

**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Vorstand: Herr Professor Dr. med. Peter Falkai

**Einfluss von Monotherapien und Augmentationsstrategien in der  
antidepressiven Pharmakotherapie auf Körpergewicht und Vitalparameter  
bei der Akutbehandlung von stationären depressiven Patienten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cora Claire Yasmin Hisarli

aus Würzburg

2019



**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Vorstand: Herr Professor Dr. med. Peter Falkai

**Einfluss von Monotherapien und Augmentationsstrategien in der  
antidepressiven Pharmakotherapie auf Körpergewicht und Vitalparameter  
bei der Akutbehandlung von stationären depressiven Patienten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cora Claire Yasmin Hisarli

aus Würzburg

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Cornelius Schüle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Zwanzger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2019

## Abkürzungsverzeichnis

• +	und
• AK	Antikonvulsivum
• AO	Age of onset; Alter bei Beginn
• AP	Antipsychotikum
• BMI	Body Mass Index
• bpm	Schläge pro Minute
• cm	Zentimeter
• d	Tag
• df	Degrees of freedom; Freiheitsgrade
• dl	Deziliter
• EPS	Extrapyramidales Syndrom
• HF	Herzfrequenz
• HDL	High Density Lipoprotein
• kg	Kilogramm
• Kombi	Kombination
• l	Liter
• Li	Lithium
• LOCF	Last observation carried forward
• m	Meter
• MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
• mg	Milligramm
• mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
• mmol	Millimol
• Mono	Monotherapie
• MW	Mittelwert
• n	Anzahl
• NaSSA	Noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum mit $\alpha$ 2-adrenozeptorantagonistischer Wirkung
• p	Probability; Wahrscheinlichkeit
• rmANOVA	Repeated Measures ANOVA

- RR Blutdruck
- RR<sub>dia</sub> Diastolischer Blutdruck
- RR<sub>sys</sub> Systolischer Blutdruck
- SD Standardabweichung
- SNRI Kombinierte selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- SSRI Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- t Zeit
- Zig./d Zigaretten pro Tag

## Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. <b><u>Einleitung</u></b> .....	1
1.1 Depression als eine der häufigsten psychischen Erkrankungen in der Medizin.....	1
1.2 Depression und Gewicht.....	2
1.3 Adipositas als Parameter des Metabolischen Syndroms in industrialisierten Ländern.....	2
1.4 Das Metabolische Syndrom.....	3
1.5 Grundzüge der Therapie der Depression.....	4
1.5.1 Definition und Wirkungsmechanismus verschiedener Antidepressiva.....	4
1.5.1.1 Nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer.....	5
1.5.1.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).....	5
1.5.1.3 Überwiegende oder selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.....	5
1.5.1.4 Kombinierte selektive Serotonin- und Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer (SNRI).....	5
1.5.1.5 Noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum mit $\alpha$ 2- adrenozeptorantagonistischer Wirkung (NaSSA).....	6
1.5.2 Definition und Einsatz von Antipsychotika bei Depression.....	6
1.5.2.1 Typische Antipsychotika.....	6
1.5.2.2 Atypische Antipsychotika.....	7
1.5.3 Einsatz von Lithium in der antidepressiven Behandlung.....	7
1.6 Polypharmakologische Behandlungsansätze bei Depression.....	8
1.7 Fragestellung der vorliegenden statistischen Arbeit und Zielsetzung.....	8
2. <b><u>Patienten und Methoden:</u></b> .....	10
2.1 Studiendesign.....	10
2.2 Rahmenbedingungen der Datenerhebung.....	10
2.3 Nullhypothesen.....	10
2.4 Auswahl der Patienten.....	11
2.5 Erstellung der Datentabelle.....	11
2.6 Bestimmung von Drop-out-Patienten.....	12

2.7 Auswertung und Analyse der Daten.....	16
2.7.1 Umgang mit fehlenden Daten.....	16
2.7.2 Erstellung der Graphen.....	16
2.7.3 Auswertung mittels Repeated Measures ANOVA.....	16
2.7.3.1 Test auf Normalverteilung.....	16
2.7.3.2 Ausreißer im Datensatz.....	17
2.7.3.3 Testung auf Sphärizität.....	17
2.7.3.4 Durchführung des Post-hoc-Tests.....	17
2.7.4 Weitere deskriptive Auswertungen.....	17
3. <b><u>Ergebnisse</u></b> .....	19
3.1 Soziodemographische Daten.....	19
3.2 Graphiken und Ergebnisse der Repeated Measures ANOVA.....	19
3.2.1 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter verschiedenen Monotherapien (Graphik 1-3).....	20
3.2.2 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter Gabe von SSRI als Monotherapie und im Rahmen einer Augmen- tationsstrategie (Graphik 4-6).....	24
3.2.3 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter Gabe von SNRI als Monotherapie und im Rahmen einer Behandlung mit zusätzlicher Augmentationsstrategie (Graphik 7-9).....	27
3.2.4 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter Gabe von Mirtazapin als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsstrategie (Graphik 10-13).....	31
3.2.5 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter Gabe von Trizyklika als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsstrategie mit einem Antipsychotikum (Graphik 14-16).....	35
4. <b><u>Diskussion</u></b> .....	38
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	38

4.2 Bezug zu aktuellen Forschungsergebnissen.....	39
4.2.1 Auswirkungen verschiedener antidepressiver Monotherapien auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls.....	39
4.2.2 Auswirkungen von SSRI als Monotherapie und im Rahmen einer Augmenta- tionsbehandlung auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls.....	40
4.2.3 Auswirkungen von SNRI als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsbehandlung auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls.....	43
4.2.4 Auswirkungen von Mirtazapin als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsbehandlung auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls.....	45
4.2.5 Auswirkungen von Trizyklika als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsbehandlung auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls.....	48
4.3 Einfluss von Kovariaten.....	49
4.4 Limitationen der Studie.....	50
4.5 Stärken der Studie.....	50
4.6 Schlussfolgerung.....	51
5. <b><u>Zusammenfassung</u></b> .....	52
6. <b><u>Tabellen</u></b> .....	54
7. <b><u>Literaturverzeichnis</u></b> .....	61
8. <b><u>Danksagung</u></b> .....	65



## 1. Einleitung

### 1.1 Depression als eine der häufigsten psychischen Erkrankungen in der Medizin

Die Depression stellt in der Medizin eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und in psychiatrischen Kliniken die häufigste Diagnose dar (Bandelow, Falkai, & Gruber, 2013). Pro Jahr kommt es in Deutschland zu 2,4 bis 4,5 Neuerkrankungen pro 1000 Erwachsenen und das Lebenszeitrisko, an einer depressiven Episode zu erkranken, liegt bei 16-20%. Weiterhin wird von zwei Erkrankungsgipfeln ausgegangen, wobei der erste Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr liegt, der zweite Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr; das Durchschnittsalter der Erstmanifestation beträgt 40 Jahre (Lieb, Frauenknecht, & Brunnhuber, 2016). Symptomatisch stehen hierbei eine gedrückte, traurige Verstimmung bis hin zu einem Gefühl der Gefühllosigkeit, Interessens- und Freudlosigkeit sowie eine Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit im Vordergrund. An Zusatzsymptomen können eine Verminderung der Konzentration und des Selbstwertgefühls, Schuldgefühle, negative Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Schlafstörungen und ein verminderter Appetit hinzutreten (WHO, 2015). Bei der Diagnosestellung einer Depression müssen mindestens jeweils zwei der genannten Haupt- und Nebensymptome für einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vorliegen, wobei entsprechend der Anzahl von Haupt- und Nebensymptomen eine Einteilung in leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden getroffen werden kann (Lieb et al., 2016).

Die Behandlung der Depression erfordert neben der Akutbehandlung auch die Berücksichtigung einer Erhaltungs- und prophylaktischen Therapie, um einen Remissionserhalt und einen Schutz gegen das Wiederauftreten depressiver Episoden zu gewährleisten (Möller, Ahrens, Bandelow, Bassler, & al., 2000). In der akuten Behandlungsphase ist das Ziel die Reduktion der Symptomatik des depressiven Syndroms und damit eine aktuelle Entlastung des Patienten; in der Erhaltungstherapie wird versucht, einem Rückfall in eine eventuell subklinisch noch vorhandene Episode vorzubeugen. Aufgabe während der prophylaktischen Therapie ist es, den Patienten für die rechtzeitige Wahrnehmung einer diskreten Verschlechterung seines Befindens zu sensibilisieren, um entsprechende pharmakotherapeutische Maßnahmen einleiten zu können (Möller et al., 2000).

## 1.2 Depression und Gewicht

Bereits in früheren Studien wurden mögliche Zusammenhänge zwischen depressiver Erkrankung und Gewichtszunahme untersucht. In einer longitudinalen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Übergewichtigen das Risiko, im Verlauf des Lebens an einer Depression zu erkranken, um 55% erhöht war; dem gegenüber war bei depressiven Personen das Risiko, an Fettleibigkeit zu erkranken, um 58% erhöht (Luppino, de Wit, Bouvy, & et al., 2010). In einer prospektiven Follow-up-Studie über einen Zeitraum von 6 Jahren zeigte sich, dass bei ambulanten Patienten mit einer Major Depression das Ausmaß der Gewichtszunahme mit dem Schweregrad der depressiven Symptomatik, wie sie in der Hamilton Depressionsskala gemessen wurde, assoziiert war, d.h. der Schweregrad der Depression war ein positiver Prädiktor für eine Gewichtszunahme (Heiskanen et al., 2013). Damit ist die Langzeitüberwachung des Gewichts bei depressiven Patienten generell, insbesondere jedoch bei Patienten mit einer schweren Depression eines der bedeutsamsten somatischen Probleme. In einer Querschnittsstudie zeigte sich sogar ein Zusammenhang zwischen Unzufriedenheit mit dem Körpergewicht und einer depressiven Symptomatik unabhängig von Body Mass Index (BMI), Geschlecht und Alter der Probanden (Richard, Rohrman, Lohse, & Eichholzer, 2016).

## 1.3 Adipositas als Parameter des Metabolischen Syndroms in industrialisierten Ländern

Nach der interdisziplinären Leitlinie S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas definiert sich Adipositas als „eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts“, deren „Beurteilungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation der Körpermassenindex [Body Mass Index (BMI)] ist“ (Wabitsch et al., April 2014). Der BMI berechnet sich als Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat ( $\text{kg/m}^2$ ). Ein normwertiger BMI liegt zwischen einem Wert von  $18,5 \text{ kg/m}^2$  und  $24,9 \text{ kg/m}^2$ . Die Einteilung der Adipositas erfolgt in drei Schweregrade mit einem BMI von  $30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$  (Adipositas Grad I), einem BMI von  $35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$  (Adipositas Grad II) und einem BMI von  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ . Entsprechend der Gradeinteilung ist das Risiko für Folgeerkrankungen der Adipositas zunehmend erhöht. Mit fortschreitendem Alter steigt die Prävalenz der Adipositas bei beiden Geschlechtern deutlich an. Die Beobachtung der Entwicklung der Adipositas in Deutschland zeigt im Zeitraum von 1999 bis 2009 eine erhebliche Abnahme des Anteils der Personen mit Normalgewicht und eine deutliche Zunahme der Personen mit Adipositas

(BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>). Ein Anstieg der Adipositasprävalenz konnte auch bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland in den letzten zwei Jahrzehnten festgestellt werden (Wabitsch et al., April 2014). Ein erhöhter BMI im Kindesalter birgt ein höheres Risiko, im Erwachsenenalter an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken (Baker, Olsen, & Sorensen, 2008).

#### 1.4 Das Metabolische Syndrom

Das Metabolische Syndrom gibt einen Hinweis für das metabolische und kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko. Die Diagnose des Metabolischen Syndroms beinhaltet die Bewertung folgender Risikofaktoren: Taillenumfang, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, Blutdruck und Nüchternblutglukose, wobei Übergewicht beziehungsweise Adipositas als wichtigste Promotoren gelten (Wabitsch et al., April 2014). Für die Diagnosestellung sind drei der folgenden Kriterien erforderlich:

- Abdominelle Adipositas mit einem Bauchumfang >102 cm (Männer) beziehungsweise >88 cm (Frauen)
- Hypertonie mit Werten >130/85 mmHg
- Nüchternblutglukose mit Werten >110 mg/dl
- Triglyzeride >150 mg/dl
- HDL-Cholesterin erniedrigt < 40 mg/dl (Männer) beziehungsweise < 50 mg/dl (Frauen)

(Benkert & Hippus, 2017).

In früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass für Patienten mit einer depressiven Erkrankung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines komorbiden Metabolischen Syndroms besteht. Risikofaktoren für die Entstehung eines Metabolischen Syndroms sind Schlafstörungen, schlechte Ernährung und Bewegungsmangel (Pan et al., 2012); diese Parameter finden sich auch häufiger bei depressiven Patienten (Strine et al., 2008). Aufgrund ihrer hohen Prävalenz in der Bevölkerung weltweit und der damit verbundenen schweren gesundheitlichen Belastung stellen Adipositas, Depression, Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ II die Gesundheitssysteme vor schwerwiegende und dringlich zu lösende Probleme, innerhalb derer antidepressive Medikamente (und hierbei insbesondere die entsprechend der „Leitlinie Depression“ als problematisch anzusehenden Pharmaka Mirtazapin, Mianserin und trizyklische Antidepressiva (BK et al., 2015)) aufgrund deren nebenwirkungsbedingter möglicher Gewichtszunahme einen weiteren Einflussfaktor darstellen (Otte, 2017).

## 1.5 Grundzüge der Therapie der Depression

Zu den therapeutischen Optionen der Depression zählen insbesondere der Einsatz von Medikamenten und Psychotherapie, aber auch nicht-medikamentöse Verfahren wie beispielsweise die Elektrokrampftherapie, die repetitive transkranielle Magnetstimulation und der Schlafentzug. Medikamentös wird von Antidepressiva Gebrauch gemacht, diese können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit zum Beispiel anderen antidepressiven Substanzklassen oder in Augmentation mit Lithium oder Antikonvulsiva (beispielsweise Carbamazepin) eingesetzt werden. Weiterhin ist es möglich, als Komedikation bei wahnhafter Symptomatik Antipsychotika einzusetzen (Bandelow et al., 2013). Eine Augmentation mit Lithium hat insbesondere im Bereich der Suizidalität deutliche therapeutische Fortschritte erzielt. So zeigt die Therapie mit Lithium deutlich stimmungsstabilisierende und antisuizidale Effekte (Tondo & Baldessarini, 2018).

### 1.5.1 Definition und Wirkungsmechanismus verschiedener Antidepressiva

“Antidepressiva sind Psychopharmaka, die stimmungsaufhellend und mit verschiedener Schwerpunktbildung antriebssteigernd oder psychomotorisch dämpfend wirken“ (Lieb et al., 2016). Der Wirkmechanismus zahlreicher heute gebräuchlicher Antidepressiva basiert auf der Theorie der Monoamin-Mangel-Hypothese, nach welcher ein Mangel der Neurotransmitter Serotonin und/oder Noradrenalin für das Auftreten eines depressiven Syndroms ursächlich ist. Durch eine medikamentöse Wiederaufnahmehemmung von Neurotransmittern am Transportermolekül, Hemmung des Abbaus von Neurotransmittern durch Hemmung des abbauenden Enzyms oder indirekt wird die Wirkung noradrenerger, serotonerger und dopaminerger Neurotransmitter erhöht und eine antidepressive Wirkung erzielt. Moderne Theorien über den Wirkmechanismus von Antidepressiva betonen vor allem „Second-Messenger“-Prozesse, zum Beispiel die Induktion von neurotrophen Faktoren wie „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) im Rahmen der „Neurotrophinhypothese der Depression“ (Benkert & Hippus, 2017). Die frühere Klassifikation verschiedener Antidepressiva basierte insbesondere auf einer Kategorisierung nach chemischer Struktur, aktuell erfolgt jedoch zunehmend eine Einteilung nach dem primären Angriffspunkt im zentralen Nervensystem (Lieb et al., 2016). Die folgende

Einteilung ist dem Werk „Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie“ von O. Benkert und H. Hippus entnommen (Benkert & Hippus, 2017).

#### 1.5.1.1 Nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

Hierzu zählen trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Doxepin, Imipramin und Amitriptylinoxid mit Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung sowie Neurorezeptor-Wirkung. Weitere Trizyklika dieser Gruppe sind Clomipramin, wobei sich hier insbesondere eine Serotonin-Wiederaufnahmehemmung zeigt sowie Nortriptylin mit Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und Neurorezeptorwirkung (Benkert & Hippus, 2017).

#### 1.5.1.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Psychopharmaka, bei welchen die präsynaptische Wiederaufnahme des Neurotransmitters Serotonin im synaptischen Spalt der Nervenzellen des Gehirns gehemmt wird. Es resultiert ein Anstieg der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt. Dieser Gruppe gehören die Antidepressiva Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamin und Fluoxetin an. Die Wiederaufnahmehemmung ist weitgehend selektiv, da andere pharmakologische Effekte, wie sie bei den trizyklischen Antidepressiva zu beobachten sind, weitgehend vermieden werden (beispielsweise anticholinerge, antiadrenerge, antihistaminerge oder chinidinartige Effekte) (Benkert & Hippus, 2017).

#### 1.5.1.3 Überwiegende oder selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Hierzu zählen der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin sowie die tetrazyklischen Antidepressiva Maprotilin und Mianserin. Neben einer Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin zeigen sich bei Maprotilin zusätzlich eine antihistaminerge Wirkung und ein  $\alpha_1$ -Antagonismus. Mianserin verstärkt über präsynaptische  $\alpha_2$ -antagonistische Wirkung die noradrenerge Neurotransmission (Benkert & Hippus, 2017).

#### 1.5.1.4 Kombinierte selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran bewirken sowohl eine Serotonin- als auch eine Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung im synaptischen Spalt (Benkert & Hippus, 2017).

#### 1.5.1.5 Noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum mit $\alpha$ 2-adrenozeptor-antagonistischer Wirkung (NaSSA)

NaSSA wie Mirtazapin führen durch die Blockade von  $\alpha$ 2-adrenergen und serotonergen Rezeptoren zu einer vermehrten Freisetzung von Serotonin und Noradrenalin (Möller et al., 2000).

#### 1.5.2 Definition und Einsatz von Antipsychotika bei Depression

Zu den Antipsychotika zählt eine Gruppe von Medikamenten, welche einen dämpfenden Effekt auf psychotische Sinnestäuschungen, aggressives Verhalten, psychomotorische Unruhe und Erregtheit, Wahndenken, Ich-Störungen und katatone Symptome haben. Es lassen sich zwei Gruppen einteilen, die Antipsychotika der ersten Generation und die Antipsychotika der zweiten Generation, welche früher auch als klassische Neuroleptika und atypische Neuroleptika bezeichnet wurden (Lieb et al., 2016). Vor allem bei wahnhaften Depressionen ist eine additive Gabe von Neuroleptika indiziert, eine Kombination aus Antidepressivum und Antipsychotikum zeigt sich im Vergleich zu einer jeweiligen Monotherapie wirksamer (Benkert & Hippus, 2017). Des Weiteren finden sich vor allem bei niedrig- bis mittelpotenten sowie eher atypischen Neuroleptika möglicherweise per se antidepressive Eigenschaften (Möller et al., 2000).

Bei der Verordnung von Antipsychotika besteht als allgemeines Nebenwirkungsrisiko die Gefahr einer Gewichtszunahme nach längerer Verabreichung, wobei das Risiko für metabolische Nebenwirkungen insbesondere bei atypischen Antipsychotika (mit 5-HT<sub>2C</sub>-Blockade und H<sub>1</sub>-Blockade) gegeben ist und zudem bei Frauen erhöht ist. Durch die Gewichtszunahme unter Antipsychotika ist das Risiko für Diabetes, Endometriums- und Kolonkarzinome erhöht (Benkert & Hippus, 2017).

##### 1.5.2.1 Typische Antipsychotika

Die typischen Antipsychotika lassen sich nach Grad der antipsychotischen Wirkung sowie der Sedierungskomponente in hoch-, mittel- und niederpotente Antipsychotika einteilen. Hochpotente Antipsychotika zeigen eine ausgeprägte antipsychotische Wirkung bei geringer Sedierung, bei niederpotenten Antipsychotika überwiegt der sedierende Effekt, wobei diese Einteilung bei Anwendung hoher Medikationsdosen nicht mehr uneingeschränkt gültig ist (Benkert & Hippus, 2017).

### 1.5.2.2 Atypische Antipsychotika

Die Gruppe der atypischen Antipsychotika zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass sie im Gegensatz zu den typischen Antipsychotika ein geringeres Risiko für das Auftreten von EPS und Spätdyskinesien beinhaltet, sowie eine bessere antipsychotische Wirksamkeit. Eine klare Abgrenzung beider Gruppen im Rahmen dessen ist jedoch schwierig, da die Übergänge zwischen typischen und atypischen Antipsychotika fließend sind und sich auch innerhalb der Gruppe der Atypika deutliche Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit und Nebenwirkungen zeigten. Unter einer Behandlung mit Clozapin oder Olanzapin zeigten bis zu 40% der Patienten eine deutliche Gewichtszunahme (>10% des Ausgangsgewichts) (Benkert & Hippus, 2017).

### 1.5.3 Einsatz von Lithium in der antidepressiven Behandlung

Das Alkalimetall Lithium, welches für die Phasenprophylaxe der bipolaren affektiven Erkrankungen das Mittel der ersten Wahl darstellt, wurde in seiner rezidivprophylaktischen Wirkung bei unipolaren Depressionen im Jahr 1970 entdeckt. Seit den 1990er Jahren wird die Augmentation mit Lithium in der Therapie unipolarer, antidepressiva-resistenter Depressionen eingesetzt. In der Behandlung akut erkrankter unipolar depressiver Patienten ist Lithium als Verfahren zweiter Wahl nach einer medikamentösen Therapie mit einem Antidepressivum anzusehen. Durch die S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ wird empfohlen, bei Non-Response auf ein Antidepressivum eine Lithium-Augmentation für zwei Wochen unter einem wirksamen Serumspiegel (0,6-0,9 mmol/l) durchzuführen. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann in der antidepressiven Therapie für Lithium eine suizidpräventive Wirkung nachgewiesen werden (Goodwin et al., 2003). Die Behandlung mit Lithium erfordert eine sorgfältige Patientenaufklärung über die praktische Anwendung, Nebenwirkungen (welche auch im therapeutischen Serumspiegelbereich auftreten können) und Wechselwirkungen; nachgewiesen wurden unter anderem ein erhöhtes Risiko für Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus und Gewichtszunahme (McKnight et al., 2012). Aufgrund des engen therapeutischen Serumspiegelbereichs müssen regelmäßige Kontrollen des Lithiumserumspiegels durchgeführt werden, um das Risiko einer Intoxikation zu vermeiden (Bschor & Gehrlich, 2018).

