, Kupfer D. J., Bulik C. M., Levenson J. A. *Imipramine weight gain during the treatment of recurrent depression.* J Aff Disord. 1990; 20 (3): 165-172.
- 73 **Frankenburg F. R.**, Zanarini M. C., Kando J., Centorrino F. *Clozapine and body mass change.* Biol Psych. 1998; 43 (7): 520-524.
- 74 **Freeman H.** *Resistance to insulin in mentally disturbed soldiers.* Arch Neurol Psychiatry. 1946; 56: 74-78.
- 75 **Fric M.**, Laux G., Artmann S., Bickmann E., Fink R., Finzel M. *Atypische Antipsychotika und metabolisches Syndrom.* Psychopharmakotherapie. 2005; 12: 51-56.
- 76 **Gaulin B. D.**, Markowitz J. S., Caley C. F., Nesbitt L. A., Dufresne R. L. *Clozapine-associated elevation in serum triglycerides.* Am J Psychiatry. 1999; 156: 1270-1272.
- 77 **Ganguli R.** *Weight gain associated with antipsychotic drugs.* J Clin Psychiatry. 1999; 60 Suppl.21: 20-24.
- 78 **Garland E.J.**, Remick R. A., Zis A. P. *Weight gain with antidepressants and lithium.* J Clin Psychopharmacol. 1988; 8: 323-330.

- 79 **Gex-Fabry M.**, Balant-Gorgia A. E., Balant L. P. *Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication.* Ther Drug Monit. 2003; 25: 46-53.
- 80 **Goff D. C.**, Posever T., Herz L., Simmons J., Kletti N., Lapierre K., Wilner K. D., Law C. G., Ko G. N. *An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.* J Clin Psychopharmacol 1998; 18(4): 296-304.
- 81 **Goodnick P. J.**, Jerry J. M.: *Aripiprazole: profile on efficacy and safety.* Expert Opin Pharmacother 2002; 3: 1773-1781.
- 82 **Goodnick P. J.**, Kremer C. M., Wingard P. *Weight change during mirtazapine therapy.* Prim Psych. 1999; 6: 103-108.
- 83 **Gresser U.**, Gasthof B., Zöllner N. *Uric acid levels in Southern Germany in 1989. A Comparison with Studies from 1962, 1971, and 1984.* Klin Wochenschr. 1990; 68: 1222-1228.
- 84 **Guille C.**, Sachs G. S., Ghaemi S. N. *A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder.* J Clin Psychiatry. 2000; 61: 638-642.
- 85 **Gunasekara N. S.**, Spencer C. M. *Quetiapine. A review of its use in schizophrenia.* CNS Drugs. 1998; 9: 325-340.
- 86 **Granger B.**, Albu S. *The haloperidol story.* Ann Clin Psychiatry. 2005 Jul-Sep;17(3):137-40
- 87 **Hanefeld M.** *Das metabolische Syndrom - Definitionen, common soil für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen, Konsequenzen für die Therapie.* AdipositasSpektrum 2006(3); 7-10.
- 88 **Haring C.**, Meise U., Humpel C. *Doserelated plasma-levels of clozapine - influence of smoking-behavior, sex and age.* Psychopharmacology. 1989; 99: 38-40.
- 89 **Harris B.**, Young J., Hughes B. *Appetite and Weight Change in Patients Presenting with Depressive Illness.* J Aff Disord. 1984; 6: 331-339.
- 90 **Harris M.**, Hadden W. C., Knowlen W. C., Gennett P. H.: *Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and Plasma glucose levels in U. S. Population aged 20-74 yr.* Diabetes. 1987; 36: 523-534.
- 91 **Harris M.** *Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues.* Diabetes Care. 1993; 16: 642-652.
- 92 **Hauner H.**, Kurnaz A. A., Haastert B., Groschopp C., Feldhoff K.-H. *Undiagnosed diabetes mellitus and metabolic control assessed by HbA1c among residents of nursing homes.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109: 326-329.
- 93 **Heidenreich T.** *Langzeitergebnisse nach Gastric Banding-Operation im Rahmen eines interdisziplinären Therapieprogramms.* Med Diss TU München 2004.
- 94 **Henderson D. C.**, Cagliero E., Gray C., Nasrallah R. A., Hayden D. L., Schoenfeld D. A., Goff D. C. *Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study.* Am J Psychiatry. 2000; 157(6): 975-981.
- 95 **Herold G.** *Innere Medizin.* Köln 2004.
- 96 **Himmerich H.**, Schuld A., Haack M., Kaufmann C., Pollmächer T. *Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants.* J Psychiatr Res. 2004; 38(5): 485-489.
- 97 **Himmerich H.**, Schuld A., Pollmächer T. *[Weight gain during treatment with antipsychotics: clinical relevance, pathophysiology, and therapeutical strategies]* Psychiatr Prax. 2004; 31 Suppl.2: 233-237.
- 98 **Himmerich H.**, Kaufmann C., Schuld A., Pollmächer T. *Elevation of liver enzyme levels during psychopharmacological treatment is associated with weight gain.* J Psychiatr Res. 2005; 39(1): 35-42.
- 99 **Himmerich H.**, Schuld A., Pollmächer T. *Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie.* Dtsch Ärztebl. 2005; 31: A2172-A2177.
- 100 **Himmerich H.**, Pollmächer T., Schaaf L. *Affektive Störungen bei Diabetes.* MMW Fortschr Med. 2006; 148(26): 37-40.

- 101 **Himmerich H.**, Fulda S., Schaaf L., Beitinger P. A., Schuld A., Pollmächer T. *Changes in weight and glucose during treatment with mirtazapine.* Diabetes Care. 2006; 29(1): 170.
- 102 **Hinze-Selch D.**, Schuld A. D., Kraus T., Kühn M., Uhr M., Haack M., Pollmächer T. *Effects of Antidepressants on Weight and on the Plasma Levels of Leptin, TNF alpha and Soluble TNF Receptors: A Longitudinal Study in Patients Treated with Amitriptyline or Paroxetine.* Neuropsychopharmacology. 2000; 23: 13-19.
- 103 **Hoppichler F.** *Das metabolische Syndrom: Epidemiologie und Diagnose.* Acta Medica Austriaca 2004; 31(4): 130-132.
- 104 **Horst W. D.**, Preskorn S. H., *Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion.* J Affect Disord. 1998; 51: 237-254.
- 105 **Hoyberg O. J.**, Fensbo C., Remvig J., Lingjaerde O., Sloth-Nielsen M., Salvesen I. *Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations.* Acta Psych Scand. 1993; 88(6): 395-402.
- 106 **Huber T. J.**, Borsutzky M., Schneider U., Emrich H. M. *Psychotic disorders and gonadal function: evidence supporting the oestrogen hypothesis.* Acta Psychiatr Scand. 2004 Apr; 109(4): 269-274.
- 107 **Hummer M.**, Kemmler G., Kurz M., Kurzthaler I., Oberbauer H., Fleischhacker W. W. *Weight gain induced by clozapine.* ENP. 1995; 5(4): 437-440.
- 108 **Icks A.**, Rathmann W., Rosenbauer J., Giani G., *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 24. Diabetes Mellitus.* GBE-Heft des Robert-Koch-Institutes (Hrsg.) 2005.
- 109 **Jahn H.**, Schneider T. *Diabetes mellitus als Komplikation der Behandlung mit atypischen Neuroleptika: Mögliche Pathomechanismen und Therapieempfehlungen.* Nervenarzt. 2004; 75(5): 442-450.
- 110 **Janssen P.**, *The "social chemistry" of pharmacological discovery: the haloperidol story. An interview with Dr. Paul Janssen, January 21, 1986. Interview by Stanley Einstein.* Int J Addict. 1992 Mar;27(3):331-46
- 111 **Johnson D. A.**, Breen M. *Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy.* J Clin Psychiatry. 1979; 59: 525-528.
- 112 **Juul Povlsen U.**, Noring U., Fog R., Gerlach J. *Tolerability and therapeutic effect of clozapine. A retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years.* Acta Psych Scand. 1985; 71(2): 176-185.
- 113 **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., Dollfus S., López-Ibor J. J., Hranov L. G., Gaebel W., Peuskens J., Lindefors N., Riecher-Rössler A., Grobbee D. E.; EUFEST study group. *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial.* Lancet. 2008; 371(9618): 1085-97.
- 114 **Kane J. M.** *Pharmacologic treatment of schizophrenia.* Biol Psychiatry. 1999; 46: 1396-1408.
- 115 **Kato M. M.**, Goodnick P. J. *Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids.* Expert Opin Pharmacother. 2001; 2: 1571-1582.
- 116 **Kazes M.**, Danion J. M., Grange D., Pradignac A., Simon C., Burus Mehl F., *Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: a prospective, naturalistic study.* J Affect Disord. 1994; 30: 193-207.
- 117 **Keck P. E.**, Buffenstein A., Ferguson J. *Ziprasidone 40 and 120 mg /day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial.* Psychopharmacology. 1998; 140: 173-184.
- 118 **Kerner W.**, Brückel J. *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus.* Diabetologie. 2007: 147-149.