## 1.6 Polypharmakologische Behandlungsansätze bei Depression

Im klinischen Alltag werden bei therapieresistenten unipolaren Depressionen zusätzlich zur antidepressiven Monotherapie insbesondere Antipsychotika der zweiten Generation oder Lithium als Augmentationsbehandlung eingesetzt. Als Augmentationsstrategie mit der besten empirischen Datenlage (etliche randomisierte kontrollierte Studien mit positivem Ergebnis) und damit dem höchsten Empfehlungsgrad wird dabei zumindest im deutschsprachigen Raum eine Augmentation mit Lithium angesehen (S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ (BK et al., 2015)), wobei auch unter dieser Verordnungsstrategie ein nicht unerheblicher Teil der Patienten weiterhin eine Non-Response aufweist und Unverträglichkeiten auftreten können (Kleeblatt, Betzler, Kilarski, Bschor, & Kohler, 2017). Etliche randomisierte kontrollierte Studien und auch Metaanalysen zeigen, dass sich die zusätzliche Gabe von Mirtazapin insbesondere zu SSRI oder auch zu SNRI positiv auf die antidepressive Wirksamkeit auswirkt und die genannte Kombinationsbehandlung einer Monotherapie mit SSRI beziehungsweise SNRI bei Patienten mit einer therapieresistenten Depression überlegen ist und demzufolge auch von den Leitlinien bei Therapieresistenz als mögliche Therapieoption empfohlen wird (S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ (BK et al., 2015)). Bei leicht depressiven Patienten in einem ambulanten Setting unter ausschließlicher Verwendung von Selbst-Ratings ist der additive Effekt einer zusätzlichen Gabe von Mirtazapin zu SSRI oder SNRI allerdings nicht immer nachweisbar (Kessler et al., 2018). Aufgrund der häufigen Verwendung von Augmentationsstrategien mit Lithium beziehungsweise Kombinationsbehandlungen mit Mirtazapin, also mit Medikamenten, welche eine Gewichtssteigerung bewirken können, war es unter anderem Ziel der vorliegenden Studie, mögliche Gewichtseffekte der genannten Präparate auch außerhalb von randomisierten Studien in einem weitgehend naturalistischen Setting zu untersuchen.

## 1.7 Fragestellung der vorliegenden statistischen Arbeit und Zielsetzung

Frühere Studien beschäftigten sich bereits mit der Frage, ob und inwieweit die Gabe von Antidepressiva den Gewichtsverlauf im Sinne einer Zunahme beeinflussen. Meist stammen die Daten hierbei aus randomisierten, kontrollierten Studien, welche somit eine bestimmte Auswahl an Patienten unter bestimmten Bedingungen untersuchen. Obwohl derartig kontrollierte Bedingungen zahlreiche positive Effekte haben, wie beispielsweise den Einfluss von Störfaktoren zu

reduzieren, sind sie nicht zwangsläufig repräsentativ für den klinischen Alltag, da Patienten in der klinischen Routine häufig polypharmazeutisch behandelt werden und beispielsweise Dosierungen je nach Bedarf des Patienten variieren können. Zudem ist das Patientenkollektiv, welches an kontrollierten Studien teilnimmt, nicht unbedingt repräsentativ für das Patientenkollektiv in einer psychiatrischen Versorgungsklinik. Zielsetzung der vorliegenden Studie war deshalb, im Rahmen einer retrospektiven Analyse anhand von naturalistischen Patientendaten zu untersuchen, ob bestimmte Medikamentenaugmentationen, welche den Patienten über mehrere Wochen verabreicht wurden, den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und die Herzfrequenz mehr oder weniger beeinflussen als andere Augmentationsbehandlungen oder Monotherapien.

Wir untersuchten im Besonderen folgende Fragestellungen:

- 1.) Inwieweit unterscheiden sich verschiedene antidepressive Monotherapien (SSRI, Trizyklikum, Reboxetin, SNRI, Mirtazapin) im Hinblick auf die Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz?
- 2.) Unterscheiden sich Patienten mit SSRI-Monotherapie von Patienten mit einem SSRI und einer zusätzlichen Augmentation mit einem Antipsychotikum im Hinblick auf die Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz?
- 3.) Unterscheiden sich Patienten mit SNRI-Monotherapie von Patienten mit einer zusätzlichen Augmentation mit einem Antipsychotikum oder einer Augmentation mit Lithium im Hinblick auf die Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz?
- 4.) Unterscheiden sich Patienten mit Mirtazapin-Monotherapie von Patienten mit Mirtazapin und einer zusätzlichen Augmentation mit einem Antipsychotikum, Lithium oder einem Antikonvulsivum wie Carbamazepin im Hinblick auf die Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz?
- 5.) Unterscheiden sich Patienten mit trizyklischer antidepressiver Monotherapie von Patienten mit einem trizyklischem Antidepressivum und zusätzlicher Augmentation mit einem Antipsychotikum im Hinblick auf die Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz?

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie anhand von weitgehend naturalistischen Patientendaten bei Patienten mit unipolarer depressiver Erkrankung.

### 2.2 Rahmenbedingungen der Datenerhebung

Die Daten der retrospektiven Studie wurden aus Patientenakten gewonnen, welche im Archiv der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München Innenstadt eingesehen werden konnten.

### 2.3 Nullhypothesen

Es galten folgende Nullhypothesen:

- Die antidepressiven Monotherapien (SSRI, Trizyklikum, Reboxetin, SNRI, Mirtazapin) unterscheiden sich nicht im Hinblick auf die Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz.
- Patienten mit SSRI Monotherapie unterscheiden sich nicht von Patienten mit SSRI und zusätzlicher Augmentation mit einem Antipsychotikum hinsichtlich der Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz.
- Patienten mit SNRI Monotherapie unterscheiden sich nicht von Patienten mit SNRI und zusätzlicher Augmentation mit einem Antipsychotikum oder Lithium im Hinblick auf die Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz.
- Patienten mit Mirtazapin Monotherapie unterscheiden sich nicht von Patienten mit Mirtazapin und zusätzlicher Augmentation mit Antipsychotika, Lithium oder einem Antikonvulsivum (Carbamazepin) im Hinblick auf die Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz.
- Patienten mit trizyklischer antidepressiver Monotherapie unterscheiden sich nicht von Patienten mit einem trizyklischen Antidepressivum und zusätzlicher Augmentation mit

einem Antipsychotikum im Hinblick auf die Auswirkungen auf Gewicht, MAP und Herzfrequenz.

#### 2.4 Auswahl der Patienten

Es wurden die Akten von Patienten ausgewertet, welche sich aufgrund eines depressiven Syndroms zur stationären Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München Innenstadt befanden. Die stationären Aufenthalte der Patienten fanden von Oktober 1998 bis einschließlich Mai 2011 statt. Die meisten Patienten wurden im Rahmen von Biomarkerstudien in einem naturalistischen Behandlungsregime therapiert (zum Beispiel genetische Prädiktionsstudien unter Verwendung von Funktionstests des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems); hierbei handelte es sich um 140 der insgesamt 269 Patienten. Die übrigen 129 Patienten, welche in unsere Studie eingeschlossen wurden, wurden im Rahmen der Studien auch medikamentös behandelt, wobei es sich bei der überwiegenden Zahl dieser Studien um ein nicht-randomisiertes, open-label Studiendesign handelte. Die medikamentöse Behandlung erfolgte mit Mirtazapin als Monotherapie, aber auch in Kombination mit Lithium oder Carbamazepin (Schule, Baghai, di Michele, et al., 2007), (Schule, Baghai, Eser, Nothdurfter, & Rupprecht, 2009), mit Escitalopram als Monotherapie und in Kombination mit Quetiapin (Nothdurfter et al., 2014), Escitalopram und Quetiapin als Monotherapie (Sarubin et al., 2014) und Mirtazapin als Monotherapie oder in Kombination mit Aripiprazol (Schule, Baghai, Eser, et al., 2007).

#### 2.5 Erstellung der Datentabelle

Für die Erstellung der Datentabelle wurde das Programm Excel (Microsoft Excel 2016; Redmond, Washington, USA) verwendet. Im Hinblick auf die zu untersuchende Fragestellung wurden Gewicht, Blutdruck systolisch (RR<sub>sys</sub>), Blutdruck diastolisch (RR<sub>dia</sub>) und Puls im Wochenabstand sowie die Körpergröße festgehalten. Aus Größe und Gewicht der Patienten konnte der Body Mass Index nach der Formel  $BMI = \text{Gewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (m)}]^2$  errechnet werden; durch die Daten des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurde der mittlere arterielle Blutdruck mit der Formel  $MAP = RR_{dia} + \frac{1}{3} (RR_{sys} - RR_{dia})$  gewonnen. Im Hinblick auf sämtliche Parameter

des Metabolischen Syndroms wurden, soweit vorhanden, zusätzlich Blutfettwerte (Triglyceride und HDL-Cholesterin), Nüchternblutglukose und Bauchumfang erhoben, wobei sich hierbei die vorhandenen Daten als nicht ausreichend erwiesen; daher konnten diese Daten nicht, wie ursprünglich geplant, in die Auswertung der Studienergebnisse mit eingeschlossen werden. Es wurde zudem die psychiatrische Tagesmedikation der Patienten im Wochenverlauf in die Tabelle aufgenommen. Weitere allgemeine Parameter der Tabelle waren das Alter der Patienten, Alter bei Ersterkrankung (age of onset; AO), Anzahl der depressiven Episoden, Anzahl stationärpsychiatrischer Aufenthalte insgesamt, Anzahl stationärpsychiatrischer Aufenthalte in der psychiatrischen Klinik der LMU Innenstadt, Geschlecht, Vorliegen einer Erstmanifestation, Hauptdiagnose (ICD-10), Raucheranamnese (Zigaretten pro Tag; Zig./d), Suizidversuche in der Vergangenheit und die Familienanamnese bezüglich affektiven Erkrankungen bei Verwandten 1. Grades.

## 2.6 Bestimmung von Drop-out-Patienten

Während der Datenerhebung waren bei 6 der insgesamt 412 Patienten keine Akten im Archiv und auf Station vorhanden, es gab lediglich durch das Archiv angelegte Ersatzakten, welche keine Kurvenverläufe beinhalteten und somit keine ausreichenden Daten zur Verfügung stellten; diese Patienten wurden von der Datenerhebung ausgeschlossen. Untersucht wurden lediglich Patienten, bei welchen als Hauptdiagnose eine depressive Störung mit mittelgradiger depressiver Episode, schwergradiger depressiver Episode ohne psychotische Symptome oder schwerer depressiver Episode mit psychotischen Symptomen vorlag. Somit wurden weitere 28 Patienten, welche eine abweichende Hauptdiagnose, wie beispielsweise eine Bipolare affektive Störung, eine Anpassungsstörung oder eine Posttraumatische Belastungsstörung aufwiesen, aus der Patientenliste ausgeschlossen. Die übrigen 378 Patienten wurden hinsichtlich ihrer medikamentösen Therapie in Gruppen eingeteilt. 4 Patienten hatten im Rahmen ihrer stationären Behandlung keine psychopharmakologische Therapie erhalten und wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Im Weiteren wurden folgende 12 Medikamentengruppen festgelegt, wobei im Fall von Lithium und dem Antikonvulsivum (Carbamazepin) stets von einer Augmentation (Wirkungsverstärkung) gesprochen wurde. Im Falle einer zusätzlichen Gabe von Antipsychotika wurde nicht zwischen

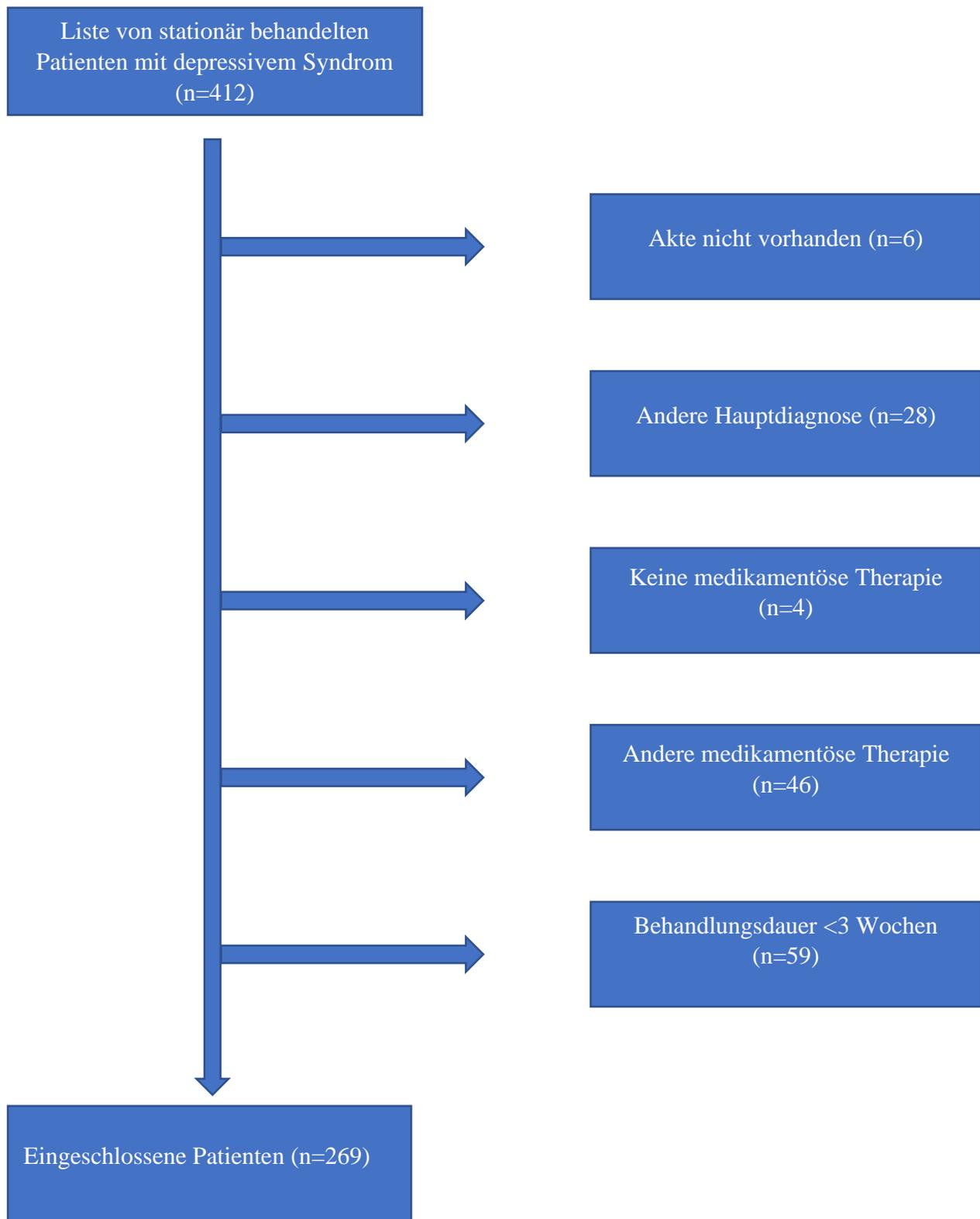
einer Augmentation (Wirkungsverstärkung in der Behandlung des depressiven Syndroms) und einer Kombination (zusätzliche Gabe des Antipsychotikums zur Behandlung einer gegebenen psychotischen Symptomatik im Rahmen der depressiven Episode) unterschieden, da dies für die Auswertung (Effekte einer zusätzlichen Gabe von Antipsychotika auf Gewichts- und Kreislaufparameter) unerheblich war. Wie in der Literatur meist üblich, wurde bei der zusätzlichen Gabe von Antipsychotika stets von Augmentation gesprochen. Es handelte sich um folgende 12 Medikamentengruppen:

- Patienten mit einer SSRI Monotherapie
- Patienten mit einer Augmentationsstrategie bestehend aus einem SSRI und einem Antipsychotikum
- Patienten mit einer Monotherapie mit trizyklischem Antidepressivum
- Patienten mit einer Augmentationsstrategie bestehend aus einem trizyklischen Antidepressivum und einem Antipsychotikum
- Patienten mit einer Reboxetin Monotherapie
- Patienten mit einer SNRI Monotherapie
- Patienten mit einer Augmentationsstrategie bestehend aus einem SNRI und einem Antipsychotikum
- Patienten mit einer Augmentationsstrategie bestehend aus einem SNRI und Lithium
- Patienten mit einer Mirtazapin Monotherapie
- Patienten mit einer Augmentationsstrategie bestehend aus Mirtazapin und einem Antipsychotikum
- Patienten mit einer Augmentationsstrategie bestehend aus Mirtazapin und Lithium
- Patienten mit einer Augmentationsstrategie bestehend aus Mirtazapin und einem Antikonvulsivum (Carbamazepin)

Patienten, deren Therapie keiner dieser Medikamentengruppen entsprachen, wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen, fehlender statistischer Auswertbarkeit und nicht erfüllter Einschlusskriterien ausgeschlossen. Hierbei handelte es sich um 46 Patienten, welche mit unterschiedlichen Kombinationen aus zwei Antidepressiva (10 Patienten) oder nur mit Antipsychotikum (12

Patienten) oder mit einer dreifach-Kombination aus Antidepressivum, Antipsychotikum und Lithium (4 Patienten) oder mit einem SSRI und Lithium (4 Patienten) oder mit einem SSRI und einem Antikonvulsivum (3 Patienten) oder mit einem Trizyklikum und Lithium (2 Patienten) oder mit einem Trizyklikum und einem Antikonvulsivum (1 Patient) oder mit Reboxetin und einem Antipsychotikum (3 Patienten) oder mit Reboxetin und einem Antikonvulsivum (1 Patient) oder mit einem SNRI und einem Antikonvulsivum (3 Patienten) oder mit einer Mao-Hemmer Monotherapie (2 Patienten) oder mit einer Kombination aus Mao-Hemmer und Antipsychotikum (1 Patient) behandelt wurden. Als Beobachtungszeitraum wurde eine Mindestzeit von 3 Wochen festgelegt. 59 Patienten, welche eine geringere stationäre Aufenthaltsdauer hatten oder die zu untersuchende medikamentöse Therapie weniger als 3 Wochen erhalten hatten, wurden somit nicht eingeschlossen. Zur weiteren statistischen Auswertung verblieben 269 Patienten, deren genaue Gruppeneinteilung der Tabelle 1 zu entnehmen ist.

## Flussdiagramm zur Bestimmung von Drop-out-Patienten



## 2.7 Auswertung und Analyse der Daten

### 2.7.1 Umgang mit fehlenden Daten

Wie bei einer retrospektiven Datenanalyse unvermeidlich, waren vereinzelt Daten der Patienten während des damaligen klinischen Aufenthaltes nicht erfasst und waren somit nicht in den Akten vorhanden. Bei Gewicht, systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck, BMI, MAP und Puls wurden fehlende Daten anhand von Interpolation und LOCF (last observation carried forward) ersetzt.

### 2.7.2 Erstellung der Graphen

Die Erstellung der Graphen erfolgte mit dem Programm Excel (Microsoft Excel 2016; Redmond, Washington, USA). Der Gewichtsverlauf, der MAP und die Herzfrequenz sollten über einen bestimmten Beobachtungszeitraum graphisch dargestellt werden. Entsprechend der Datenlage wurde ein Beobachtungszeitraum von 5 Wochen festgelegt. Im Hinblick auf die Fragestellung, inwieweit verschiedene antidepressive Medikationen den Gewichtsverlauf, den MAP und die Herzfrequenz beeinflussen, wurden baseline-korrigierte Graphen erstellt. Für die baseline-korrigierte Darstellung wurden die Differenzen der wöchentlichen Messwerte zu Woche 0 gebildet. Anschließend wurde der Mittelwert der Differenzen gebildet und zu jedem Mittelwert der Standardfehler berechnet.

### 2.7.3 Auswertung mittels Repeated Measures ANOVA

Für die weitere Auswertung wurde das Programm SPSS (IBM, SPSS Statistics, Version 23; Armonk, New York) verwendet. Die Auswertung erfolgte mittels Repeated Measures ANOVA.

#### 2.7.3.1 Test auf Normalverteilung

Für die Testung der abhängigen Variablen auf Normalverteilung wurden der Test nach Kolmogorov-Smirnov und der Test nach Shapiro-Wilk durchgeführt. Da in Simulationsstudien gezeigt werden konnte, dass die Repeated Measures ANOVA wenig störanfällig bezüglich der

Verletzung der Normalverteilung ist (Vasey & Thayer, 1987), wurden bei Abweichen von der Normalverteilung keine statistischen Gegenmaßnahmen (zum Beispiel Logarithmierung der Werte) vorgenommen.

### 2.7.3.2 Ausreißer im Datensatz

Der Datensatz wurde vor Durchführung der Repeated Measures ANOVA hinsichtlich Ausreißern kontrolliert. Trotz gelegentlicher Ausreißer wurden keine Patienten ausgeschlossen, da in den meisten Fällen nur leichte Ausreißer vorlagen sowie keine künstlich herbeigeführte Verfälschung der Daten riskiert werden sollte und zu kleine Patientenzahlen in den Medikamentengruppen vermieden werden sollten.

### 2.7.3.3 Testung auf Sphärizität

Um einen Fehler erster Art zu vermeiden, wurde im Rahmen der Auswertung der Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt. Bei einem signifikanten Ergebnis ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) wurde die Epsilon-Korrektur nach Greenhouse-Geisser durchgeführt.