- 119 **Kinon B. J.**, Basson B. R., Gilmore J. A. *Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia.* J Clin Psychiatry. 2001; 62: 92-100.
- 120 **Kluge M.**, Schuld A., Himmerich H., Dalal M., Schacht A., Wehmeier P. M., Hinze-Selch D., Kraus T., Dittmann R. W., Pollmächer T. *Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study.* J Clin Psychopharmacol. 2007; 27(6): 662-666.
- 121 **Kooy F. H.** *Hyperglycemia in mental disorders.* Brain. 1919; 42: 214-288.
- 122 **Kopf D.**, Westphal S., Luley C., Ritter S., Gilles M., Weber-Hamann B., Lederbogen F., Lehnert H., Henn F. A., Heuser I., Deuschle M. *Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients. Significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment.* J Clin Psychopharmacol. 2004; 24(5): 527-531.
- 123 **Koro C. E.**, Fedder D. O., L'Italien G.J., Weiss S. S., Magder L. S., Kreyenbuhl J., Revicki D. A., Buchanan R. W. *Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study.* BMJ. 2002; 325-243.
- 124 **Kowoll K.** *Körpergewicht und Serumtransaminasen im Verlauf von Behandlungen mit Olanzapin.* Med Diss Uni Tübingen 2006.
- 125 **Kraus T.**, Haack M., Schuld A., Hinze-Selch D., Pollmächer T. *Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia.* Neuroendocrinology. 2001; 73(4): 243-247.
- 126 **Kraus T.**, Haack M., Schuld A., Hinze-Selch D., Koethe D., Pollmächer T. *Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine.* Pharmacopsychiatry. 2002; 35(6): 220-225.
- 127 **Kupfer D. J.**, Coble P. A., Rubinstein D. *Changes in weight during treatment for depression.* Psychosom Med. 1979; 41: 535-544.
- 128 **Lambert B. L.**, Chang K. Y., Tafesse E., Carson W. *Association between antipsychotic treatment and hyperlipidemia among California Medicaid patients with schizophrenia.* J Clin Psychopharmacol. 2005; 25: 12-18.
- 129 **Lane H. Y.**, Chang Y. C., Chang W. H. *Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics.* J Clin Psychiatry. 1999; 60: 36-40.
- 130 **Langfeldt G.** *The insulin tolerance test in mental disorders.* Acta Psychiatr Scand. 1952; 80 Suppl.: 189-200.
- 131 **Leslie D. L.**, Rosenheck R. A. *Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications.* Am J Psychiatry. 2004; 161(9): 1709-1711.
- 132 **Leucht S.**, Burkard T., Henderson J., Maj M., Sartorius N. *Physical illness and schizophrenia: a review of the literature.* Acta Psychiatr Scand. 2007; 116(5): 317-333.
- 133 **Lieberman J. A.**, Golden R., Stroup S., McEvoy J. *Drugs of the psychopharmacological revolution in clinical psychiatry.* Psychiatr Serv. 2000; 51(10): 1254-1258.
- 134 **Lieberman J. A.**, Stroup T. S., McEvoy P. J., Swartz M. S., Rosenheck R. A., Perkins D. O., Keefe R. S., Davis S. M., Davis C. E., Lebowitz B. D., Severe J., Hsiao J. K. *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.* N Engl Med J. 2005; 353(12): 1209-1223.
- 135 **Lindenmeyer J.-P.**, Patel R. *Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes mellitus.* Am J Psychiatry. 1999; 156(9): 1471.
- 136 **Lindenmeyer J.-P.**, Czobor P., Volavka J., Citrome L., Sheitman B., McEvoy J. P., Cooper T. B., Chakos M., Lieberman J. A. *Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics.* Am J Psychiatry. 2003; 160(2): 290-296.
- 137 **Löwe B.** *Die Bedeutung der Depression für das metabolische Syndrom.* DKPM Magdeburg 2006.