### 2.7.3.4 Durchführung des Post-hoc-Tests

Im Fall eines signifikanten Zwischensubjekteffektes wurde zur Analyse, welche Medikamentengruppen sich im Einzelnen signifikant voneinander unterscheiden, eine Post-hoc-Testung mit Bonferroni-Korrektur angewandt.

#### 2.7.4 Weitere deskriptive Auswertungen

Numerische Variablen wurden mittels einfaktorieller ANOVA untersucht; es wurden Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, F-Wert, Freiheitsgrade und p-Wert berechnet und in Tabelle 2 aufgeführt. Zur Untersuchung kategorialer Variablen wurden Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) angewandt; es wurden Anzahl,  $\chi^2$ , Freiheitsgrade und p-Wert berechnet und in Tabelle 3 dargestellt. In den Tabellen 4 bis 7 sind Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung von Gewicht, systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck und Puls aufgeführt. Hierfür wurden die Rohdaten verwendet, welche noch nicht mittels Interpolation und LOCF bearbeitet wurden.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Soziodemographische Daten**

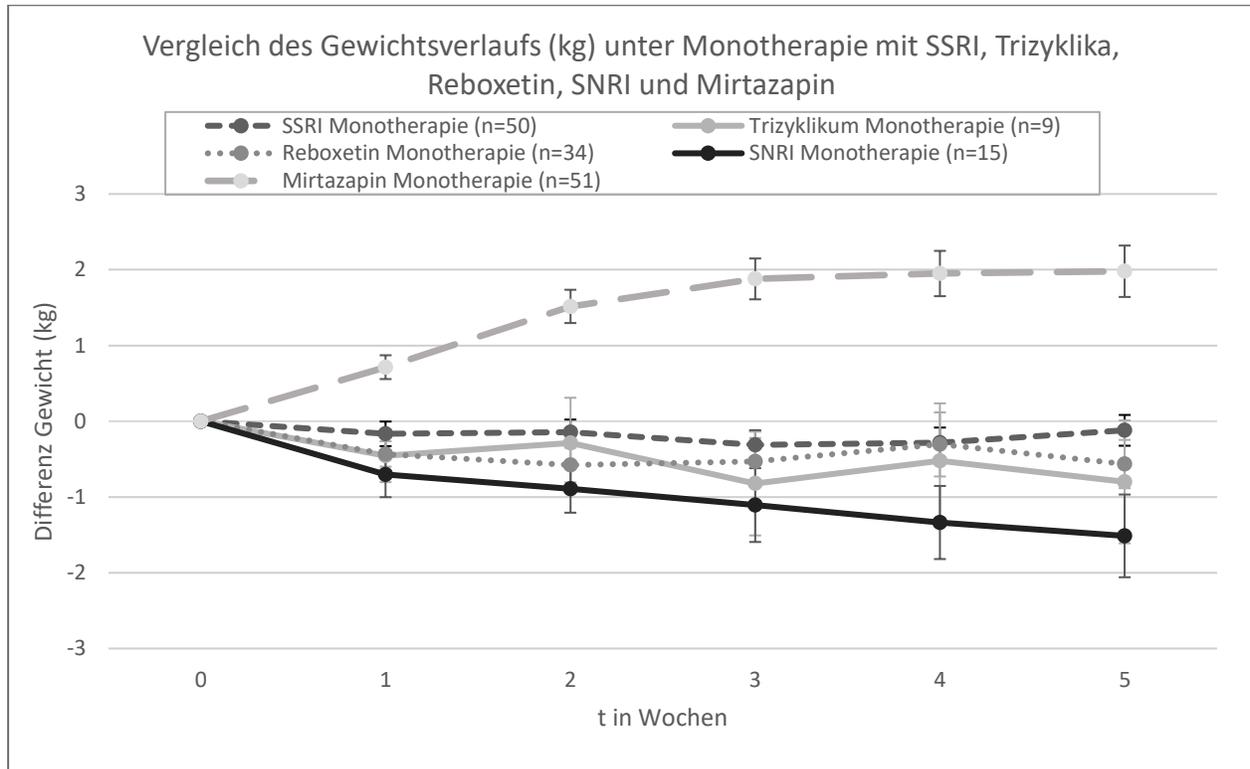
Bei der statistischen Auswertung der soziodemographischen Daten ergaben sich im Bereich der numerischen Variablen bei Alter der Patienten, AO, Anzahl der stationär-psychiatrischen Aufenthalte insgesamt und Anzahl der stationär-psychiatrischen Aufenthalte in der psychiatrischen Klinik der LMU Innenstadt signifikante Unterschiede. Im Bereich der kategorialen Variablen zeigten sich bei Erstmanifestation und Hauptdiagnose signifikante Unterschiede. Die genauen Ergebnisse sind den Tabellen 2 und 3 zu entnehmen. Nach Rücksprache mit dem Statistischen Institut Großhadern wurde auf eine Analyse der Kovariaten verzichtet, da aufgrund einer sonst resultierenden Komplexitätszunahme die Interpretierbarkeit der gewonnenen Daten vermindert überschaubar würde. Auf mögliche Einflüsse der signifikanten Kovariaten wird jedoch im folgenden Diskussionsteil eingegangen.

#### **3.2 Graphiken und Ergebnisse der Repeated Measures ANOVA**

In den folgenden Graphiken 1 bis 16 sind der baseline-korrigierte Gewichtsverlauf, der baseline-korrigierte mittlere arterielle Blutdruck und die baseline-korrigierte Herzfrequenz unter verschiedenen medikamentösen Therapien über einen Zeitraum von 5 Wochen dargestellt. Hierbei wurden auf der horizontalen Achse 6 Messzeitpunkte in Wochen (Woche 0 bis Woche 5) aufgetragen. Auf der vertikalen Achse wurden die baseline-korrigierten Mittelwerte des Gewichts, des MAPs oder der Herzfrequenz aufgetragen, wobei zu jeder Messung der zugehörige Standardfehler dargestellt ist. In der Legende der Graphiken sind die Patientengruppen (Medikamentengruppen) und die Anzahl  $n$  der Patienten angegeben. Diese Patientenzahlen beziehen sich bei Graphik 1 bis 16 auf die Wochen 0 bis 3. Da es bei Woche 4 und Woche 5 zu Drop-outs kam, ist die Anzahl der Patienten bei Woche 4 und Woche 5 geringer und aufgrund der besseren Übersichtlichkeit nicht in den Graphiken aufgeführt, sondern der Tabelle 3 zu entnehmen. Im Text unterhalb jeder Graphik sind die zugehörigen Ergebnisse der Repeated Measures ANOVA aufgeführt. Angegeben ist der F-Wert mit Freiheitsgraden und der p-Wert. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet, ein p-Wert von 0,05 bis 0,10 wurde als „Trend“ festgelegt.

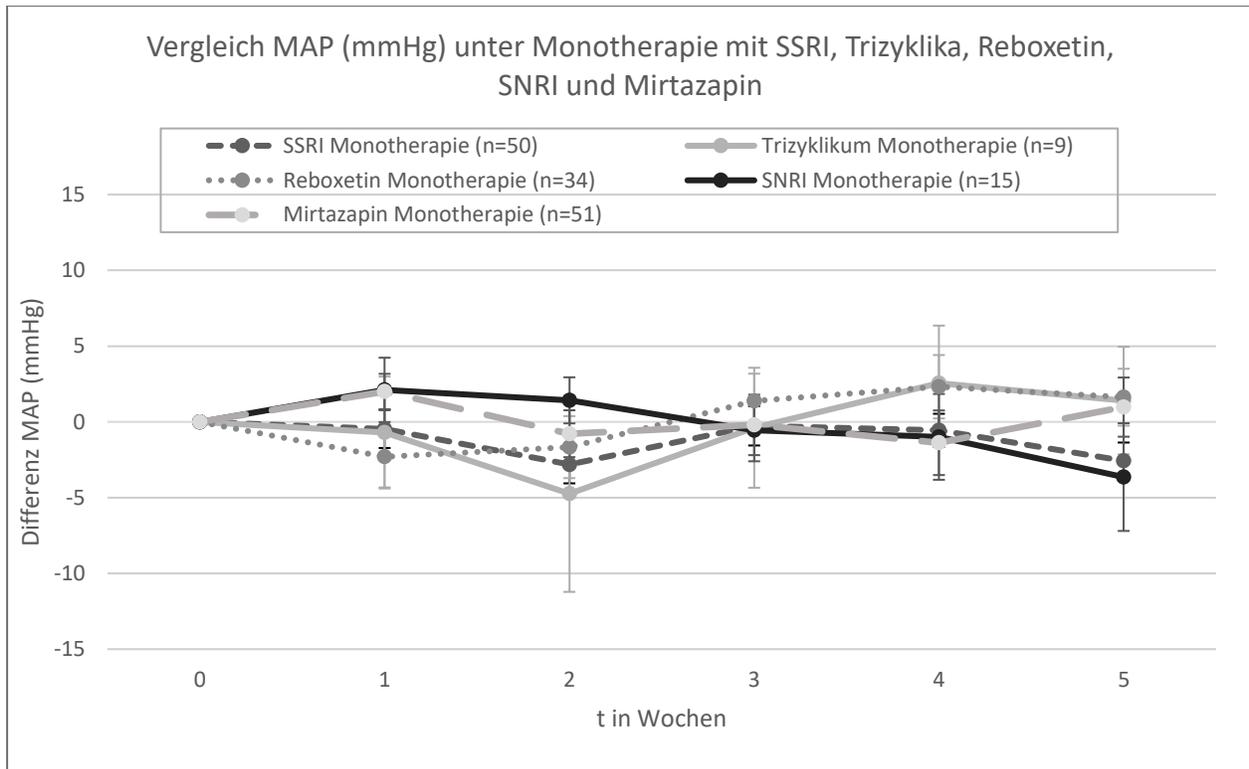
### 3.2.1 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter verschiedenen Monotherapien (Graphik 1-3)

Graphik 1:



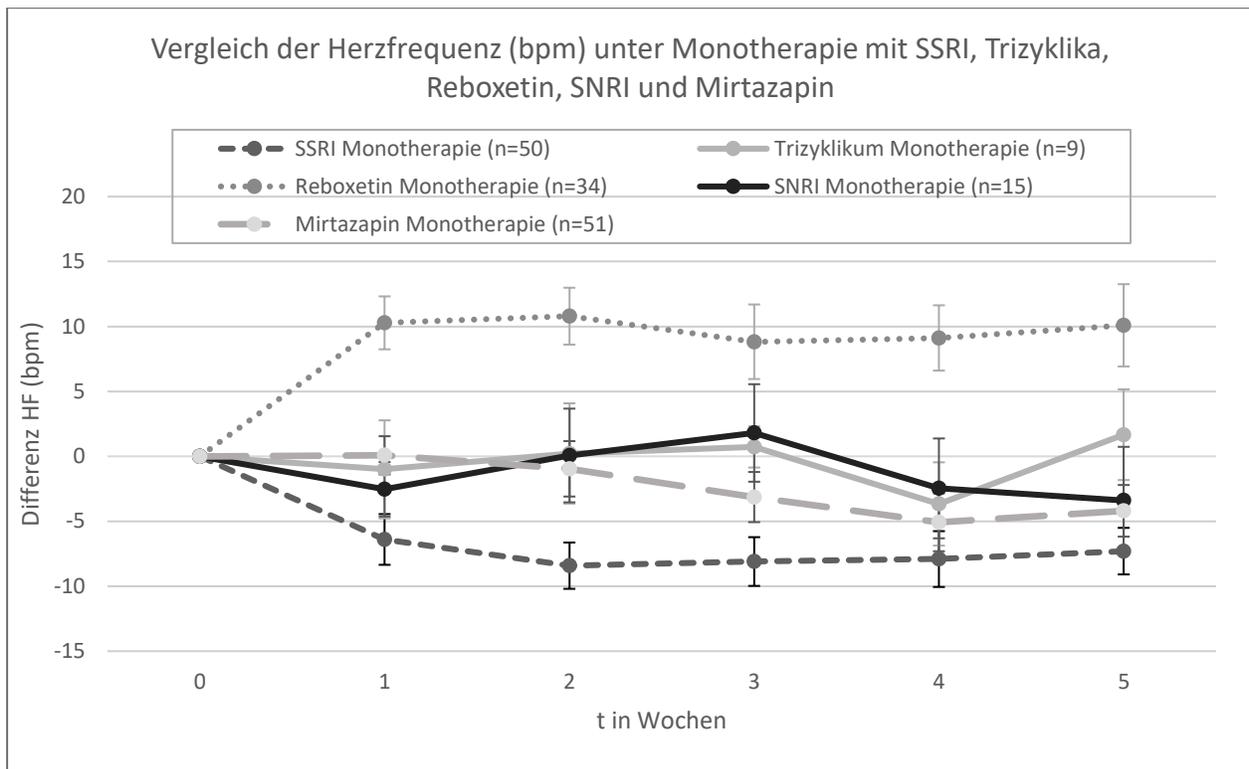
Graphik 1 zeigt den baseline-korrigierten Verlauf des Gewichts unter verschiedenen Monotherapien über einen Zeitraum von 5 Wochen. Unter Monotherapie mit Mirtazapin zeigt sich im Gegensatz zu den Monotherapien mit SSRI, Trizyklika, Reboxetin und SNRI eine Gewichtszunahme mit maximalem Anstieg von 1,98 kg bei Woche 5. Monotherapien mit Trizyklika, Reboxetin und SNRI zeigen dagegen eine Gewichtsabnahme, am deutlichsten unter SNRI Monotherapie mit maximalem Abfall von - 1,51 kg bei Woche 5. Unter SSRI Monotherapie zeigt sich eine dezente Gewichtsabnahme mit maximalem Abfall von - 0,31 kg bei Woche 3, bei Woche 5 kommt es jedoch bei einer Differenz von - 0,12 kg wieder zu einer Annäherung an das Ausgangsgewicht. Bei der Repeated Measures ANOVA war der Test der Innersubjekteffekte bezüglich Zeit nicht signifikant,  $F(2,399/367,095) = 0,704$ ,  $p = 0,520$ , es gab jedoch eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Medikation,  $F(9,597/367,095) = 9,406$ ,  $p < 0,001$ . Es zeigte sich zudem ein signifikanter Zwischensubjekteffekt,  $F(4/153) = 17,450$ ,  $p < 0,001$ . Im Post-hoc-Test unterschieden sich folgende Monotherapien signifikant: Mirtazapin von SSRI ( $p < 0,001$ ), Mirtazapin von Trizyklikum ( $p = 0,001$ ), Mirtazapin von Reboxetin ( $p < 0,001$ ) und Mirtazapin von SNRI ( $p < 0,001$ ).

Graphik 2:



In Graphik 2 ist der baseline-korrigierte Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks unter verschiedenen Monotherapien im Wochenverlauf dargestellt. Bis auf eine leichte Streubreite zeigen sich keine klaren Tendenzen. Es wurde eine Repeated Measures ANOVA durchgeführt. Bei der Testung der Innersubjekteffekte zeigte sich ein „Trend“ bezüglich der Interaktion von Medikation und Zeit,  $F(16,136/621,227) = 1,506$ ,  $p = 0,091$ . Ein signifikanter Zeiteffekt unabhängig von der medikamentösen Gruppe trat nicht auf,  $F(4,034/621,227) = 1,092$ ,  $p = 0,360$ . Der Zwischensubjekteffekt bezüglich Medikation war nicht signifikant,  $F(4/154) = 0,216$ ,  $p = 0,929$ .

Graphik 3:

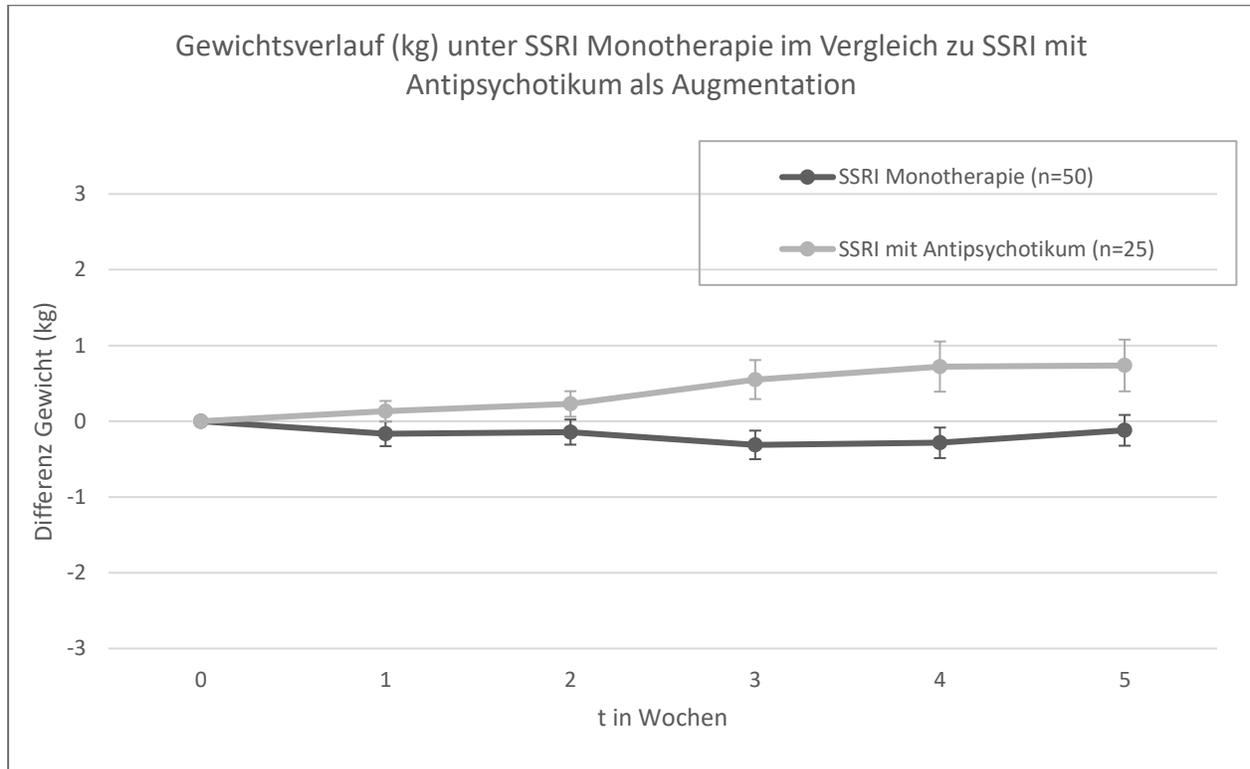


In Graphik 3 werden die baseline-korrigierten Verläufe der Herzfrequenz (HF) unter verschiedenen Monotherapien von Woche 0 bis Woche 5 gezeigt. Unter Reboxetin Monotherapie zeichnet sich im Vergleich zu den anderen Monotherapien eine deutliche Zunahme der Herzfrequenz um bis zu 10,8 Schlägen pro Minute (Woche 2) ab. Die Zunahme erfolgt hierbei bereits innerhalb der ersten Woche und bleibt im Wochenverlauf bestehen. Eine deutliche Abnahme der Herzfrequenz ist insbesondere unter SSRI Monotherapie zu beobachten. Es kommt bereits in den ersten beiden Wochen zu einem deutlichen Abfall der Herzfrequenz mit einem maximalen Abfall von - 8,4 Schlägen pro Minute, welcher über die weiteren Wochen bestehen bleibt. Auch unter einer Monotherapie mit Mirtazapin ist im Wochenverlauf eine Abnahme der Herzfrequenz zu sehen; diese erfolgt über einen Zeitraum von 4 Wochen und ist mit einem maximalen Abfall von - 5,1 Schlägen pro Minute weniger deutlich ausgeprägt. Bei einer Monotherapie mit SNRI und Trizyklikum sind Schwankungen zu beobachten, jedoch ist keine eindeutige Tendenz im Wochenverlauf sichtbar. Die weitere Auswertung mittels Repeated Measures ANOVA zeigte beim Test der Innersubjekteffekte einen signifikanten Interaktionseffekt von Zeit und Medikation,  $F(17,396/669,758) = 3,588$ ;  $p < 0,001$ . Der Zeiteffekt war nicht signifikant,  $F(4,349/669,758) =$

0,866;  $p = 0,491$ . Bei der Testung der Zwischensubjekteffekte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen,  $F(4/154) = 12,334$ ;  $p < 0,001$ . Im Post-hoc-Test waren signifikante Unterschiede zwischen einer Reboxetin Monotherapie und einer SSRI Monotherapie ( $p < 0,001$ ), zwischen einer Reboxetin Monotherapie und einer SNRI Monotherapie ( $p = 0,018$ ), sowie zwischen einer Reboxetin Monotherapie und einer Mirtazapin Monotherapie ( $p < 0,001$ ) vorhanden.

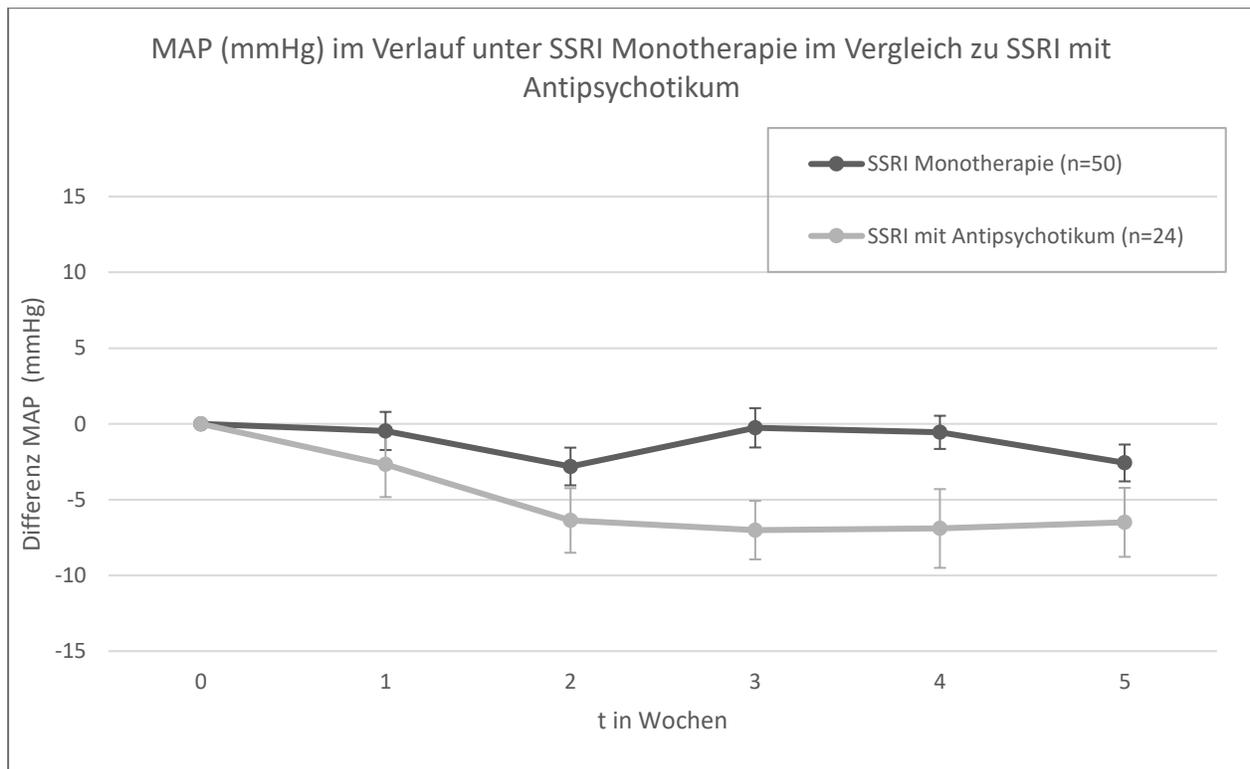
### 3.2.2 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter Gabe von SSRI als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsstrategie (Graphik 4-6)

Graphik 4:



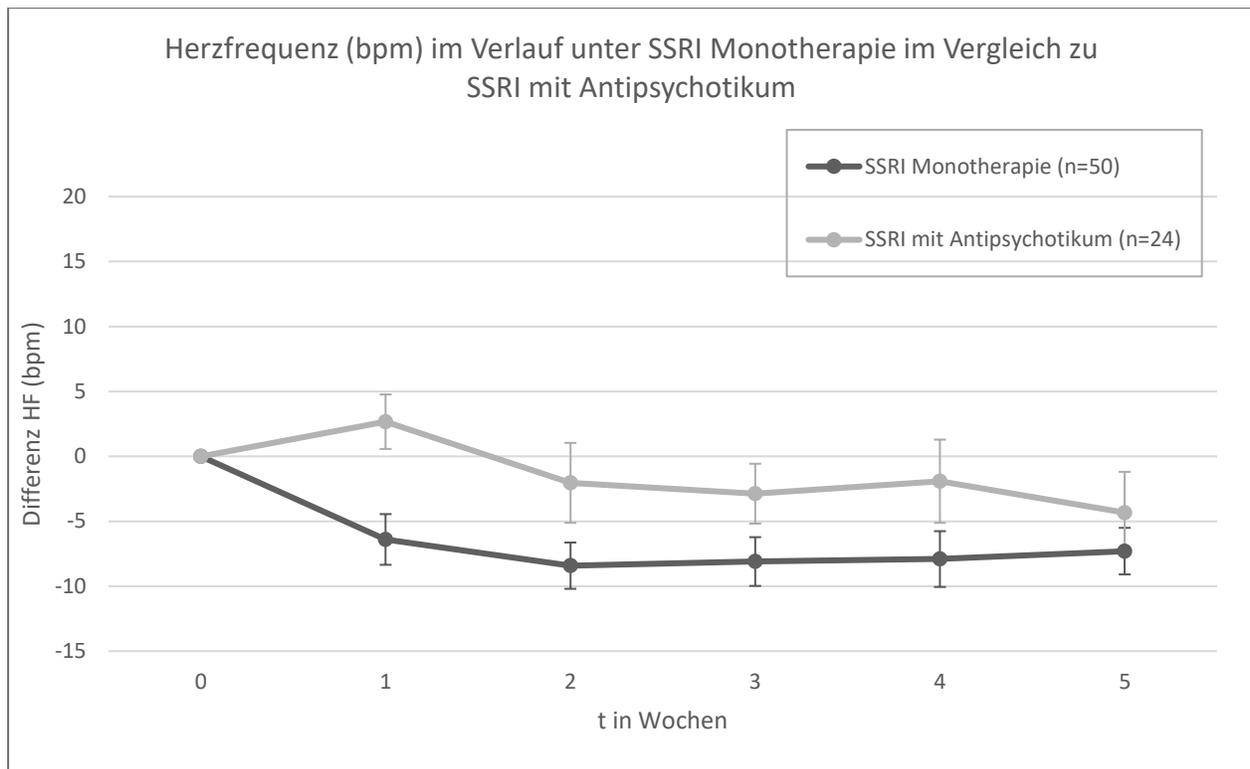
In Graphik 4 ist der baseline-korrigierte Gewichtsverlauf unter einer SSRI Monotherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit SSRI und Antipsychotikum als Augmentation über einen Zeitraum von 5 Wochen dargestellt. Der Verlauf der Kurve unter Augmentationsbehandlung zeigt einen Anstieg des Gewichts insbesondere ab Woche 3 mit einem maximalen Anstieg von 0,74 kg bei Woche 5. Unter SSRI Monotherapie zeigt sich hingegen ein Gewichtsabfall mit einem Maximalwert von - 0,31 kg bei Woche 3. Bei der Repeated Measures ANOVA zeigte der Test der Innersubjekteffekte keine signifikante Veränderung der Zielgröße über die Zeit,  $F(2,167/158,172) = 2,090$ ;  $p = 0,123$ . Die Interaktion von Zeit und Medikation in Bezug auf die Zielgröße Gewicht war signifikant,  $F(2,167/158,172) = 4,959$ ;  $p = 0,007$ ; es wurde also der Verlauf des Gewichts über die Zeit durch die Art der Medikation beeinflusst. Ein signifikanter Zwischensubjekteffekt zeigte, dass sich die beiden Medikamentengruppen hinsichtlich des Gewichtsverlaufs unabhängig von der Zeit signifikant unterschieden,  $F(1/73) = 5,459$ ;  $p = 0,022$ .

Graphik 5:



Graphik 5 stellt den baseline-korrigierten Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks von Woche 0 bis Woche 5 dar, wobei Patienten mit einer medikamentösen SSRI Monotherapie und Patienten mit einer Augmentationsstrategie, bestehend aus SSRI und einem Antipsychotikum, verglichen werden. Bei beiden Therapiegruppen ist in den ersten beiden Wochen ein Abfall des MAP zu sehen, welcher sich ausgeprägter unter Augmentationsbehandlung darstellt. Unter Monotherapie kommt es im weiteren Wochenverlauf zu einem Wiederanstieg des MAP mit einem erneuten Abfall bei Woche 5, unter Augmentationsbehandlung bleibt der Abfall des MAP mit einem maximalen Abfall von -7,0 mmHg bei Woche 3 bestehen. Bei der Repeated Measures ANOVA zeigten sich signifikante Veränderungen der Gewichtswerte insgesamt über die Zeit,  $F(5,000/68,000) = 4,181$ ,  $p = 0,002$ . Es trat keine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Medikation auf, es war jedoch ein „Trend“ zu beobachten,  $F(5,000/68,000) = 1,960$ ,  $p = 0,096$ . Weiterhin trat ein signifikanter Zwischensubjekteffekt auf, es gab also Unterschiede zwischen den beiden Medikamentengruppen unabhängig von der Zeit,  $F(1/72) = 5,537$ ,  $p = 0,021$ .

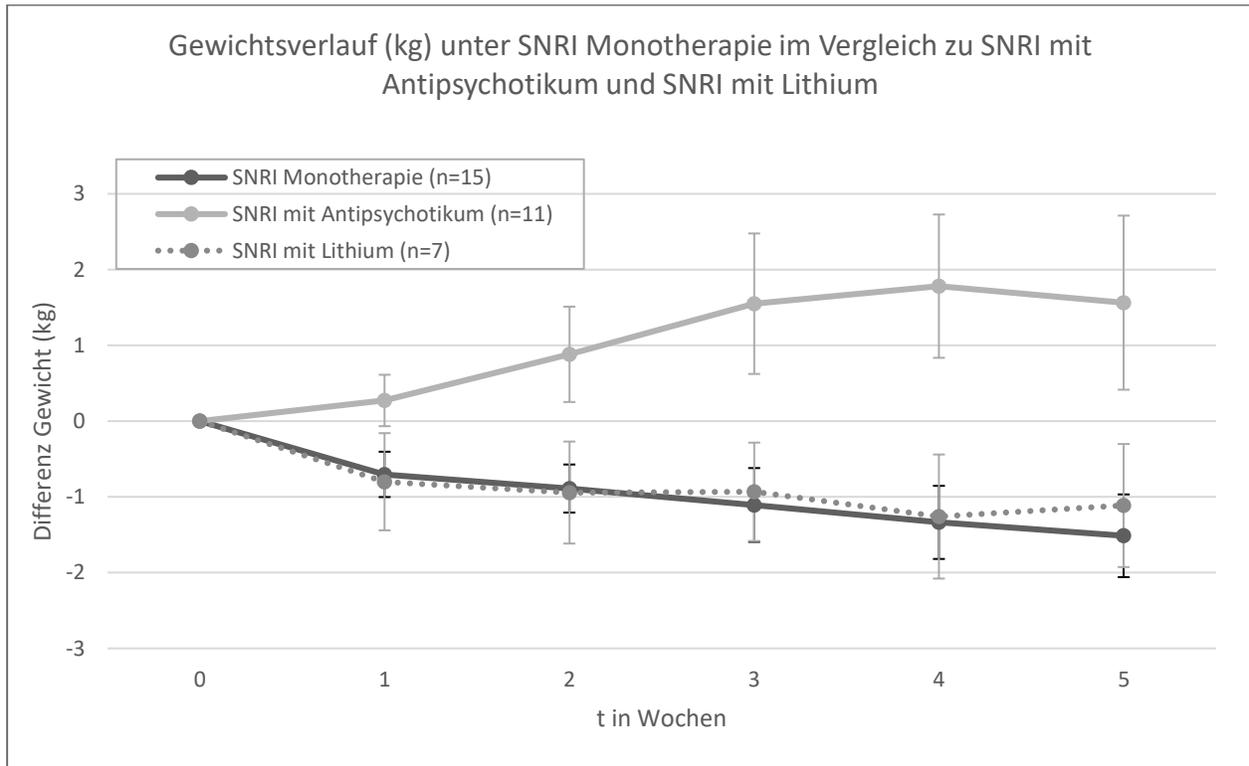
Graphik 6:



In Graphik 6 sind die Verläufe der Herzfrequenz unter dem Einfluss einer SSRI Monotherapie und unter dem Einfluss einer Augmentationsbehandlung mit SSRI und einem Antipsychotikum baseline-korrigiert über 5 Wochen dargestellt. Es zeigt sich unter SSRI Monotherapie bei Woche 1 und Woche 2 ein Abfall der Herzfrequenz, welcher bei Woche 3 bis 5 nahezu bestehen bleibt; der maximale Abfall der Herzfrequenz befindet sich bei Woche 2 mit einem Wert von - 8,4 Schlägen pro Minute im Vergleich zu Woche 0. Unter Augmentationsbehandlung kommt es bei Woche 1 zu einem Anstieg der Herzfrequenz um 2,7 Schläge pro Minute, ab Woche 2 fällt die Frequenz im Vergleich zum Ausgangswert ab, der maximale Abfall beträgt - 4,3 Schläge pro Minute bei Woche 5. In der weiteren Auswertung mittels Repeated Measures ANOVA zeigte sich beim Test der Innersubjekteffekte ein signifikanter Effekt bezüglich der Zeit, die Gewichtswerte veränderten sich also unabhängig von der zugehörigen Medikamentengruppe über die Zeit,  $F(4,081/293,836) = 4,169$ ,  $p = 0,002$ . Die Interaktion von Zeit und Medikation war nicht signifikant,  $F(4,081/293,836) = 1,787$ ,  $p = 0,130$ . Es zeigte sich ein signifikanter Zwischensubjekt-effekt, es gab also signifikante Unterschiede zwischen beiden Medikamentengruppen unabhängig von der Zeit,  $F(1/72) = 4,649$ ,  $p = 0,034$ .

3.2.3 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter Gabe von SNRI als Monotherapie und im Rahmen einer Behandlung mit zusätzlicher Augmentationsstrategie (Graphik 7-9)

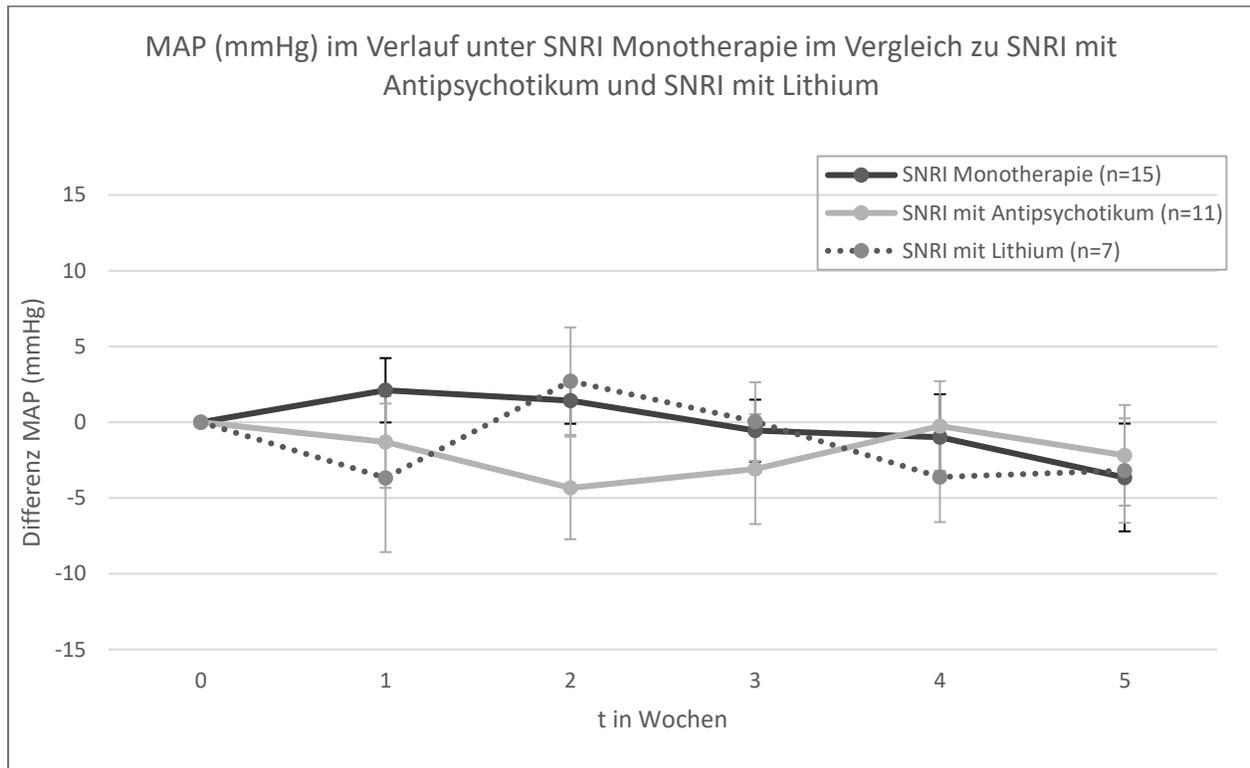
Graphik 7



In Graphik 7 werden die baseline-korrigierten Gewichtsverläufe unter SNRI Monotherapie, unter SNRI mit Antipsychotikum und unter SNRI mit Lithium über einen Zeitraum von 5 Wochen verglichen. Es zeigt sich eine Zunahme des Gewichts unter einer Augmentationsbehandlung mit SNRI und einem Antipsychotikum mit einem maximalen Anstieg von 1,78 kg bei Woche 4. Sowohl unter SNRI Monotherapie als auch unter Augmentationstherapie mit SNRI und Lithium kann eine Gewichtsabnahme über den Zeitverlauf beobachtet werden. Der maximale Gewichtsabfall unter Monotherapie beträgt -1,51 kg bei Woche 5; unter SNRI mit Lithiumaugmentation beträgt der maximale Gewichtsabfall -1,26 kg bei Woche 4 mit anschließendem Gewichtsanstieg bei Woche 5. Bei der weiteren Auswertung mittels Repeated Measures ANOVA zeigte sich im Test der Innersubjekteffekte keine signifikante Veränderung der Gewichtswerte insgesamt über die Zeit,  $F(1,789/53,674) = 0,423$ ;  $p = 0,635$ . Es zeigte sich jedoch eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Medikation,  $F(3,578/53,674) = 3,501$ ;  $p = 0,016$ , der Verlauf des Gewichts über

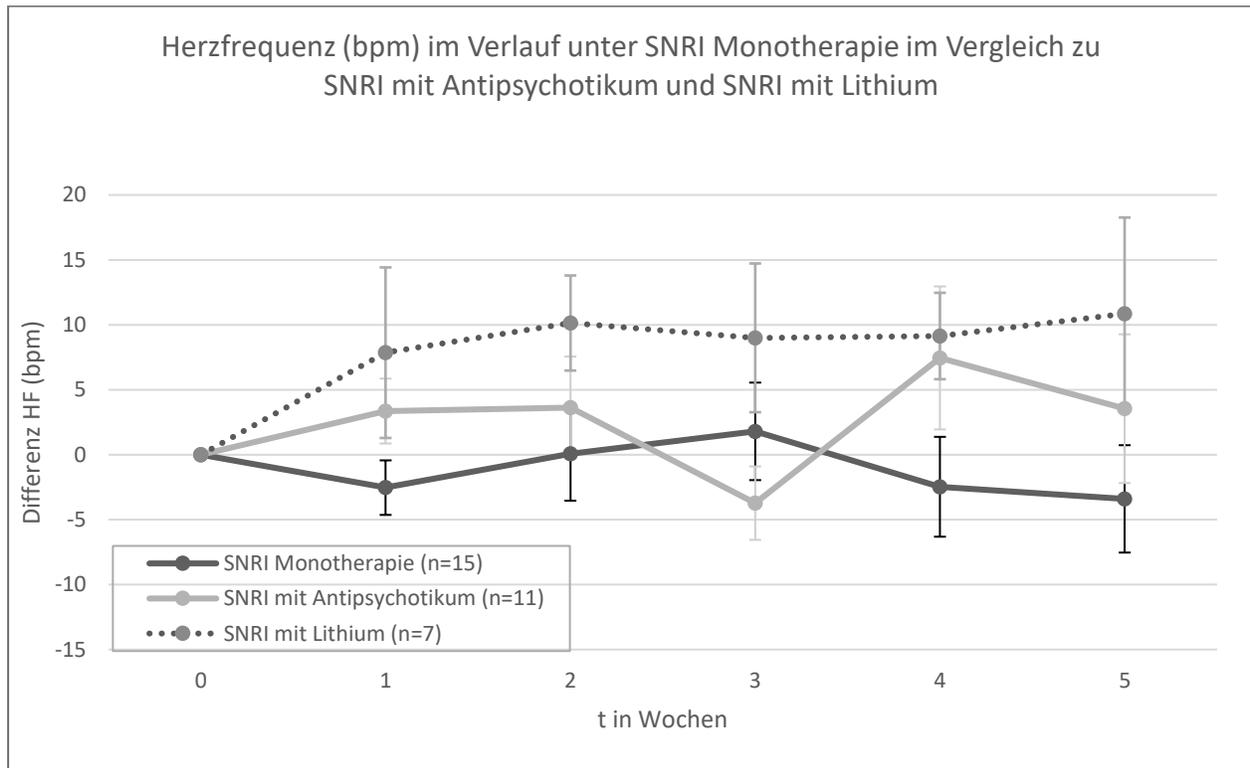
die Zeit wurde also durch die Art der Medikation beeinflusst. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Zwischensubjekteffekt,  $F(2/30) = 5,129$ ;  $p = 0,012$ . Im Post-hoc-Test zeigte sich bei einem p-Wert von 0,015 ein signifikanter Unterschied zwischen der Medikamentengruppe mit SNRI Monotherapie im Vergleich zur Gruppe mit SNRI und Antipsychotikum; die anderen Gruppenvergleiche waren bei  $p > 0,05$  nicht signifikant, wobei der Vergleich der Augmentationstherapien SNRI mit Antipsychotikum und SNRI mit Lithium lediglich einen „Trend“ ( $p = 0,073$ ) zeigte.

Graphik 8:



Graphik 8 stellt den baseline-korrigierten Verlauf des MAP über 5 Wochen unter SNRI Monotherapie, unter SNRI mit Antipsychotikum und unter SNRI mit Lithium gegenüber. Unter SNRI Monotherapie kommt es anfänglich zu einem Anstieg des MAP mit einem Maximum von 2,1 mmHg bei Woche 1, anschließend fällt der MAP im Wochenverlauf ab. Unter einer Behandlung mit SNRI und zusätzlicher Gabe eines Antipsychotikums als Augmentationsstrategie zeigt sich zuerst ein Abfall des MAP mit einem Maximum von - 4,3 mmHg bei Woche 2; im weiteren Verlauf folgt ein Anstieg des MAP, bis bei Woche 4 nahezu der Ausgangswert erreicht ist. Unter Therapie mit SNRI und Lithium kann keine eindeutige Tendenz beobachtet werden; es kommt bei Woche 1 zu einem Abfall des MAP, bei Woche 2 steigt dieser wieder an und fällt anschließend erneut ab. Der maximale Abfall beträgt -3,7 mmHg bei Woche 1, der maximale Anstieg beträgt 2,7 mmHg bei Woche 2. Im Rahmen der Auswertung mittels Repeated Measures ANOVA konnte keine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Medikation festgestellt werden,  $F(10,000/52,000) = 0,918$ ,  $p = 0,524$ ; auch zeigte sich kein signifikanter Zeiteffekt,  $F(5,000/26,000) = 0,439$ ,  $p = 0,817$ , und kein signifikanter Zwischensubjekteffekt,  $F(2/30) = 0,196$ ,  $p = 0,823$ .