- 138 **Lorenz W. F.** *Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders.* Arch Neurol Psychiatry. 1922; 8: 184–196.
- 139 **Mackle M.,** Kocsis J. *Effects on body weight of the SSRI citalopram. Presented at the 37th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 14–18. 1998; Las Croabas, Puerto Rico.*
- 140 **Maudsley H.** *The Pathology of Mind.* 3. Auflage. Macmillan-Verlag London 1979.
- 141 **McEvoy J. P.,** Meyer J. M., Goff D. C., Nasrallah H. A., Davis S. M., Sullivan L., Meltzer H. Y., Hsiao J., Scott Stroup T., Lieberman J. A. *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III.* Schizophr Res. 2005; 80(1): 19-32.
- 142 **McQuade R. D.,** Stock E., Marcus R., Jody D., Gharbia N. A., Vanveggel S., Archibald D., Carson W. H. *A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: result from a randomized double-blind study.* J Clin Psychiatry. 2004; 65 Suppl.18: 47-56.
- 143 **Mefferd R. B.,** Labrosse E. H., Gawienowski A. M., Williams R. J. *Influence of chlorpromazine on certain biochemical variables of chronic male schizophrenics.* J Nerv Ment Dis. 1958; 127: 167-179.
- 144 **Melkersson K. I.,** Dahl M. L. *Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses.* Psychopharmacology. 2003; 170: 157-166.
- 145 **Melkersson K. I.,** Dahl M. L., Hulting A. L. *Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism.* Psychopharmacology. 2004; 175: 1-6.
- 146 **Melkersson K. I.,** Hulting A., Brismar K. E. *Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychosis.* J Clin Psychiatry. 2000; 61: 742-749.
- 147 **Melkersson K. I.,** Hulting A., Brismar K. E. *Differs influences of antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychosis.* J Clin Psychiatry. 1999; 60: 783-791.
- 148 **Meyer J. M.** *A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year.* J Clin Psychiatry. 2002; 63(5): 425-433.
- 149 **Michelson D.,** Amsterdam J. D., Quitkin F. M., Reimherr F. W., Rosenbaum F. J., Zajecka J., Sundell K. L., Kim Y., Beasley C. M. Jr. *Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine.* Am J Psych. 1999; 156: 1170-1176.
- 150 **Minov C.,** Köhnlein O., Lutz R., Schmauss M., Messer T. *Irreversibles metabolisches Syndrom unter modernen Antipsychotika.* Psychiatr Prax. 2007; 34: 79-81.
- 151 **Moisan J.,** Gregoire J. P., Gaudet M., Cooper D. *Exploring the risk of diabetes mellitus and dyslipidemia among ambulatory users of atypical antipsychotics: a populations-based comparison of risperidone and olanzapine.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005; 14: 427-436.
- 152 **Mokdad A. H.,** Ford E. S., Bowman B. A., Dietz W. H., Vinicor F., Bales V. S., Marks J. S. *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001.* JAMA. 2003; 289(1): 76-79.
- 153 **Moll E.,** Neumann N., Schmid-Burg W. *Safety and efficacy during long-term treatment with moclobemide.* Neuropharmacology. 1994; 17 Suppl.1: 74-87.
- 154 **Montgomery S. A.,** Reimitz P. E., Zivkov M. *Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study.* Int Clin Psychopharmacol. 1998; 13(2): 63-73.
- 155 **Mooy J. M.,** Grootenhuys P. A., de Vries H., Valkenburg H. A., Bouter L. M., Kostense P. J., Heine R. J. *Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study.* Diabetes Care. 1995; 18: 1270-1273.

- 156 **Mukherjee S.**, Schnur D. B., Reddy R. *Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients.* Lancet. 1989; 1(8636): 495.
- 157 **Neuhauser H. K.**, Ellert U. *Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland: eine Sensitivitätsanalyse.* gms german medical science 2005; Meeting abstract.
- 158 **Newcomer J. W.** *Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review.* CNS Drugs. 2005; 19 Suppl.1: 1-93.
- 159 **Ober S. K.**, Hudak R., Rusterholz A. *Hyperglycaemia and Olanzapine.* Am J Psychiatry. 1999; 156: 970.
- 160 **Ollendorf D. A.**, Joyce A. T., Rucker M. *Rate of new-onset diabetes among patients treated with atypical or conventional antipsychotic medications for schizophrenia.* Med Gen Med. 2004; 6(1): 5.
- 161 **Osser D. N.**, Najarian D. M., Dufresne R. L. *Olanzapine Increases Weight and Serum Triglyceride Levels.* J Clin Psychiatry. 1999; 60: 767-770.
- 162 **Paykel E. S.**, Müller P. S., De La Vergne P. M. *Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect.* Brit J Psy. 1973; 123: 501-507.
- 163 **Peuskens J.** *Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-center, double-blind, parallel-group study versus haloperidol.* Brit J Psy. 1995; 166: 712-726.
- 164 **Peuskens J.**, Gillai B., De Graeve D., Van Vleymen B., Albert A. *Belgian Schizophrenia Outcome Survey- Results of a 2-year naturalistic study in patients stabilized on monotherapy with olanzapine, risperidone or haloperidol.* Eur Psychiatry. 2009; 24(3): 154-163.
- 165 **Planansky K.**, Heilizer F. *weight changes in relation to the characteristics of patients on chlorpromazine.* J Clin Exp Psychopathol. 1959; 20: 53-57.
- 166 **Pradhan A. D.**, Rifai N., Buring J. E., Ridker P. M. *Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women.* Am J Med. 2007; 120(8): 720-727.
- 167 **Rajala U.**, Keinänen-Kiukaanniemi S., Uusumäki A., Reijula K., Kivelä S. *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a middle-aged Finnish Population.* Stand J Prim Health Care. 1995; 222-228.
- 168 **Rathmann W.**, Haastert B., Icks A., Lowel H., Meisinger C., Holle R., Giani G. *High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening.* The KORA survey 2000. Diabetologia. 2003; 46: 182-189.
- 169 **Regen F.**, Merkl A., Heuser I., Dettling M., Anghelescu I. *Diabetes und Depression.* Dtsch Med Wochenschr. 2005; 130(17): 1097-1102.
- 170 **Renz-Polster H.**, Krautzig S., Braun J. (Hrsg.) *Basislehrbuch Innere Medizin.* 3. Auflage. Elsevier-Verlag München 2004.
- 171 **Riecher-Rössler A.** *Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications-review.* Arch Womens Ment Health. 2002; 5(3): 111-118.
- 172 **Ryan M. C.**, Collins P., Thakore J. H. *Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia.* Am J Psychiatry. 2003; 160: 284-289.
- 173 **Sachs G. S.**, Guille C. *Weight Gain Associated with Use of Psychotropic Medications.* J Clin Psychiatry. 1999; 60 Suppl.21: 16-19.
- 174 **Sanger T. M.**, Grundy S. L., Gibson P. J., Namjoshi M. A., Tohen M. F. *Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: An open label continuation phase study.* J Clin Psychiatry. 2001; 62: 273-281.
- 175 **Schmauss M.**, Wolff R., Erfurth A., Ruther E. *Tolerability of long term clozapine treatment.* Psychopharmacology. 1989; 99 Suppl.: 105-108.
- 176 **Schwabe U.** *Nutzenbewertung von Antipsychotika aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.* DGPPN Berlin 2007.