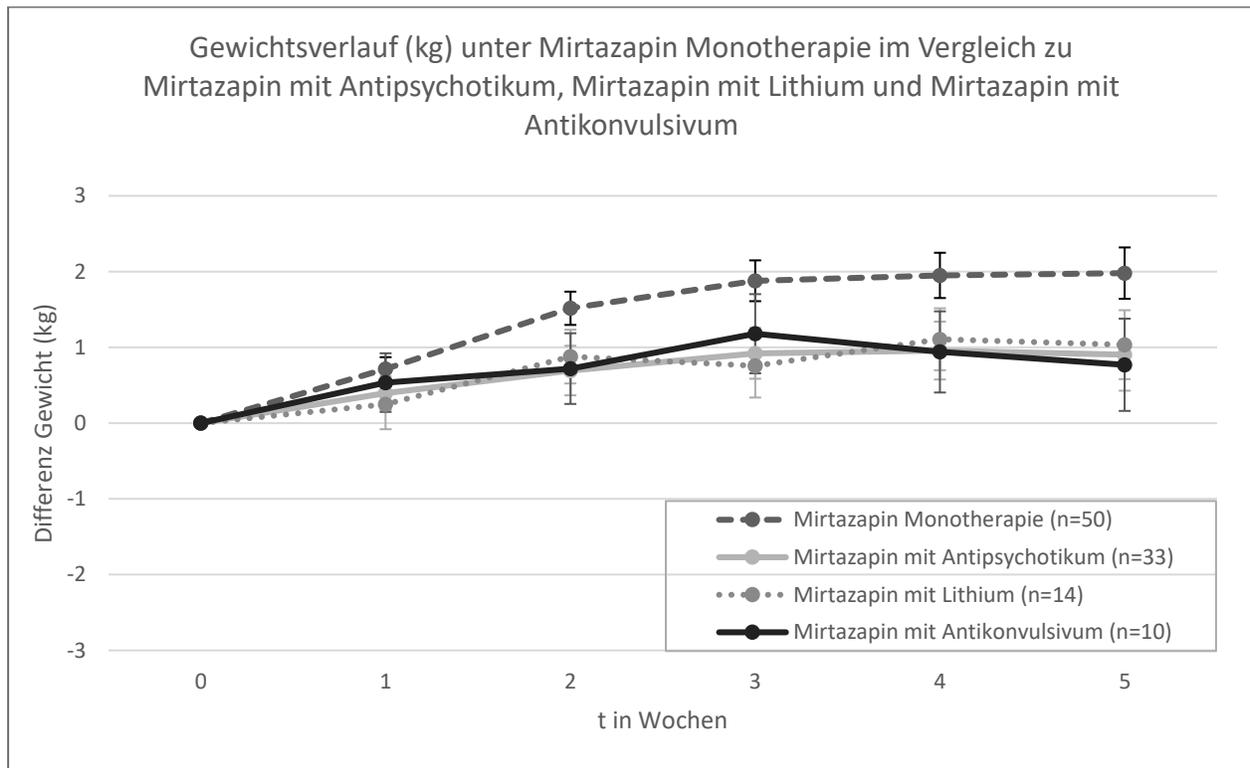
Graphik 9:



In Graphik 9 werden die baseline-korrigierten Verläufe der Herzfrequenz pro Minute unter einer SNRI Monotherapie, unter einer Behandlung mit SNRI und zusätzlicher Augmentation mit einem Antipsychotikum sowie unter einer Therapie mit SNRI und zusätzlicher Lithiumaugmentation über 5 Wochen dargestellt. Unter Monotherapie ist initial bei Woche 1 ein Abfall der Herzfrequenz zu sehen, welche bei Woche 2 und 3 wieder ansteigt; bei Woche 4 und Woche 5 kommt es erneut zu einem Abfall, wobei der maximale Abfall mit -3,4 Schlägen pro Minute bei Woche 5 liegt. Unter der Augmentationsbehandlung mit SNRI und Antipsychotikum kommt es insgesamt im Wochenverlauf (bis auf eine Ausnahme bei Woche 3) zu einem Anstieg der Herzfrequenz um ein Maximum von 7,5 Schlägen pro Minute bei Woche 4. Unter einer Therapie mit SNRI und Lithium zeigt sich ebenfalls ein Anstieg der Herzfrequenz im Wochenverlauf, Maximum ist hier ein Anstieg von 10,9 Schlägen pro Minute bei Woche 5. Die Auswertung mittels Repeated Measures ANOVA erbrachte beim Test der Innersubjekteffekte keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Zeiteffekts,  $F(3,490/104,698) = 0,976$ ,  $p = 0,416$ , und bezüglich des Interaktionseffekts von Zeit und Medikation,  $F(6,980/104,698) = 1,470$ ,  $p = 0,186$ . Auch zeigte sich kein signifikanter Zwischensubjekt-effekt,  $F(2/30) = 2,172$ ,  $p = 0,132$ .

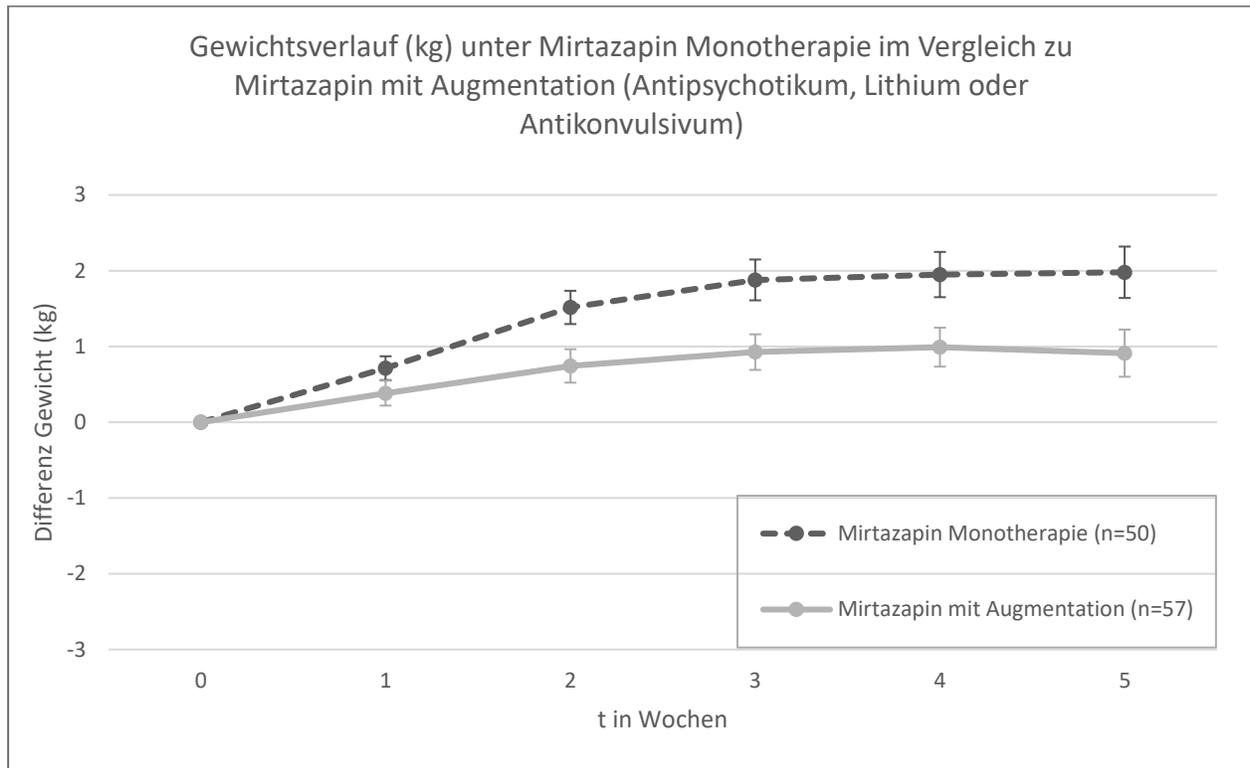
### 3.2.4 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter Gabe von Mirtazapin als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsstrategie (Graphik 10-13)

Graphik 10:



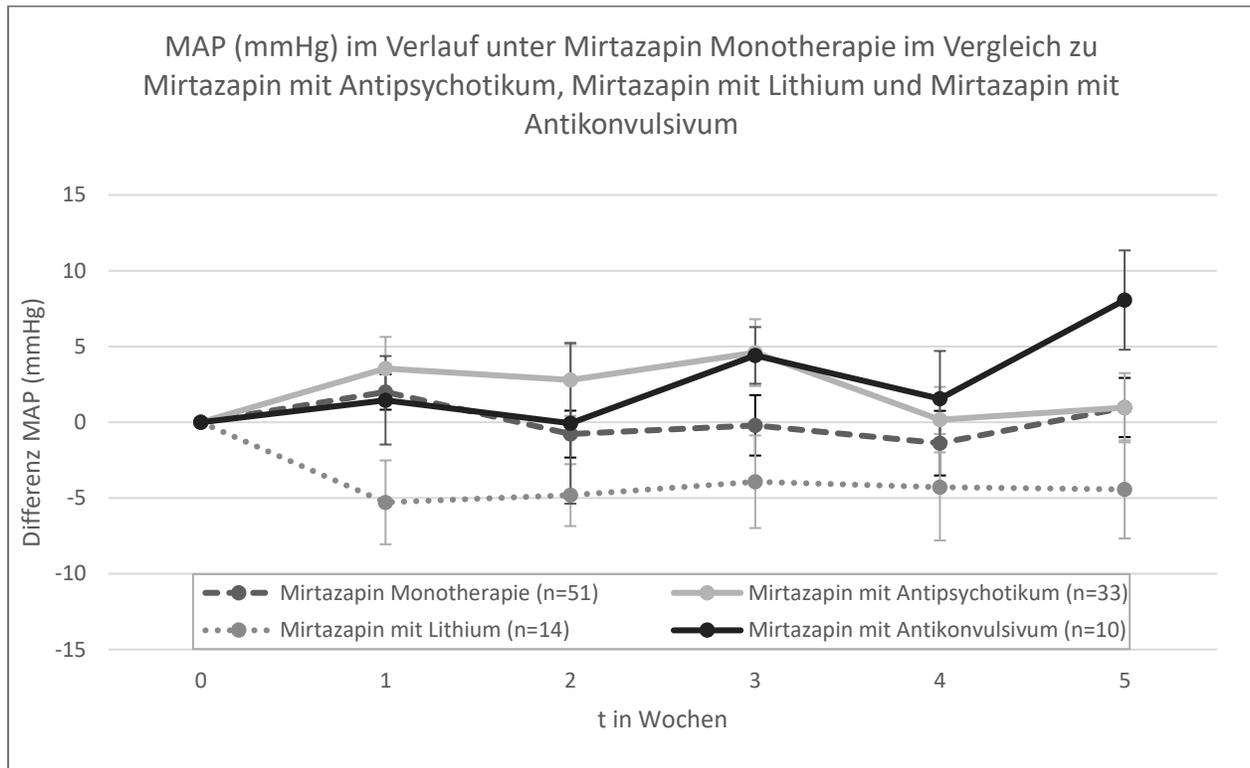
Graphik 10 vergleicht den baseline-korrigierten Gewichtsverlauf von Patienten mit Mirtazapin Monotherapie, einer Augmentationsbehandlung bestehend aus Mirtazapin und einem Antipsychotikum, einer Augmentationsbehandlung mit Mirtazapin und Lithium und einer Augmentationsbehandlung mit Mirtazapin und einem Antikonvulsivum (Carbamazepin) über einen Zeitraum von 5 Wochen. Es lässt sich bei allen gezeigten Medikamentengruppen eine Gewichtszunahme feststellen, am deutlichsten unter einer Monotherapie mit Mirtazapin mit einem maximalen Anstieg des Gewichts um 1,98 kg bei Woche 5. Bei der Repeated Measures ANOVA zeigten sich bei den Tests der Innersubjekteffekte, dass sich die baseline-korrigierten Gewichtswerte unabhängig von der zugehörigen Medikamentengruppe über die Zeit signifikant veränderten,  $F(2,311/238,046) = 13,404$ ;  $p < 0,001$ . Die Interaktion von Zeit und Medikation war nicht signifikant,  $F(6,933/238,046) = 1,313$ ;  $p = 0,245$ . Der Zwischensubjekteffekt war nicht signifikant, zeigte aber einen „Trend“,  $F(3/103) = 2,255$ ;  $p = 0,086$ .

Graphik 11:



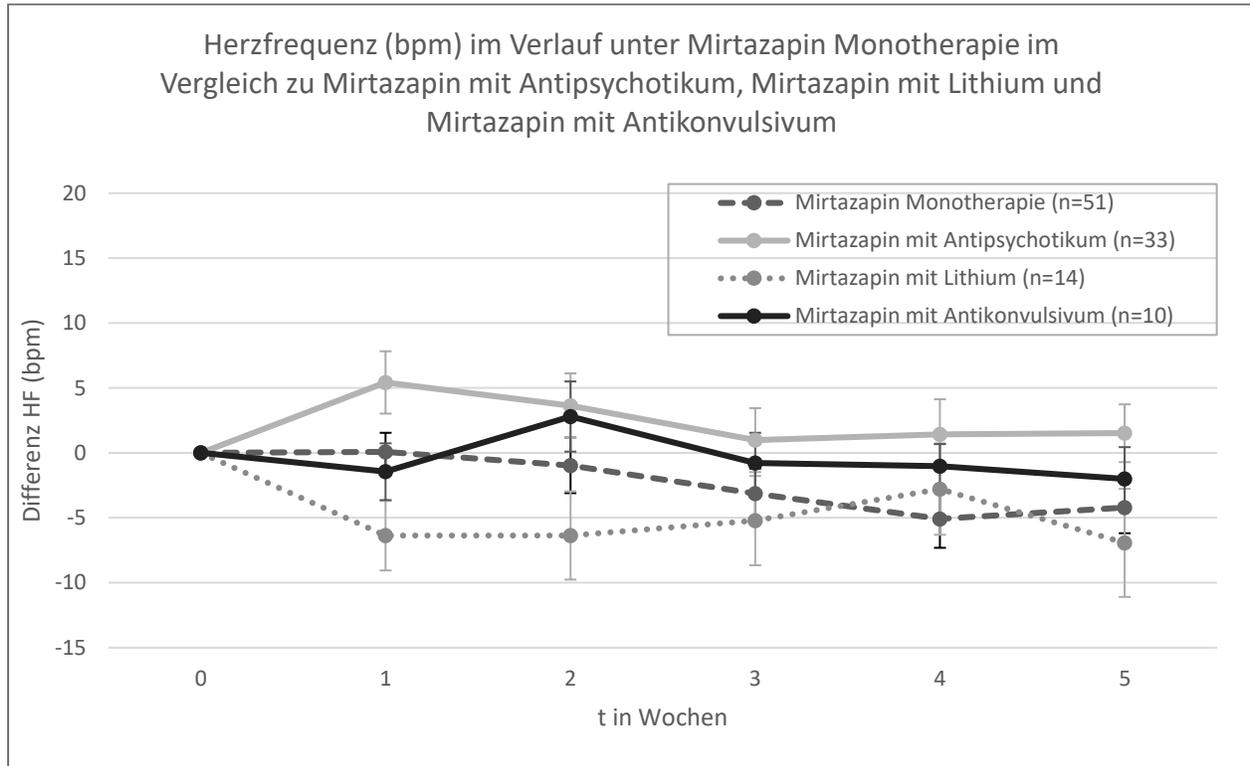
In Graphik 11 werden die in Graphik 10 einzeln dargestellten Augmentationsstrategien (Mirtazapin mit Antipsychotikum, Mirtazapin mit Lithium und Mirtazapin mit Antikonvulsivum) als „Mirtazapin mit Augmentation“ zusammengefasst und mit der Mirtazapin Monotherapie in Bezug auf den baseline-korrigierten Gewichtsverlauf über einen Zeitraum von 5 Wochen verglichen. Beide Kurven zeigen einen Gewichtsanstieg insbesondere von Woche 0 bis Woche 3 mit anschließender Abflachung der Kurve bei Woche 4 und Woche 5. Die Gewichtszunahme fällt unter Mirtazapin Monotherapie mit einem maximalen Anstieg von 1,98 kg bei Woche 5 größer aus als unter einer Behandlung mit Mirtazapin und einem Augmentativum, bei welcher der maximale Anstieg 0,99 kg bei Woche 4 ist. Weiterhin wurde eine Repeated Measures ANOVA durchgeführt; hierbei zeigten die Tests der Innersubjekteffekte sowohl eine signifikante Veränderung der baseline-korrigierten Gewichtswerte über die Zeit,  $F(2,320/243,630) = 29,224$ ;  $p < 0,001$ , als auch eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Medikation,  $F(2,320/243,630)$ ;  $p = 0,022$ . Auch zeigte sich ein signifikanter Zwischensubjekteffekt,  $F(1/105) = 6,887$ ;  $p = 0,010$ . Dies bedeutet, dass bezüglich des baseline-korrigierten Gewichtsverlaufs signifikante Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen auch unabhängig von der Zeit auftraten.

Graphik 12:



In Graphik 12 sind die Veränderungen des MAP unter Mirtazapin als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsbehandlung mit Antipsychotikum, Lithium oder einem Antikonvulsivum (Carbamazepin) anhand von baseline-korrigierten Graphen über 5 Wochen dargestellt. Es zeigt sich unter Mirtazapin zusammen mit Lithium als Augmentativum insgesamt ein Abfall des MAP mit einem Maximum von -5,3 mmHg bei Woche 1. Unter einer Therapie mit Mirtazapin und Antikonvulsivum (Carbamazepin) zeigt sich ab Woche 3 ein Anstieg des MAP, welcher ein Maximum von 8,1 mmHg bei Woche 5 erreicht. Auch unter einer Augmentationsstrategie mit Mirtazapin und Antipsychotikum lässt sich bis Woche 3 ein Anstieg des MAP mit einem Maximum von 4,6 mmHg bei Woche 3 beobachten, bei Woche 4 und Woche 5 fällt dieser wieder ab und nähert sich dem Ausgangswert von Woche 0 an. Unter einer Mirtazapin Monotherapie zeigen sich im Wochenverlauf positive und negative Schwankungen, es zeigt sich jedoch keine eindeutige Tendenz. Der Test der Innersubjekteffekte bei Durchführung der Repeated Measures ANOVA erbrachte keine signifikanten Veränderungen des Gewichts über die Zeit insgesamt (unabhängig der Medikamentengruppe),  $F(3,870/402,490) = 1,110$ ,  $p = 0,351$ ; auch gab es keine signifikante Interaktion zwischen Medikation und Zeit,  $F(11,610/402,490) = 1,324$ ;  $p = 0,204$ . Der Zwischensubjekteffekt war nicht signifikant,  $F(3/104) = 1,655$ ,  $p = 0,181$ .

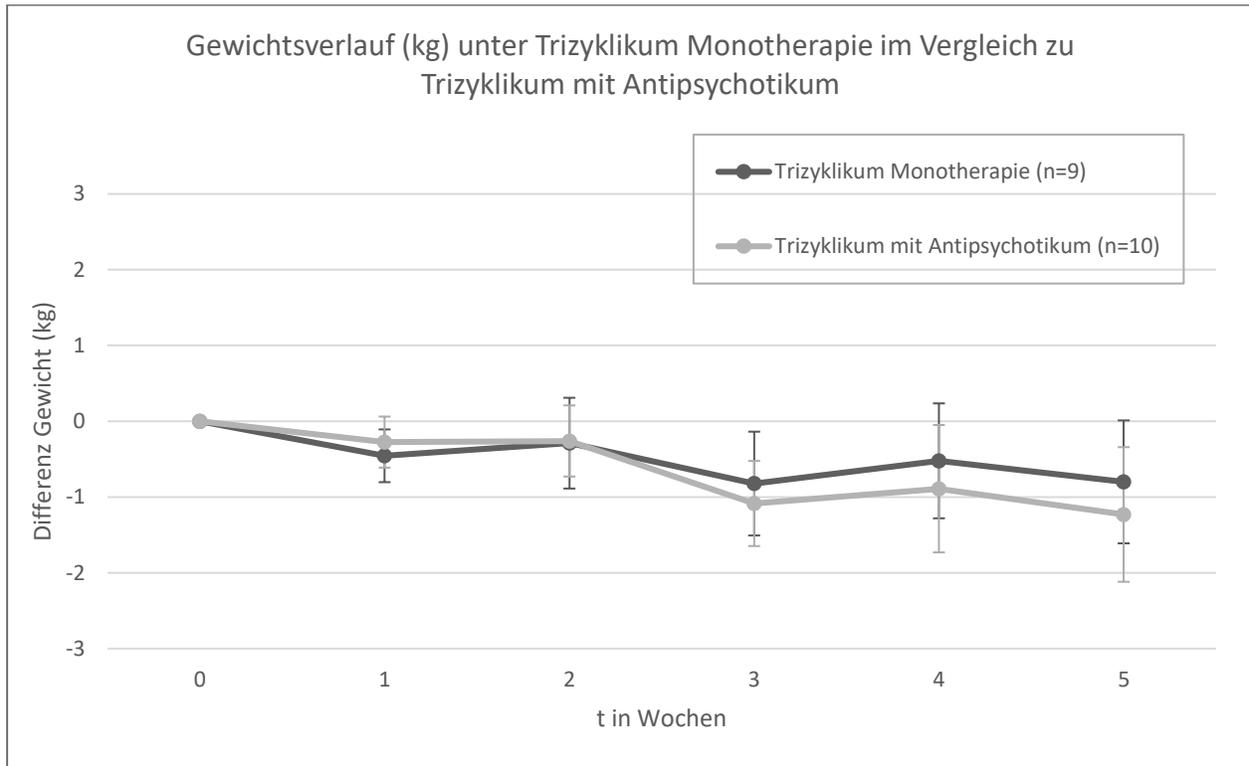
Graphik 13:



Graphik 13 stellt die baseline-korrigierten Verläufe der Herzfrequenz unter verschiedenen Therapien mit Mirtazapin über fünf Wochen dar. Unter einer Mirtazapin Monotherapie zeigt sich im Wochenverlauf ein Abfall der Herzfrequenz mit einem Maximum von - 5,1 Schlägen pro Minute bei Woche 4. Auch unter Mirtazapin mit Lithiumaugmentation fällt die Herzfrequenz ab; dieser Abfall ist bereits bei Woche 1 deutlich sichtbar, der maximale Abfall beträgt - 6,9 Schläge pro Minute bei Woche 5. Bei einer Behandlung mit Mirtazapin und einem Antipsychotikum als Augmentationsstrategie ist bei Woche 1 ein Anstieg der Herzfrequenz um 5,4 Schläge pro Minute zu sehen, welcher anschließend im Wochenverlauf wieder abfällt. Unter Therapie mit Mirtazapin und Antikonvulsivum (Carbamazepin) stellt sich die Herzfrequenz bis auf einen Ausreißer bei Woche 2 eher gleichbleibend dar. Bei der Repeated Measures ANOVA waren bei der Testung der Innergruppeneffekte der Zeiteffekt,  $F(4,086/424,960) = 1,227$ ;  $p = 0,298$ , und der Interaktionseffekt von Zeit und Medikation,  $F(12,258/424,960) = 1,182$ ;  $p = 0,292$ , nicht signifikant. Im Test der Zwischensubjekteffekte zeigte sich ein „Trend“,  $F(3/104) = 2,317$ ;  $p = 0,080$ , welcher sich zwischen der Medikamentengruppe Mirtazapin mit Antipsychotikum und der Medikamentengruppe Mirtazapin mit Lithium darstellte.