- 177 **Schweiger U.**, Greggersen W., Rudolf S., Pusch M., Menzel T., Winn S., Hassfurth J., Fassbinder E., Kahl K. G., Oltmanns K. M., Hohagen F., Peters A. *Disturbed glucose disposal in patients with major depression; application of the glucose clamp technique.* Psychosom Med. 2008; 70(2): 170-176.
- 178 **Schweiger U.** *Metabolisches Syndrom bei psychischen Erkrankungen. Wenn Seele und Stoffwechsel das Herz in die Zange nehmen.* Info Neurol Psych. 2007; 12: 46.
- 179 **Sengupta S. M.**, Klink R., Stip E., Baptista T., Malla A., Joobar R. *Weight gain and lipid metabolic abnormalities induced by olanzapine in first-episode, drug-naïve patients with psychotic disorders.* Schizophr Res. 2005; 80(1): 131-133.
- 180 **Silverstone P. H.**, Ravindran A. *Once-Daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group.* J Clin Psychiatry. 1999; 60(1): 22-28.
- 181 **Silverstone T.**, Smith G., Goodall E. *Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics.* Brit J Psy. 1988; 153: 214-217.
- 182 **Simpson G. M.**, Glick I. D., Weiden P. J., Romano S. J., Siu C. O. *Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder.* Am J Psychiatry. 2004; 161: 1837-1847.
- 183 **Simpson G. M.**, Weiden P., Pigott T., Murray S., Siu C. O., Romano S. J. *Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia.* Am J Psychiatry. 2005; 162: 1535-1538.
- 184 **Small J. G.**, Hirsch S. R., Arvantis L. A. *Quetiapine in patients with schizophrenia: a high- and low-dose double blind comparison with placebo.* Arch Gen Psych. 1997; 54: 549-557.
- 185 **Smith W. T.**, Glaudin V., Panagides J., Gilvary E. *Mirtazapine versus amitriptyline versus placebo in the treatment of major depressive disorder.* Psychopharmacol Bull. 1990; 26: 191-196.
- 186 **Sonnenmoser M.** *Diabetes und Depressionen. Enge Wechselwirkung.* Dtsch Ärzteb. 2007; 12: 564-565.
- 187 **Stille G.**, Hippus H. *Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin.* Pharmakopsychiatrie. 1971; 4: 182-191.
- 188 **Strassnig M.**, Miewald J., Keshavan M., Ganguli R. *Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons one year analysis.* Schizophr Res. 2007; 93(1-3): 90-98.
- 189 **Strobl M.-C.** *Topiramamat und Sibutramin in der Behandlung psychopharmakainduzierter Adipositas.* Med Diss Uni Freiburg 2004.
- 190 **Sussman N.** *Review of Atypical Antipsychotics and Weight Gain.* J Clin Psychiatry. 2001; 62 Suppl.23: 5-12.
- 191 **Sussman N.**, Ginsberg DL., *Weight effects of nefazodone, bupropion, mirtazapine and venlafaxine: A review of the available evidence.* Primary Psychiatry. 2000; 7: 33-48.
- 192 **Szkudlarek J.**, Elsborg L. *Treatment of severe obesity with highly selective serotonin reuptake inhibitor as a supplement to a low calorie diet.* Int J Obes. 1993; 17: 681-683.
- 193 **Tandon R.**, Harrigan E., Zorn S. H. *Ziprasidone: a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential.* J Serotonin Res. 1997; 4: 159-177.
- 194 **Tandon R.** *Safety and tolerability: how do newer generation "atypical" antipsychotics compare?* Psychiatr Q. 2002; 73: 297-311.
- 195 **Thakore J. H.**, Mann J. N., Vlahos I., Martin A., Reznick R. *Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia.* Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26: 137-141.
- 196 **Thefeld W.** *Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2000; 43: 415-423.