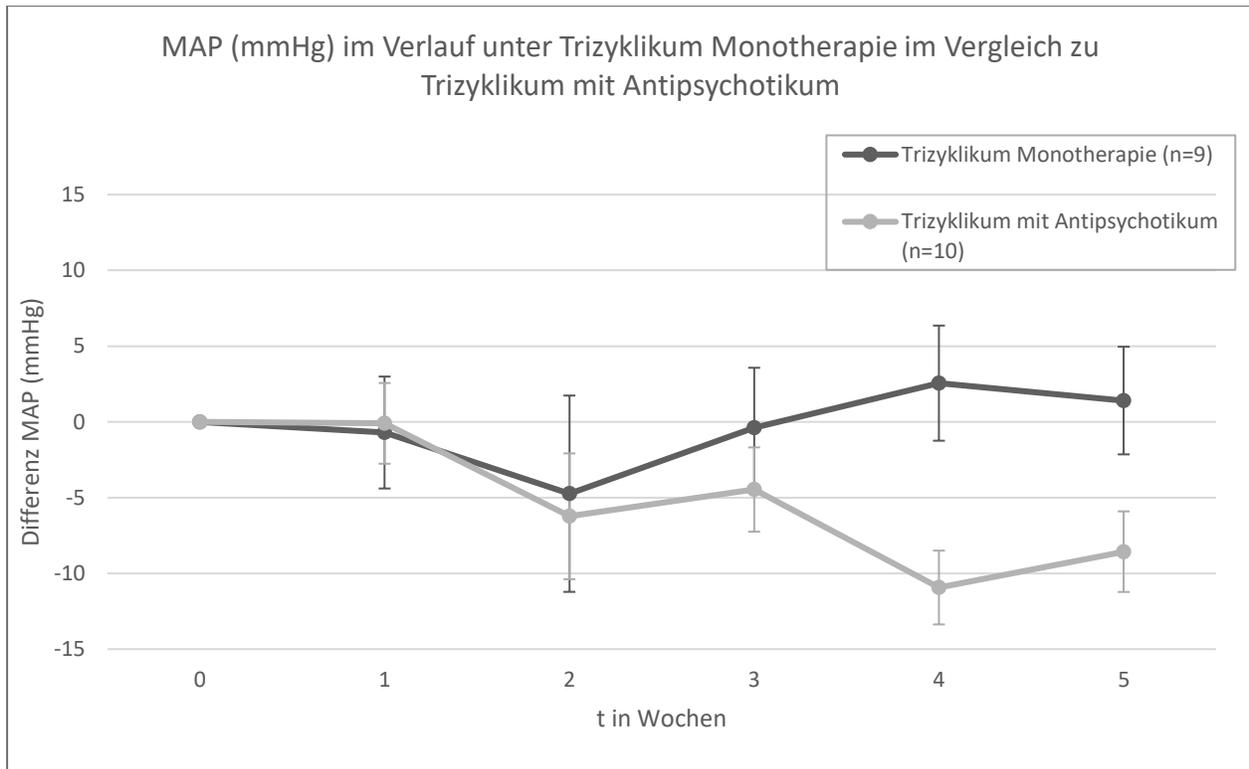
3.2.5 Verlauf von Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz unter Gabe von Trizyklika als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsstrategie mit einem Antipsychotikum (Graphik 14-16)

Graphik 14:



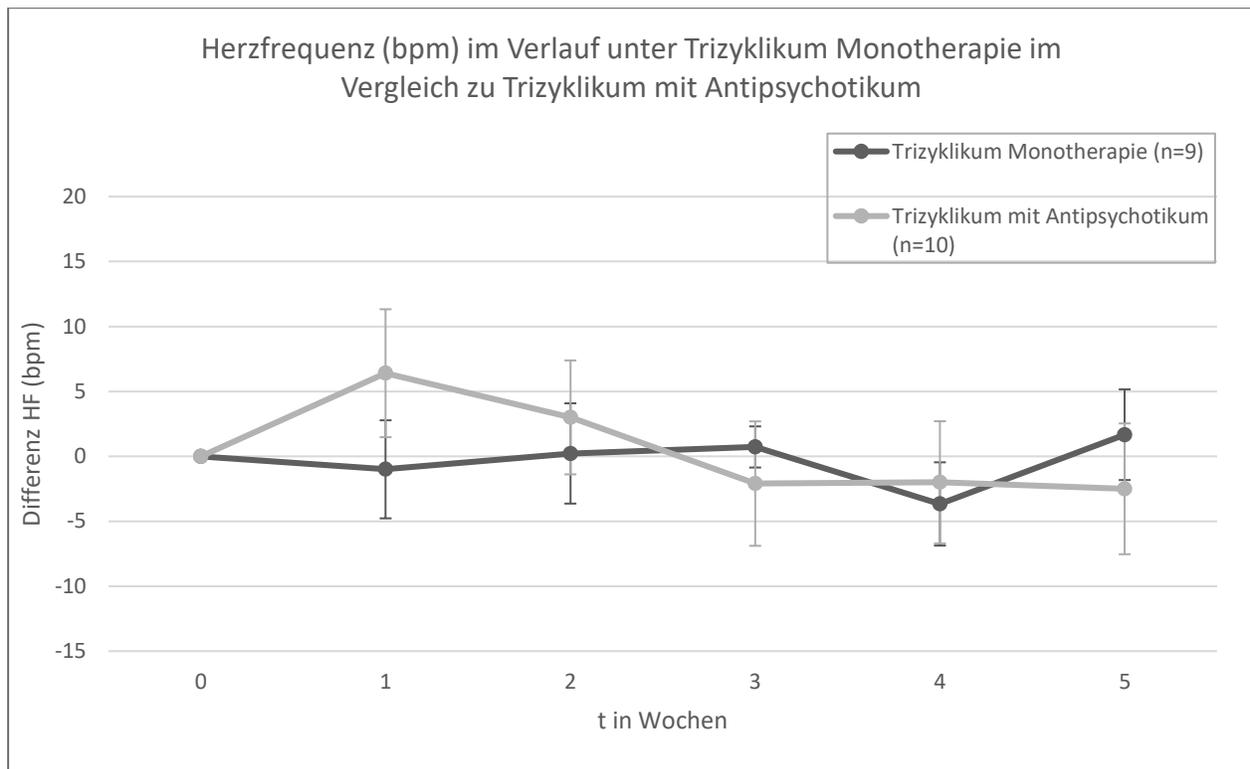
Graphik 14 zeigt den Einfluss einer Monotherapie mit einem trizyklischen Antidepressivum im Vergleich zu einer Augmentationsstrategie bestehend aus Trizyklikum und Antipsychotikum auf den baseline-korrigierten Gewichtsverlauf über einen Beobachtungszeitraum von 5 Wochen. Sowohl unter Monotherapie als auch unter Augmentationsbehandlung zeigt sich bei beiden Kurven ein Gewichtsabfall mit einem Maximum von - 0,82 kg bei Woche 3 unter Monotherapie und einer maximalen Differenz von -1,23 kg bei Woche 5 unter Augmentationsbehandlung. Eine Durchführung der Repeated Measures ANOVA zeigte beim Test der Innersubjekteffekte keinen signifikanten Zeiteffekt,  $F(1,774/30,154) = 2,094$ ;  $p = 0,145$ . Die Interaktion von Zeit und Medikation war nicht signifikant,  $F(1,774/30,154) = 0,194$ ;  $p = 0,799$ . Der Zwischensubjekteffekt war nicht signifikant,  $F(1/17) = 0,043$ ;  $p = 0,838$ .

Graphik 15:



In Graphik 15 sind die baseline-korrigierten Verläufe des MAP im Wochenverlauf unter Trizyklikum Monotherapie und unter Augmentationsbehandlung mit einem Trizyklikum und einem Antipsychotikum über 5 Wochen zu sehen. Während es bei beiden Graphen von Woche 0 bis Woche 1 zu keiner maßgeblichen Veränderung des MAP kommt, zeigt sich bei Woche 2 sowohl unter Monotherapie als auch unter Augmentationsbehandlung ein Abfall des MAP um - 4,7 mmHg unter Monotherapie und um - 6,2 mmHg unter Augmentationsbehandlung. Unter Monotherapie kommt es im weiteren Wochenverlauf zu einem Anstieg des MAP mit einem Maximum von 2,6 mmHg bei Woche 4. Unter Augmentationsbehandlung kommt es zu einem stufenartigen Abfall des MAP mit einem Maximum von -10,9 mmHg bei Woche 4. Die Ergebnisse der Repeated Measures ANOVA waren ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Zeit und Medikation,  $F(5,000/13,000) = 3,038$ ,  $p = 0,049$ . Der Zeiteffekt unabhängig der Medikamentengruppen war nicht signifikant,  $F(5,000/13,000) = 1,019$ ,  $p = 0,446$ . Auch zeigte sich kein signifikanter Zwischengruppeneffekt,  $F(1/17) = 1,850$ ,  $p = 0,192$ .

Graphik 16:



Graphik 16 stellt den baseline-korrigierten Verlauf der Herzfrequenz pro Minute unter einer Trizyklikum Monotherapie im Vergleich zu einer Augmentationsbehandlung mit einem Trizyklikum und einem Antipsychotikum über 5 Wochen dar. Unter Monotherapie sind bis Woche 3 lediglich leichte Schwankungen zu sehen, bei Woche 4 zeigt sich ein Abfall von -3,7 Schlägen pro Minute im Vergleich zu Woche 0, anschließend kommt es bei Woche 5 zu einem Anstieg um 1,7 Schläge pro Minute im Vergleich zu Woche 0. Unter der Augmentationsbehandlung zeigt sich bei Woche 1 ein Anstieg der Herzfrequenz um 6,4 Schläge pro Minute, im weiteren Wochenverlauf fällt die Herzfrequenz ab. In der Repeated Measures ANOVA zeigte sich kein signifikanter Zeiteffekt,  $F(5,000/13,000) = 0,646$ ,  $p = 0,667$ ; der Interaktionseffekt von Zeit und Medikation war nicht signifikant,  $F(5,000/13,000) = 1,678$ ,  $p = 0,209$ . Es zeigte sich kein signifikanter Zwischengruppeneffekt,  $F(1/17) = 0,036$ ,  $p = 0,853$ .

## **4. Diskussion:**

### **4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse**

In unserer retrospektiven Studie mit depressiven Patienten wurde der Einfluss von Monotherapien und Augmentationsstrategien in der antidepressiven Pharmakotherapie auf Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz untersucht und verglichen. Insgesamt wurden 269 Patienten in die Studie eingeschlossen und anhand ihrer psychopharmakologischen Behandlung in Gruppen eingeteilt. Die Beobachtung erfolgte über einen Zeitraum von 5 Wochen. Beim Vergleich der antidepressiven Monotherapien zeigte sich unter Mirtazapin die deutlichste Gewichtszunahme, während unter den anderen Monotherapien eine Gewichtsabnahme erfolgte. Weiterhin zeigte sich eine signifikant deutlichere Gewichtszunahme unter einer Augmentationsbehandlung bestehend aus einem SSRI und einem Antipsychotikum im Vergleich zu einer SSRI Monotherapie; signifikant unterschieden sich auch der Gewichtsverlauf unter einer Augmentationsbehandlung mit SNRI und Antipsychotikum mit einer resultierenden Gewichtszunahme von einer Monotherapie mit SNRI und einer Behandlung mit SNRI und einer zusätzlichen Lithium-Augmentation mit einer jeweils resultierenden Gewichtsabnahme. Eine Monotherapie mit Mirtazapin zeigte eine signifikant höhere Gewichtszunahme als Mirtazapin im Rahmen einer Augmentationsstrategie mit Antipsychotikum, Lithium oder Carbamazepin. Der MAP fiel unter einer Augmentationsbehandlung mit einem SSRI und einem Antipsychotikum im Vergleich zur SSRI-Monotherapie signifikant ab; der Verlauf des MAP über den Beobachtungszeitraum unterschied sich unter Trizyklikum Monotherapie signifikant von einer Augmentationsbehandlung bestehend aus einem Trizyklikum und einem Antipsychotikum. Eine Monotherapie mit Reboxetin führte zu einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz und unterschied sich signifikant von Monotherapien mit SSRI, SNRI und Mirtazapin. Unter SSRI Monotherapie zeigte sich ein signifikant höherer Abfall der Herzfrequenz als unter Kombinationstherapie mit SSRI und einem Antipsychotikum.

## 4.2 Bezug zu aktuellen Forschungsergebnissen

### 4.2.1 Auswirkungen verschiedener antidepressiver Monotherapien auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls

Sowohl graphisch als auch in der statistischen Auswertung der Monotherapien zeigte sich Mirtazapin als Substanz mit der im Verlauf ausgeprägtesten Gewichtszunahme, während es unter den anderen Monotherapien konträr zu einer Abnahme des Ausgangsgewichts kam; die deutlichste Gewichtsabnahme erfolgte bei den Patienten mit einer SNRI (Venlafaxin) Monotherapie. Dies entspricht einer Meta-Analyse von Serretti und Mandelli bezüglich des Einflusses verschiedener Antidepressiva auf das Körpergewicht; hier zeigte sich unter Mirtazapin eine deutliche Gewichtszunahme sowohl bei Akut- als auch bei Langzeitbehandlung, während bei Citalopram, Escitalopram, Sertralin und Venlafaxin in der Akutbehandlung Gewichtsabnahmen festgestellt werden konnten (Serretti & Mandelli, 2010); weiteres Ergebnis dieser Meta-Analyse war eine Gewichtszunahme unter den trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin und Nortriptylin in einem Behandlungszeitraum von 4 -12 Wochen. Patienten unserer Studie mit einer trizyklischen Monotherapie wurden insbesondere mit Doxepin und Amitriptylin behandelt, worunter es über den 5-wöchigen Beobachtungszeitraum zu einer Gewichtsabnahme kam, welche möglicherweise auf die Aktivierung der Patienten im Rahmen von Bewegungstherapie auf Station zurückzuführen ist. Da jedoch alle Patienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes die Möglichkeit hatten, an aktivierenden sportlichen Programmen teilzunehmen, ist es auffallend, dass Patienten mit einer Mirtazapin Monotherapie trotz sportlicher Aktivität zunahmen, während bei Patienten mit trizyklischer Monotherapie zumindest über den kurzen Beobachtungszeitraum von 5 Wochen bei körperlicher Aktivierung sogar eine Gewichtsabnahme beobachtet werden konnte.

Bei den Patienten mit Reboxetin Monotherapie konnte eine leichte Gewichtsabnahme von bis zu - 0,58 kg im Wochenverlauf beobachtet werden. Der Wirkmechanismus von Reboxetin ist eine selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung, worunter Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Agitation beschrieben werden, jedoch keine Gewichtszunahme (Benkert & Hippus, 2017). In einer 4-wöchigen Studie mit depressiven Patienten, bei welcher die Auswirkung von Reboxetin auf metabolische Parameter untersucht wurde, zeigte sich, dass Reboxetin bei Patienten mit bereits bestehendem Metabolischem Syndrom zu einer Abnahme des

BMI führt (Paslakis et al., 2011). Die Beobachtungen der hier vorliegenden Studie miteingeschlossen, scheint Reboxetin den Gewichtsverlauf im Sinne einer Abnahme eher günstig zu beeinflussen.

Beim Vergleich der Auswirkung der verschiedenen Monotherapien auf die Herzfrequenz war der Verlauf der Herzfrequenz über den Beobachtungszeitraum von 5 Wochen in Abhängigkeit von der jeweiligen Monotherapie signifikant unterschiedlich, beim MAP zeigte sich hierbei ein „Trend“. Ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz zwischen den Monotherapiegruppen war auch unabhängig von der Beobachtungszeit vorhanden; Patienten mit SSRI Monotherapie, SNRI Monotherapie und Mirtazapin Monotherapie unterschieden sich hierbei jeweils signifikant von Patienten mit Reboxetin Monotherapie. Am deutlichsten zeigte sich graphisch eine Abnahme der Herzfrequenz (Graphik 3) unter SSRI Monotherapie, während unter Reboxetin Monotherapie der ausgeprägteste Anstieg der Herzfrequenz zu verzeichnen war. Die Effekte von Reboxetin auf das sympathische Nervensystem können einen Anstieg der Herzfrequenz verursachen, wobei die Erhöhung des Mittelwertes der Ruheherzfrequenz in einer Studie von Agelink et al. nach 21 Tagen nicht signifikant war (Agelink, Ullrich, Baumann, Strum, & Majewski, 2002).

#### 4.2.2 Auswirkungen von SSRI als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsbehandlung auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls

Beim Vergleich einer SSRI Monotherapie mit einer Augmentationsbehandlung mit SSRI und Antipsychotikum konnten signifikante Unterschiede beim Gewichtsverlauf über die Zeit sowie auch unabhängig von der Zeit beobachtet werden. Unter Augmentationsbehandlung kam es graphisch zu einer Zunahme des Gewichts insbesondere in den ersten 4 Wochen, während unter SSRI Monotherapie eine leichte Gewichtsabnahme beobachtet werden konnte (Graphik 4).

Der Grund für die Gewichtszunahme unter Augmentationsbehandlung lässt sich am ehesten durch die überwiegende Augmentation mit atypischen Antipsychotika erklären, in der Mehrzahl der Fälle wurde hier Quetiapin verwendet. In früheren Studien wird ebenfalls über das Risiko einer Gewichtszunahme unter atypischen Antipsychotika einschließlich Quetiapin berichtet, wobei die Zunahme des Körpergewichts überwiegend in den ersten 6-12 Behandlungswochen auftrat mit höherem Risiko für zu Beginn der Behandlung untergewichtige Patienten; von besonderer Bedeu-

tung ist hierbei eine sich ohne diätetische Maßnahmen andeutende Irreversibilität der Gewichtszunahme, sodass die Aufmerksamkeit hinsichtlich einer frühzeitigen Überwachung der Gewichtszunahme erforderlich ist (Wetterling, 2001). Aufgrund der deutlich sichtbaren Gewichtszunahme bereits in den ersten Wochen und den damit verbundenen gesundheitlichen Risiken sollten Augmentationsstrategien mit atypischen Antipsychotika eher als Akutstrategie angesehen werden, eine Langzeitbehandlung sollte eher zurückhaltend gehandhabt werden. Zwar konnte in einer Studie von Liebowitz et al. bei Langzeitbehandlung mit Quetiapinfumarat ein signifikant verringertes Risiko eines Wiederauftretens eines depressiven Ereignisses bei Major Depression im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden (Liebowitz et al., 2010), beim Einsatz von Quetiapin als Langzeitbehandlung im Rahmen einer unipolaren Depression handelt es sich jedoch um einen Off-Label-Use, sodass insbesondere unter rechtlichen Aspekten möglichen Nebenwirkungen wie einer Gewichtszunahme besondere Bedeutung zukommt. Die rückfallverhindernde Wirkung von Quetiapin war zwar deutlicher vorhanden als unter Placebo (Liebowitz et al., 2010), jedoch nicht deutlicher als eine Rückfallprophylaxe mit einem herkömmlichen Antidepressivum (Robert & Montgomery, 1995), und andererseits mit einer deutlich höheren Nebenwirkungsrate (insbesondere Gewichtszunahme) behaftet, so dass wegen fehlendem Zusatznutzen und erhöhtem Risiko eine Zulassung von Quetiapin in dieser Indikation nicht erfolgte. In einer Kohortenstudie in Großbritannien in der Primärversorgung wurde unter anderem die Gewichtsveränderung von Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen (Schizophrenie, Bipolare affektive Störung, Depression, Demenz etc.) unter Medikation mit Quetiapin über zwei Jahre beobachtet; hierbei zeigte sich ebenfalls eine Zunahme des Gewichts, sogar über den gesamten Beobachtungszeitraum von zwei Jahren (Osborn et al., 2018). Unter SSRI Monotherapie zeigte sich über den Beobachtungszeitraum von 5 Wochen eine leichte Gewichtsabnahme um bis zu 0,31 kg. Wie oben beschrieben, stimmt dieses Ergebnis mit der Meta-Analyse bezüglich Antidepressiva und Körpergewicht von Serretti und Mandelli überein (Serretti & Mandelli, 2010), (Lee, Paz-Filho, Mastronardi, Licinio, & Wong, 2016).

Der Vergleich von Patienten mit SSRI Monotherapie und einer Augmentationsbehandlung bestehend aus SSRI und einem Antipsychotikum zeigte sowohl eine signifikante Abnahme des Blutdrucks über die Behandlungszeit unabhängig der Medikamentengruppe, als auch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen unabhängig vom Beobachtungszeitraum, wobei die Augmentationsbehandlung mit SSRI und Antipsychotikum zu einem stärkeren Abfall

des MAP führte. Es zeigte sich auch ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz über die Beobachtungszeit unabhängig der zugehörigen Medikamentengruppe, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen Mono- und Augmentationstherapie bestand und die Herzfrequenz bei Patienten mit einer SSRI Monotherapie stärker abnahm als unter der Augmentationstherapie.

Bei der Monotherapie wurden vor allem Escitalopram, Sertralin und Citalopram eingesetzt, welche keine orthostatische Hypotonie auslösen (Bauer, 2011), (Benkert & Hippus, 2017). In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2013, bei welcher die Auswirkung verschiedener SSRI auf das Metabolische Syndrom bei Patienten mit generalisierter Angststörung untersucht wurde, zeigten sich unter Behandlung von Sertralin, Citalopram und Escitalopram über 16 Wochen keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (Beyazyuz, Albayrak, Egilmez, Albayrak, & Beyazyuz, 2013). Auch in Graphik 5 zeigt der MAP keine ausgeprägte Veränderung, der kurzzeitige Abfall um 2,8 mmHg wurde deshalb als leichte Schwankung interpretiert. Die Herzfrequenz (Graphik 6) fällt in unserer Studie unter Monotherapie deutlich ab (bis zu - 8,4 bpm). Dies entspricht einer Studie bei depressiven Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie, in welcher gezeigt werden konnte, dass Escitalopram zu einer Senkung der Herzfrequenz im Mittel um - 7,3 bpm führt (Peixoto, Cesaretti, Hood, & Tavares, 2018).

Bei Patienten mit einer Augmentationsbehandlung (SSRI mit Antipsychotikum) war ein deutlicher Abfall um - 7,0 mmHg des MAP in den ersten drei Behandlungswochen zu beobachten, welcher in den folgenden Wochen anhält. Die eingesetzten Antipsychotika waren hier in 22 von 25 Fällen aus der Gruppe der Atypika; 16 der 25 Patienten wurden hier mit einer Kombination aus Escitalopram und Quetiapin behandelt, welches die Vermutung nahelegt, dass der Einsatz von Quetiapin, welches durch Blockade am  $\alpha$ 1-Rezeptor posturale Hypotonien verursachen kann (Carr, Lopchuk, Beckman, & Baugh, 2016) , (Stanniland & Taylor, 2000), den Abfall des MAP verursacht haben könnte. In Graphik 6 ist unter Augmentationstherapie bei Woche 1 ein kurzzeitiger Anstieg der Herzfrequenz um 2,7 bpm zu sehen, welcher aufgrund des Blutdruckabfalls als reflektorischer Anstieg der Herzfrequenz gewertet werden könnte; im weiteren Wochenverlauf fällt die Herzfrequenz ab, jedoch weniger ausgeprägt als unter Monotherapie. Unter Quetiapin konnten bereits herzfrequenzsteigernde Effekte beobachtet werden (Nielsen et al., 2015), eine Augmentationsbehandlung von Escitalopram mit Quetiapin könnte sich somit günstig auf einen zu starken Abfall der Herzfrequenz auswirken.

#### 4.2.3 Auswirkungen von SNRI als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsbehandlung auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls

Der Vergleich der SNRI Gruppe (SNRI Monotherapie, SNRI mit Antipsychotikum und SNRI mit Lithium) zeigte signifikant unterschiedliche Gewichtsverläufe der einzelnen Medikamentengruppen über die Zeit. Auch unabhängig von der Zeit unterschied sich eine SNRI Monotherapie von einer Augmentationsbehandlung mit SNRI und Antipsychotikum signifikant, zwischen einer Augmentationsbehandlung bestehend aus SNRI und einem Antipsychotikum und einer Augmentationsbehandlung bestehend aus SNRI und Lithium zeigte sich ein „Trend“. Unter einer Augmentationsbehandlung mit SNRI und Antipsychotikum kam es zu einer Gewichtszunahme, die anderen beiden Medikamentengruppen führten im Beobachtungszeitraum zu einer Gewichtsabnahme. In allen drei Gruppen wurde Venlafaxin als Antidepressivum verabreicht.

Unter Monotherapie mit Venlafaxin kam es im Beobachtungszeitraum von 5 Wochen zu einer Gewichtsabnahme von -1,51 kg (Graphik 7). In einer prospektiven Studie von Silverstone und Ravindran wurde unter einer Behandlung mit Venlafaxin über 12 Wochen keine signifikante Gewichtszunahme festgestellt (Silverstone & Ravindran, 1999); das Risiko einer Gewichtszunahme bei Kurzzeittherapie zeigte sich in einer Übersicht über Gewichtszunahme unter verschiedenen Antidepressiva gering (Fava, 2000). Dies entspräche dem hier vorliegenden Ergebnis. Wie eine 8-wöchige Studie bei asiatischen Patienten mit schwerer Depression zeigte, können unter Venlafaxin Nebenwirkungen wie Übelkeit und Appetitminderung auftreten (Wang, Gislum, Filippov, & Montgomery, 2015), welche zu einer Abnahme des Gewichts führen können.

Eine Augmentationsbehandlung mit Venlafaxin und einem Antipsychotikum zeigte hingegen bereits nach 4 Wochen eine Gewichtszunahme von 1,78 kg. Als antipsychotische Augmentationsstrategie kamen hier atypische Antipsychotika, bei fast der Hälfte der Patienten Olanzapin, zum Einsatz. Im Vergleich zu den Patienten mit einer Kombinationstherapie aus SSRI und Antipsychotikum (insbesondere Quetiapin), welche eine Gewichtszunahme von bis zu 0,74 kg über den Beobachtungszeitraum zeigten, scheint eine antipsychotische Kombination mit Olanzapin bereits bei kurzzeitiger Behandlung eine wesentlich deutlichere Gewichtszunahme zu bewirken. Auch in der Literatur sind unter Olanzapin ausgeprägte Gewichtszunahmen beschrieben worden (Taylor, Jakubovski, Gabriel, & Bloch, 2018), wodurch auch der signifikante Unterschied im Gewichtsverlauf im Vergleich zur Venlafaxin Monotherapie zu erklären ist. Die Verwendung von Ven-

lafaxin, welches in der Monotherapie gewichtsreduzierende Effekte zeigte, scheint also den Effekt der Gewichtszunahme unter Olanzapin nicht aufzuwiegen, möglicherweise jedoch abzuschwächen.

Unter Lithium zeigt sich ähnlich wie bei der SNRI-Monotherapie eine Gewichtsabnahme im Wochenverlauf; bisherige Studien zeigten jedoch, dass eine Lithiumaugmentation bereits nach 4 Wochen (Ricken et al., 2016) und nach 8 Wochen (Atmaca, Kuloglu, Tezcan, & Ustundag, 2002) zu einem signifikanten Anstieg des BMI führen kann. Es ist möglich, dass durch Bewegungstherapie im stationären Programm und kontrolliertes Essverhalten zumindest bei kurzer Behandlungsdauer von 5 Wochen eine Gewichtszunahme verhindert und sogar eine Gewichtsabnahme erreicht werden kann.

Bei der Beobachtung der drei Medikamentengruppen innerhalb der SNRI Gruppe zeigten sich weder im Hinblick auf den mittleren arteriellen Blutdruck (Graphik 8) noch auf die Herzfrequenz (Graphik 9) in der statistischen Auswertung signifikante Ergebnisse. Als Antidepressivum wurde innerhalb der SNRI Gruppe immer Venlafaxin eingesetzt. Der MAP wies graphisch gewisse Fluktuationen auf, insgesamt war der Blutdruck jedoch unter jeder Medikamentengruppe weitgehend stabil.

In der Patientengruppe mit Venlafaxin Monotherapie zeigte sich der MAP konstant mit leichten Schwankungen, eine klare Tendenz war nicht erkennbar. Unter Venlafaxin ist in der Literatur kein Auftreten von orthostatischen Hypotonien beschrieben (Benkert & Hippus, 2017). In einer Meta-Analyse über die Wirkung von unter anderem untersuchten SNRI auf den Blutdruck bei depressiven Patienten konnte ein moderater Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter SNRI Therapie beobachtet werden (Zhong et al., 2017). Bei der Stichprobe unserer Studie war dies nicht sichtbar, die Herzfrequenz zeigte sich graphisch bis auf leichte Schwankungen stabil.

Bei einer Augmentationsbehandlung mit Venlafaxin und einem Antipsychotikum wurden fast ausschließlich atypische Antipsychotika eingesetzt, in der Mehrzahl der Fälle Olanzapin. In einer Studie, bei welcher die Auswirkungen von Olanzapin auf die Herzfrequenz in Ruhe untersucht wurde, zeigte sich, dass Olanzapin dosisabhängig eine Erhöhung der Ruheherzfrequenz bewirkt, eine signifikante Veränderung des Blutdrucks zeigte sich nicht (Tajiri, Suzuki, Sugai, Tsuneyama, & Someya, 2018); in Graphik 9 unserer Studie lässt sich ein leichter Anstieg der Herzfrequenz

beobachten (mit Ausnahme der Messung bei Woche 3), in der Auswertung waren die Ergebnisse jedoch nicht signifikant. Der MAP zeigte sich bis auf leichte Schwankungen stabil (Graphik 8).

Unter SNRI mit Lithium ließ sich graphisch innerhalb der ersten 2 Wochen ein Anstieg der Herzfrequenz um ca. 10 Schläge pro Minute feststellen, welcher im weiteren Wochenverlauf konstant erhalten blieb (Graphik 9). Da im Rahmen einer Therapie mit Lithium eine Sinus-Bradykardie als häufigste Leitungsstörung auftritt und in bisherigen Studien unter Lithiumtherapie eine Abnahme der Herzfrequenz (um bis zu 10 bpm) beobachtet werden konnte (Mehta & Vannozzi, 2017), konnten die Ergebnisse der Literatur in unserer Studie nicht bestätigt werden.

#### 4.2.4 Auswirkungen von Mirtazapin als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsbehandlung auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls

Es kam sowohl unter Mirtazapin Monotherapie als auch unter verschiedenen Augmentationsstrategien mit Mirtazapin und einem Antipsychotikum, Lithium oder einem Antikonvulsivum (Carbamazepin) im Wochenverlauf zu einer Gewichtszunahme (Graphik 10). Die Betrachtung aller Patienten unabhängig der Medikamentengruppe zeigte eine signifikante Gewichtszunahme über die Beobachtungszeit. Der Vergleich der einzelnen Medikamentengruppen untereinander unabhängig der Zeit zeigte keinen signifikanten Unterschied, jedoch einen „Trend“. Ein daraufhin durchgeführter Vergleich von Monotherapie mit allen Augmentationsstrategien zusammengefasst (Graphik 11) ergab signifikante Unterschiede des Gewichtsverlaufs beider Gruppen abhängig und unabhängig von der Beobachtungszeit.

Am deutlichsten stellte sich die Gewichtszunahme unter der Monotherapie dar, während diese unter Augmentationsbehandlung allgemein geringer ausfiel. Bei allen Therapiegruppen lag die gegebene Maximaldosierung von Mirtazapin in der überwiegenden Zahl der Fälle bei 45 mg/d, sodass die Unterschiede beim Gewichtsverlauf nicht durch eine unterschiedliche Dosierung erklärt werden können.

Bei der Medikamentengruppe mit Mirtazapin und einem Antipsychotikum als Augmentativum wurden zumeist klassische Antipsychotika (Haloperidol) verabreicht. Zwar kam es hierbei auch zu einer Gewichtszunahme, jedoch weniger als unter Monotherapie. Insgesamt scheint eine Gewichtszunahme unter klassischen Antipsychotika geringer ausgeprägt als unter atypischen Antipsycho-

tika wie Olanzapin und Clozapin, es wurden bisher jedoch auch unter Haloperidol Gewichtszunahmen beobachtet (Allison et al., 1999), (Tek et al., 2016). Da es insbesondere unter Mirtazapin mit seiner H1- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-antagonistischen Wirkung, jedoch auch unter Haloperidol mit seiner schwach ausgeprägten 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-antagonistischen Wirkung zu Gewichtszunahmen kommen kann (Benkert & Hippus, 2017), ist es in unserer Patientenstichprobe bemerkenswert, dass eine Kombination beider Medikamente eine geringere Gewichtszunahme induziert als eine Monotherapie mit Mirtazapin.

Wie bereits beschrieben sind Gewichtszunahmen unter Lithiumtherapie bekannt. Die weniger ausgeprägte Gewichtszunahme unter Therapie mit Mirtazapin und Lithium im Vergleich zu einer Mirtazapin Monotherapie könnte aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe unter Lithiumgabe entstanden sein. Ein weiterer Aspekt wäre eine erhöhte Sorgfalt der Patienten hinsichtlich des notwendigen kontrollierten Essverhaltens nach Aufklärung über das Nebenwirkungsprofil von Lithium bei erforderlicher höherer Compliance unter Lithiumtherapie.

Auch bei Patienten unter Gabe von Mirtazapin mit einem Antikonvulsivum (Carbamazepin) fällt die Gewichtszunahme weniger ausgeprägt aus. Als Antikonvulsivum wurde bei allen Patienten Carbamazepin verabreicht. Carbamazepin führt als Induktor von Cytochrom-P450-Enzymen zu einer Verminderung des Mirtazapin-Serumspiegels (Schule et al., 2009). Durch die geringere Konzentration von Mirtazapin im Serum wäre die geringer ausgeprägte Gewichtszunahme bei dieser Augmentationsbehandlung erklärbar.

Bei der Mirtazapin-Gruppe zeigten sich bezüglich des MAP in der statistischen Auswertung keine signifikanten Ergebnisse; hinsichtlich der Herzfrequenz zeigte sich zwischen den Medikamentengruppen kein signifikanter Unterschied, jedoch ein „Trend“, welcher am ehesten auf die unterschiedlichen Verläufe der Herzfrequenz zwischen der Medikamentengruppe mit Mirtazapin und Antipsychotikum und der Medikamentengruppe mit Mirtazapin und Lithium zurückgeführt werden kann.

Unter Mirtazapin Monotherapie verhielt sich in unserer Studie der MAP bei leichten Schwankungen konstant (Graphik 12), die Herzfrequenz fiel im Wochenverlauf um bis zu - 5,1 bpm ab (Graphik 13). In einer Studie zum Einfluss von Antidepressiva auf die Herzfrequenzvariabilität wurde unter anderem der Einfluss von Mirtazapin auf Ruheblutdruck und Herzfrequenz in Ruhe untersucht; hierbei zeigte sich keine signifikante Veränderung des Blutdrucks unter einer 4-wöchi-

gen Behandlung mit Mirtazapin, was unseren Ergebnissen entspricht. Es konnte jedoch ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz in Ruhe um 7,8 bpm unter Mirtazapin beobachtet werden, was sich kontrovers zu unseren Ergebnissen mit einem Abfall der Herzfrequenz um bis zu - 5,1 bpm verhält (Terhardt et al., 2013). Die bei Mirtazapin selten zu beobachtende orthostatische Hypotonie (Benkert & Hippus, 2017) würde eine reflektorische Erhöhung der Herzfrequenz erwarten lassen; der Abfall der Herzfrequenz in unserer Studie könnte durch den sedierenden Effekt von Mirtazapin (Benkert & Hippus, 2017) mit resultierender Entspannung der initial angespannten Patienten erklärt werden.

Unter einer Augmentationsbehandlung mit einem Antipsychotikum (meist klassische Antipsychotika wie beispielsweise Haloperidol) zeigten sich beim MAP graphisch Schwankungen mit einem maximalen Anstieg um bis zu 8,1 mmHg (Graphik 12); die Herzfrequenz zeigte sich zum Ende des Beobachtungszeitraums gleichbleibend (Graphik 13). Im Gegensatz zu einer Augmentationsbehandlung mit einem trizyklischen Antidepressivum und einem (zumeist) klassischen Antipsychotikum konnte bei einer Augmentationstherapie mit Mirtazapin und einem (zumeist) klassischen Antipsychotikum im Fall von Mirtazapin kein (weiterer) Blutdruckabfall durch die zusätzliche Gabe des Antipsychotikums nachgewiesen werden.

In der Mirtazapin-Gruppe zeichnete sich der Abfall des MAP um ca. 5 mmHg unter Behandlung mit Mirtazapin und Lithiumaugmentation ab, welcher von Woche 1 bis Woche 5 bestehen blieb (Graphik 12). Auch bei der Herzfrequenz kam es unter Kombination mit Lithium im Wochenverlauf zu einem Abfall um bis zu - 6,9 bpm (Graphik 13). Es ist eher unwahrscheinlich, dass diese Effekte auf die in der Literatur beschriebene thyreostatische Wirkung von Lithium (Bschor & Bauer, 2013) zurückzuführen sind, da signifikant erhöhte TSH-Spiegel und ein erhöhtes Hypothyreose-Risiko mit blutdrucksenkender Wirkung bislang nur bei einer Langzeitbehandlung mit Lithium beschrieben wurden. (Albert, De Cori, Blengino, Bogetto, & Maina, 2014). In unserer Studie hingegen wurde nur ein kurzer Zeitraum bis 5 Wochen untersucht.

Bei der Augmentationsbehandlung mit Mirtazapin und dem Antikonvulsivum Carbamazepin stellte sich bei schwankungsunterlegter, insgesamt gleichbleibender Herzfrequenz ein Anstieg des MAP dar (Graphik 12, Graphik 13). Bei mit Carbamazepin behandelten Patienten wurde bereits früher eine arterielle Hypertonie als eine der am häufigsten nachgewiesenen Komponenten des Metabolischen Syndroms festgestellt (Rakitin, Koks, & Haldre, 2016).

#### 4.2.5 Auswirkungen von Trizyklika als Monotherapie und im Rahmen einer Augmentationsbehandlung auf den Gewichtsverlauf, den mittleren arteriellen Blutdruck und den Puls

Beim Vergleich einer Trizyklikum Monotherapie mit einer Augmentationsbehandlung mit Trizyklikum und einem Antipsychotikum zeigten sich bei der statistischen Auswertung keine signifikanten Veränderungen des Gewichts über die Zeit und auch zwischen beiden Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gewichtsverlaufs festzustellen. Bei beiden Therapiegruppen ist graphisch im Wochenverlauf ein Gewichtsabfall zu sehen, unter Kombinationstherapie deutlicher als unter Monotherapie (Graphik 14).

Unter Trizyklikum Monotherapie wurden insbesondere Doxepin und Amitriptylin verwendet; für Trizyklika galt bisher sowohl in der Kurz- als auch in der Langzeittherapie das Risiko einer Gewichtszunahme (Fava, 2000). In unserer Untersuchung ließ sich innerhalb der untersuchten 5 Wochen keine signifikante Gewichtszunahme feststellen. Bemerkenswert ist, dass sich in unserer Studie bei Mirtazapin-Monotherapie, nicht aber bei einer Monotherapie mit trizyklischen Antidepressiva in dem untersuchten Zeitraum eine deutlich erkennbare Gewichtszunahme feststellen lässt, was darauf hinweist, dass die Gewichtszunahme unter Mirtazapin offensichtlich besonders rasch bereits in den ersten Wochen der Behandlung auftreten kann.

Insgesamt ist festzuhalten, dass im Rahmen des allgemeinen Behandlungsregimes Wert auf eine sportliche Aktivierung und möglichst gesunde Ernährung der Patienten gelegt wurde, so dass unter Umständen (in allen Medikamentengruppen) eher gering ausgeprägte pharmakologisch bedingte gewichtssteigernde Effekte zumindest teilweise dadurch kompensiert wurden.

Patienten mit einer Augmentationsbehandlung (Trizyklikum und Antipsychotikum) wurde in den meisten Fällen Doxepin oder Amitriptylin verabreicht; die Antidepressiva wurden zumeist mit klassischen Antipsychotika kombiniert, bei welchen ebenfalls das Risiko einer Gewichtszunahme besteht (Musil, Obermeier, Russ, & Hamerle, 2015), jedoch weniger ausgeprägt als unter Atypika oder trizyklischen Antidepressiva. Unsere Ergebnisse sind zumindest insofern mit der genannten Studie im Einklang, als offensichtlich die zusätzliche Gabe von atypischen Antipsychotika wie Quetiapin und Olanzapin, jedoch nicht die zusätzliche Verabreichung von klassischen Antipsychotika eine gewichtssteigernde Wirkung bei den von uns untersuchten depressiven Patienten hatte.

Unter Medikation mit trizyklischen Antidepressiva treten häufig anticholinerge Effekte auf (Benkert & Hippus, 2017). Sowohl unter Trizyklikum Monotherapie als auch unter Augmentationsbehandlung mit Trizyklikum und Antipsychotikum traten in unserer Untersuchung im Verlauf des MAP Schwankungen auf (Graphik 15). Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede beim Verlauf des MAP über die Zeit zwischen beiden Medikationsgruppen; bezüglich der Herzfrequenz zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Die schwankenden Blutdruckwerte können gegebenenfalls durch die orthostatische Hypotension erklärt werden, die durch trizyklische Antidepressiva bewirkt werden kann (Jiang & Davidson, 2005), (Mago, Tripathi, & Andrade, 2014). Es ist nicht auszuschließen, dass die Messung der Blutdruckwerte teilweise, aber eben nicht immer kurz nach dem Aufstehen aus einer liegenden Position erhoben wurde und somit möglicherweise die schwankenden Blutdruckwerte erklärt werden können. Ein Anstieg der Herzfrequenz unter Trizyklikum Monotherapie ist graphisch bei Woche 5 zu sehen (Graphik 16), insgesamt stellte sich die Herzfrequenz über den Beobachtungszeitraum jedoch konstant dar.