- 197 **Tohen M.**, Jacobs T. G., Grundy S. L., McElroy S. L., Banov M. C., Janicak P. G., Sanger T., Risser R., Zhang F., Toma V., Francis J., Tollefson G. D., Breier A. *Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study.* Arch Gen Psych. 2000; 57: 841-849.
- 198 **Tollefson G. D.**, Beasley C. M., Tran P. V. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizopreniform disorder: results of an international collaborative trial.* Am J Psych. 1997; 154: 457-465.
- 199 **Toplak H.** *Das Metabolische Syndrom - Beginn des „Tödlichen Quartetts“?* Acta Med Austriaca. 2004; 31(3): 63-66.
- 200 **Tran P. V.**, Tollefson G. D., Sanger T. M., Lu Y., Berg P. H., Beasley C. M. Jr. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long-term therapy.* Brit J Psy. 1999; 174: 15-22.
- 201 **Tschoner A.**, Engl J., Laimer M., Kaser S., Rettenbacher M., Fleischhacker W. W., Patsch J. R., Ebenbichler C. F. *Metabolic side effects of antipsychotic medication.* Int J Clin Pract. 2007; 61(8): 1356-1370.
- 202 **Tuncer D.** *Antidepressants associated with increased risk of diabetes in pre-diabetics.* American Diabetes Association Washington D.C. 2006. Abstract Nr. 896-P.
- 203 **Umbricht D. S.**, Pollack S., Kane J. M. *Clozapine and weight gain.* J Clin Psychiatry. 1994; 55 Suppl.B: 157-160.
- 204 **Vieta E.**, Reinares M., Benabarre A., Gilaberte I., Colom F. *Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder.* J Clin Psychopharmacol. 2001; 21(5): 469-473.
- 205 **Wade A.**, Overo K. F., Lemming O. *Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy.* Brit J Psy. 2001; 178: 304-310.
- 206 **Weiss U.**, Marksteiner J., Kemmler G. *Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations.* J Clin Psychopharmacol. 2005; 25: 570-574.
- 207 **Wetterling T.**, Müßigbrodt H. *Weight gain. Side effect of atypical neuroleptics?* J Clin Psychopharmacol. 1999; 19: 316-321.
- 208 **Wetterling T.**, Schneider B., Weber B. *Blutzuckerwerte bei chronisch schizophrenen Patienten unter antipsychotischer Behandlung.* Psychiatr Prax. 2007; 34: 76-80.
- 209 **Wetterling T.**, Schneider B., Weber B. *Dyslipidämie bei langjähriger neuroleptischer Behandlung.* Psychiatr Prax. 2007; 34(5): 223-229.
- 210 **Wetterling T.**, Pest S., Müßigbrodt H., Weber B. *Körpergewicht von Patienten mit einer Schizophrenie.* Psychiatr Prax. 2004; 31(5): 250-254.
- 211 **Williams, D. R. R.**, Wareham N., Brown D. C., Byrne C. D., Clark P. M. S., Cox B. D., Cox L. J., Day N. E., Hales C. N., Palmen C. R., Shackleton J. R., Wang T. W. M. *Undiagnosed glucose intolerance in the community. The Isle of Ely Diabetes Project.* Diabetic Med. 1995; 30-35.
- 212 **Winkler D.**, Pjrek E., Kasper S. *Metabolisches Syndrom: Zunehmende Herausforderung.* Clinicum psy. 2005; 4:16-20.
- 213 **Wirshing D. A.**, Spellberg B. J., Erhart S. M., Marder S. R., Wirshing W. C. *Novel antipsychotics and new onset diabetes.* Biol Psychiatry. 1998; 44: 778-783.
- 214 **Wirshing D. A.**, Wirshing W. C., Kysar L., Berisford M. A., Goldstein D., Prashdag J., Mintz J., Marder S. R. *Novel Antipsychotics: Comparison of Weight Gain Liabilities.* J Clin Psychiatry 1999; 60: 358-363.
- 215 **World Health Organization.** *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1-253.
- 216 **Zimmermann U.**, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. *Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients.* J Psychiatr Res. 2003 May-Jun;37(3):193-220. Review.

7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Pollmächer möchte ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Studie danken.

Herrn PD Dr. med. Andreas Schuld gilt mein besonderer Dank für seine engagierte Betreuung und seine unermüdliche Hilfe bei Problemen jeglicher Art, nicht zu vergessen die Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Herr Schuld hat mir damit geduldig die Grundlagen wissenschaftlichen Arbeitens vermittelt.

Dem Personal der Sebastianstraße danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Frau Marietta Keckeis möchte ich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. dent. Stefan Vrana, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Außerdem danke ihm für seine Lektortätigkeit und seine immerwährende Geduld mit mir bei der Erstellung dieser Arbeit.

Der größte Dank jedoch gebührt meinen lieben Eltern, ohne deren grenzenlose Unterstützung dies alles nicht möglich gewesen wäre.

8 Curriculum vitae

Barbara Vrana-Reisinger

Persönliche Angaben

| | |
|--------------|---|
| Name | Barbara Vrana-Reisinger, geb. Reisinger |
| Geburtsdatum | 14. September 1980 |
| Geburtsort | München |

Schulbildung

| | |
|--------------------------|--|
| Sept. 1987 bis Juli 1991 | Grundschule Schweitenkirchen |
| Sept. 1991 bis Juni 2000 | Schyren-Gymnasium Pfaffenhofen a. d. Ilm |
| Juni 2000 | Allgemeine Hochschulreife |

Studium

| | |
|-----------------------------|---|
| April 2001 bis März 2003 | Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München |
| März 2003 | Naturwissenschaftliche Vorprüfung |
| April 2003 – Juni 2007 | Studium der Medizin an der Technischen Universität München |
| Februar 2006 – Februar 2007 | Praktisches Jahr 1. Innere Medizin, Klinikum rechts der Isar, München 2. Psychiatrie, Klinikum rechts der Isar, München 3. Chirurgie, Städtisches Krankenhaus, Bogenhausen |
| Juni 2007 | 2. Ärztliche Prüfung und Approbation als Ärztin |

Berufliche Tätigkeit

| | |
|----------------|---|
| seit Juli 2007 | Assistenzärztin im Zentrum für psychische Gesundheit am Klinikum Ingolstadt |
|----------------|---|