Unter einer Augmentationsbehandlung mit Trizyklikum und Antipsychotikum stellte sich der MAP graphisch mit bestehenden Schwankungen bis maximal -10,9 mmHg abfallend dar (Graphik 15). Die Patienten mit Augmentationsbehandlung erhielten in der Mehrzahl der Fälle Flupentixol, Haloperidol und Perazin, also Antipsychotika vom klassischen Typ, für welche eine  $\alpha$ -Adrenozeptor-Blockade und im Rahmen dessen eine orthostatische Hypotonie mit Reflextachykardie beschrieben ist. (Karow & Lang-Roth, 2014), (Benkert & Hippus, 2017). Der Anstieg der Herzfrequenz bei Woche 1 in Graphik 16 unter Augmentationstherapie kann somit als Reflextachykardie interpretiert werden, welche im weiteren Wochenverlauf unter der Diskussion eines möglicherweise auftretenden Gewöhnungseffektes abfällt.

#### 4.3 Einfluss von Kovariaten

Wie beschrieben unterschieden sich bei den untersuchten Studiengruppen einzelne numerische und kategoriale Variablen signifikant. Die signifikant unterschiedlichen Variablen AO, Anzahl der stationär-psychiatrischen Aufenthalte insgesamt, Anzahl der stationär-psychiatrischen Aufenthalte in der psychiatrischen Klinik der LMU Innenstadt und das Bestehen einer Erstmanifestation können als zu diskutierender Einfluss der Länge der Krankheitsdauer auf Körpergewicht und

Vitalparameter zusammengefasst werden. Weiterhin sind die diagnostizierten Schweregrade der bestehenden Depression der Patienten, welche in den verschiedenen Medikamentengruppen nicht homogen verteilt waren, als Einflussfaktor zu diskutieren. Strine et al. fanden in ihrer Erhebung über den Zusammenhang von Depression mit Übergewicht und ungesunden Verhaltensweisen eine graduelle Verbindung zwischen dem Ausprägungsgrad der depressiven Erkrankung und dem Auftreten von Übergewicht und verminderter körperlicher Aktivität; des Weiteren zeigte sich ebenfalls eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Erkrankungsverlauf (Ersterkrankung, wiederholte Erkrankung, aktuelle Erkrankung) und der Adipositasprävalenz (Strine et al., 2008).

#### 4.4 Limitation der Studie

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ergibt sich zwangsläufig die Problematik intermittierend fehlender Daten sowie das Fehlen einer Kontrollgruppe. Ferner zeigten sich im Wochenverlauf die Stichprobengrößen der untersuchten Gruppen bei Woche 4 und Woche 5 nicht konstant mit resultierender geringerer Stichprobengröße zum Ende des Beobachtungszeitraums. Um diesen Sachverhalten entgegen zu wirken, wurden fehlende Daten mittels LOCF und Interpolation ersetzt, welche lediglich eine Annäherung an tatsächliche Werte bieten. Vielseitige Einflussfaktoren wie zum Beispiel Tageskalorienzufuhr der Patienten als Störgrößen konnten im Studienansatz nicht im Vorfeld eliminiert werden. Ebenso bestehen im Rahmen der retrospektiven Studienlage Fehlerrisiken aufgrund einer möglichen Fehleinschätzung auftretender Nebenwirkungen einer Behandlung (wie zum Beispiel Gewichtszunahme) bei der Parametererhebung im stationären Alltag. Ein zwingender Beweis kausaler Zusammenhänge erhobener Beobachtungen kann damit durch die retrospektive Studie nicht sicher erreicht werden.

#### 4.5 Stärken der Studie

Die von uns untersuchten Gewichts- und Kreislaufparameter stammen nicht aus randomisierten kontrollierten Studien, die oft hinsichtlich der Stichprobe nur begrenzt repräsentativ sind, sondern stellen eine Untersuchung der entsprechenden Parameter dar, wie sie in der üblichen, studienunabhängigen Routine bei depressiven Patienten erhoben werden und geben somit ein realistisches und weitgehend repräsentatives Abbild einer klinisch üblichen Patientenstichprobe. Bei 140 der

insgesamt 269 Patienten bestand ein naturalistisches Behandlungsregime. Daher wurde die Medikation also nicht im Rahmen einer Studie vorgeschrieben, sondern individuell an den Patienten angepasst und spiegelt somit den klinischen Alltag wieder. Eine weitere Stärke ist die Größe der Stichprobenzahl insgesamt. Durch die hohe Fallzahl an Patienten konnten zahlreiche kleinere Medikamentengruppen gebildet und miteinander verglichen werden, sodass pro Graphik bis zu 5 Medikamentengruppen gleichzeitig gegenüber gestellt werden konnten. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der Datenerhebung aus bereits bestehenden Akten ergab sich kein finanzieller Aufwand im Hinblick auf die Datengewinnung.

#### 4.6 Schlussfolgerung

Eine polypharmazeutische psychopharmakologische Behandlung unterscheidet sich in unserer Studie bei bestimmten Augmentationstherapien von einer psychopharmakologischen Monotherapie im Hinblick auf den Verlauf von Gewichts, Blutdruck und Herzfrequenz und kann in bestimmten Kombinationen mit erhöhten metabolischen Risiken einhergehen. Es gibt Hinweise, dass Augmentationstherapien im Rahmen der antidepressiven Behandlung in bestimmten Konstellationen ein vermehrtes Nebenwirkungsrisiko aufweisen, sodass im Falle einer Bestätigung dieser Ergebnisse durch zukünftige Studien bei polypharmazeutischer antidepressiver Behandlung Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz regelmäßig kontrolliert werden sollten.

## 5 Zusammenfassung

Depressionen zählen zu den am häufigsten auftretenden psychiatrischen Erkrankungen. Zunehmend wird im Rahmen der psychopharmakologischen Behandlung von Depressionen ein polypharmazeutischer Ansatz verfolgt. Unter antidepressiver Monotherapie ist eine mögliche Verschlechterung metabolischer Parameter beschrieben. Das Ziel unserer Studie war es, Unterschiede zwischen einer monotherapeutischen antidepressiven Behandlung und antidepressiven Augmentationstherapien im Hinblick auf Körpergewicht und Vitalparameter zu untersuchen.

Es wurden hierfür 269 Patienten mit unipolarer Depression und unterschiedlicher psychopharmakologischer Behandlung in Behandlungsgruppen eingeteilt und hinsichtlich Gewicht, mittlerem arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz über einen Beobachtungszeitraum von 5 Wochen untersucht. Anschließend wurden die Medikamentengruppen hinsichtlich Körpergewicht und Vitalparameter wie folgt verglichen: Vergleich der Monotherapien untereinander, Vergleich einer SSRI Monotherapie mit einer Augmentationsbehandlung bestehend aus SSRI und Antipsychotikum, Vergleich einer SNRI Monotherapie mit einer Augmentationsbehandlung bestehend aus SNRI und Antipsychotikum und einer Augmentationsstrategie aus SNRI und Lithium, Vergleich einer Mirtazapin Monotherapie mit verschiedenen Augmentationsstrategien bestehend aus Mirtazapin mit Antipsychotikum, Lithium oder Antikonvulsivum und Vergleich einer Trizyklikum Monotherapie mit einer Augmentationsbehandlung aus Trizyklikum und Antipsychotikum.

Unter Mirtazapin Monotherapie kam es zu einer signifikant höheren Gewichtszunahme als unter den anderen Monotherapien ( $p < 0,001$ ). Die Herzfrequenz stieg unter Reboxetin Monotherapie an und unterschied sich signifikant von Monotherapien mit SSRI ( $p < 0,001$ ), SNRI ( $p = 0,018$ ) und Mirtazapin ( $p < 0,001$ ). Signifikante Unterschiede zwischen Augmentationsbehandlungen aus SSRI und Antipsychotikum und SSRI Monotherapie waren hinsichtlich des Gewichts, des MAP und der Herzfrequenz im Verlauf vorhanden, wobei eine augmentative Therapie zu einer stärkeren Gewichtszunahme ( $p = 0,022$ ) und zu einem stärkeren Abfall des MAP ( $p = 0,021$ ) führte; eine SSRI Monotherapie zeigte einen ausgeprägteren Abfall der Herzfrequenz als eine Augmentationsbehandlung bestehend aus SSRI und Antipsychotikum ( $p = 0,034$ ). Eine Augmentationsbehandlung bestehend aus SNRI und Antipsychotikum führte zu einer Gewichtszunahme und unterschied sich signifikant von einer SNRI Monotherapie ( $p = 0,015$ ) und zeigte einen „Trend“ im Vergleich mit einer Augmentationsbehandlung mit SNRI und Lithium ( $p = 0,073$ ),

wobei sowohl eine SNRI Monotherapie als auch eine Augmentationsbehandlung mit SNRI und Lithium zu einer Gewichtsabnahme führten. Mirtazapin führte als Monotherapie zu einer stärkeren Gewichtszunahme als bei zusätzlicher Gabe eines Augmentativums ( $p = 0,010$ ).

Da sich in unserer Studie Hinweise fanden, dass unter bestimmten Augmentationstherapien eine Gewichtszunahme und eine Veränderung der Vitalparameter auftreten kann und die Verordnung von Augmentationsbehandlungen im psychiatrisch-klinischen Alltag vermehrt Anwendung findet, wäre die Notwendigkeit, in zukünftigen randomisiert-kontrollierten Studien Untersuchungen hinsichtlich Nebenwirkungsrisiken spezifischer Medikationskonstellationen durchzuführen, von Bedeutung.

## 6 Tabellen

Tabelle 1: Anzahl der Patienten im jeweiligen Beobachtungszeitraum von Gewicht, MAP und HF

	Anzahl der Patienten bei Woche 0 bis 3	Anzahl der Patienten bei Woche 4	Anzahl der Patienten bei Woche 5
SSRI Monotherapie Gewicht, MAP, HF:	n = 50	n = 41	n = 31
SSRI mit Antipsychotikum  Gewicht: MAP, HF:	n = 25 n = 24	n = 23 n = 22	n = 19 n = 18
Trizyklikum Monotherapie Gewicht, MAP, HF:	n = 9	n = 6	n = 3
Trizyklikum mit Antipsychotikum Gewicht, MAP, HF	n = 10	n = 9	n = 6
Reboxetin Monotherapie Gewicht, MAP, HF	n = 34	n = 24	n = 18
SNRI Monotherapie Gewicht, MAP, HF	n = 15	n = 12	n = 6
SNRI mit Antipsychotikum Gewicht, MAP, HF	n = 11	n = 9	n = 6
SNRI mit Lithium Gewicht, MAP, HF	n = 7	n = 4	n = 3
Mirtazapin Monotherapie  Gewicht: Blutdruck, Herzfrequenz:	n = 50 n = 51	n = 34 n = 35	n = 23 n = 24
Mirtazapin mit Antipsychotikum Gewicht, MAP, HF	n = 33	n = 23	n = 14
Mirtazapin mit Lithium Gewicht, MAP, HF	n = 14	n = 4	n = 2
Mirtazapin mit Antikonvulsivum Gewicht, MAP, HF	n = 10	n = 6	n = 3
Mirtazapin in Kombination Gewicht, MAP, HF	n = 57	n = 33	n = 19

Tabelle 2: Numerische Variablen

	Gruppe SSRI	Gruppe Trizyklika	Gruppe Reboxetin	Gruppe SNRI	Gruppe Mirtazapin	F, p- Wert, Freiheitsgrade
Anzahl (n)	75	19	34	33	108	
Alter (Jahre) MW±SD	42,65±11,185	53,68±14,746	47,15±17,240	49,24±11,851	51,24±13,981	F=5,388 p <0,001 df=4/264
AO (Jahre) MW±SD	35,50±12,291	45,95±15,869	39,29±13,851	39,06±10,960	40,83±15,203	F=2,819 p=0,026 df=4/263
Anzahl der Episoden MW±SD	2,76±2,680	2,79±2,275	2,50±1,958	2,79±1,536	3,56±3,413	F=1,552 p=0,187 df=4/264
Anzahl stationär- psych. Aufenthalte insgesamt MW±SD	1,43±0,825	2,84±2,218	1,32±0,589	2,91±2,052	2,35±2,075	F=8,243 p <0,001 df=4/264
Anzahl stationär- psych. Aufenthalte in der psychiatri- schen Klinik der LMU Innenstadt MW±SD	1,08±0,273	1,47±1,020	1,06±0,343	1,58±1,173	1,33±0,820	F=3,904 p=0,004 df=4/264
Größe (cm) MW±SD	171,48±7,303	169,68±8,988	169,65±8,463	172,33±9,924	166,97±18,507	F=1,690 p=0,153 df=4/259
Gewicht zu Beobachtungsbeginn (kg) MW±SD	73,689±16,7365	75,037±18,6561	68,899±13,2205	78,948±12,7333	73,506±16,6097	F=1,664 p=0,159 df=4/263
BMI zu Beobach- tungsbeginn (kg/m <sup>2</sup> ) MW±SD	24,9646±5,41234	25,8021±4,68823	23,9788±4,35928	26,6052±3,92510	25,7482±4,51005	F=1,648 p=0,163 df=4/257

Tabelle 3: Kategoriale Variablen

	Gruppe SSRI	Gruppe Trizyklika	Gruppe Reboxetin	Gruppe SNRI	Gruppe Mirtazapin	$\chi^2$ , p-Wert, Freiheitsgrad
Geschlecht (m/w)	31/44	9/10	13/21	17/16	38/70	$\chi^2=3,389$ $p=0,495$ $df=4$
Erstmanifestation (ja/nein)	32/43	7/12	10/24	8/25	24/84	$\chi^2=9,769$ $p=0,045$ $df=4$
Hauptdiagnose (ICD-10)						$\chi^2=18,745$ $p=0,016$ $df=8$
- Mittelgradige depressive Episode	32	4	16	9	37	
- Schweregradige depressive Episode ohne psychotische Symptome	37	8	16	17	44	
- Schweregradige depressive Episode mit psychotischen Symptomen	6	7	2	7	27	
Raucher (ja/nein/unbekannt)	26/42/7	7/9/3	8/21/5	15/18/0	26/72/10	$\chi^2=6,137$ $p=0,189$ $df=4$
Suizidversuch (ja/nein)	13/62	3/16	2/32	8/25	23/85	$\chi^2=5,078$ $p=0,279$ $df=4$
Familienanamnese: Affektive Erkrankung bei Verwandtschaft 1. Grades (ja/nein)	17/58	2/17	5/29	11/22	23/85	$\chi^2=5,076$ $p=0,280$ $df=4$

Tabelle 4: Rohdaten Gewicht

Medikamenten- gruppe	Woche 0 n; MW $\pm$ SD	Woche 1 n; MW $\pm$ SD	Woche 2 n; MW $\pm$ SD	Woche 3 n; MW $\pm$ SD	Woche 4 n; MW $\pm$ SD	Woche 5 n; MW $\pm$ SD
Alle Gruppen	268; 73,76 $\pm$ 16,06	233; 73,77 $\pm$ 16,12	230; 74,26 $\pm$ 16,20	217; 74,78 $\pm$ 16,62	151; 74,65 $\pm$ 16,84	134; 76,25 $\pm$ 17,68
SSRI Gruppe	75; 73,68 $\pm$ 16,72	57; 73,83 $\pm$ 17,22	52; 73,79 $\pm$ 17,54	53; 74,48 $\pm$ 17,12	45; 73,76 $\pm$ 16,63	50; 74,49 $\pm$ 18,89
SSRI Mono	50; 74,75 $\pm$ 16,88	40; 75,33 $\pm$ 16,83	34; 75,40 $\pm$ 17,63	36; 76,12 $\pm$ 16,71	32; 76,26 $\pm$ 16,73	31; 74,92 $\pm$ 19,30
SSRI + AP	25; 71,55 $\pm$ 16,52	17; 70,31 $\pm$ 18,12	18; 70,75 $\pm$ 17,44	17; 70,99 $\pm$ 17,97	13; 67,59 $\pm$ 15,29	19; 73,80 $\pm$ 18,71
Trizyklika Gruppe	19; 75,04 $\pm$ 18,66	15; 72,97 $\pm$ 19,71	16; 74,12 $\pm$ 19,64	15; 74,14 $\pm$ 19,19	12; 76,60 $\pm$ 17,88	9; 82,02 $\pm$ 16,68
Trizyklikum Mono	9; 77,57 $\pm$ 22,60	8; 75,28 $\pm$ 23,72	8; 75,46 $\pm$ 23,95	8; 74,86 $\pm$ 23,01	5; 78,10 $\pm$ 26,29	3; 90,73 $\pm$ 25,04
Trizyklikum + AP	10; 72,76 $\pm$ 15,16	7; 70,33 $\pm$ 15,30	8; 72,76 $\pm$ 15,77	7; 73,31 $\pm$ 15,47	7; 75,53 $\pm$ 11,05	6; 77,67 $\pm$ 11,22
Reboxetin Mono	34; 68,99 $\pm$ 13,22	32; 67,98 $\pm$ 12,30	32; 68,53 $\pm$ 13,21	30; 68,99 $\pm$ 13,61	19; 67,86 $\pm$ 14,37	17; 70,06 $\pm$ 13,56
SNRI Gruppe	33; 78,95 $\pm$ 12,73	29; 79,59 $\pm$ 12,94	29; 78,88 $\pm$ 13,23	25; 82,17 $\pm$ 12,34	18; 84,16 $\pm$ 12,36	15; 83,65 $\pm$ 12,75
SNRI Mono	15; 80,86 $\pm$ 14,68	13; 81,55 $\pm$ 14,91	13; 79,52 $\pm$ 15,36	13; 82,14 $\pm$ 13,26	9; 83,40 $\pm$ 15,48	6; 85,87 $\pm$ 15,80
SNRI + AP	11; 80,06 $\pm$ 8,70	10; 81,71 $\pm$ 7,65	10; 82,38 $\pm$ 8,45	8; 85,21 $\pm$ 9,09	8; 84,03 $\pm$ 9,34	6; 81,47 $\pm$ 12,72
SNRI + Li	7; 73,11 $\pm$ 13,60	6; 71,82 $\pm$ 14,38	6; 71,65 $\pm$ 14,03	4; 76,18 $\pm$ 15,81	1; 92,10	3; 83,60 $\pm$ 8,96
Mirtazapin Gruppe	107; 73,50 $\pm$ 16,62	100; 74,03 $\pm$ 16,43	101; 75,01 $\pm$ 16,31	94; 74,93 $\pm$ 17,30	57; 74,20 $\pm$ 17,90	43; 76,95 $\pm$ 18,70
Mirtazapin Mono	50; 72,49 $\pm$ 16,19	46; 73,42 $\pm$ 16,30	47; 73,86 $\pm$ 15,43	45; 74,78 $\pm$ 16,20	30; 75,67 $\pm$ 16,85	24; 75,89 $\pm$ 16,68
Mirtazapin + AP	33; 75,45 $\pm$ 19,83	31; 75,70 $\pm$ 19,14	30; 77,83 $\pm$ 19,98	30; 77,23 $\pm$ 20,95	17; 72,92 $\pm$ 22,97	14; 80,03 $\pm$ 24,71
Mirtazapin + Li	14; 74,34 $\pm$ 11,90	14; 74,53 $\pm$ 11,97	14; 75,16 $\pm$ 12,36	11; 73,26 $\pm$ 13,09	4; 70,50 $\pm$ 7,16	2; 75,50 $\pm$ 0,71
Mirtazapin + AK	10; 70,97 $\pm$ 14,03	9; 70,60 $\pm$ 14,58	10; 71,69 $\pm$ 13,70	8; 69,16 $\pm$ 14,12	6; 72,92 $\pm$ 13,86	3; 72,03 $\pm$ 7,68

Tabelle 5: Rohdaten systolischer Blutdruck

Medikamenten- gruppe	Woche 0 n; MW $\pm$ SD	Woche 1 n; MW $\pm$ SD	Woche 2 n; MW $\pm$ SD	Woche 3 n; MW $\pm$ SD	Woche 4 n; MW $\pm$ SD	Woche 5 n; MW $\pm$ SD
Alle Gruppen	246; 130,4 $\pm$ 19,1	264; 129,5 $\pm$ 18,7	265; 127,7 $\pm$ 17,5	262; 134,0 $\pm$ 67,2	189; 128,4 $\pm$ 18,0	126; 127,2 $\pm$ 19,6
SSRI Gruppe	67; 123,9 $\pm$ 15,3	73; 123,0 $\pm$ 15,1	73; 120,8 $\pm$ 14,9	73; 123,6 $\pm$ 17,6	62; 121,7 $\pm$ 14,8	44; 116,1 $\pm$ 16,9
SSRI Mono	47; 123,5 $\pm$ 15,2	50; 123,5 $\pm$ 13,1	49; 122,3 $\pm$ 13,8	49; 126,4 $\pm$ 17,7	40; 125,0 $\pm$ 15,6	29; 118,0 $\pm$ 18,6
SSRI + AP	20; 124,8 $\pm$ 16,0	23; 122,0 $\pm$ 19,1	24; 117,6 $\pm$ 16,7	24; 117,8 $\pm$ 16,2	22; 115,9 $\pm$ 11,4	15; 112,5 $\pm$ 13,0
Trizyklika Gruppe	18; 139,6 $\pm$ 23,0	18; 133,2 $\pm$ 22,7	19; 128,7 $\pm$ 15,8	18; 131,9 $\pm$ 20,7	14; 133,2 $\pm$ 24,5	8; 134,9 $\pm$ 19,7
Trizyklikum Mono	8; 135,1 $\pm$ 28,2	8; 128,5 $\pm$ 28,2	9; 127,0 $\pm$ 19,4	8; 128,9 $\pm$ 22,5	6; 141,3 $\pm$ 25,6	3; 136,3 $\pm$ 12,1
Trizyklikum + AP	10; 143,1 $\pm$ 18,8	10; 137,0 $\pm$ 17,9	10; 130,2 $\pm$ 12,6	10; 134,3 $\pm$ 20,0	8; 127,1 $\pm$ 23,5	5; 134,0 $\pm$ 24,5
Reboxetin Mono	31; 131,6 $\pm$ 21,8	33; 127,0 $\pm$ 17,6	33; 128,7 $\pm$ 19,2	33; 132,7 $\pm$ 14,9	22; 138,1 $\pm$ 14,7	18; 133,7 $\pm$ 17,0
SNRI Gruppe	31; 127,9 $\pm$ 16,0	33; 124,5 $\pm$ 17,8	33; 126,5 $\pm$ 16,3	33; 124,0 $\pm$ 17,1	24; 126,6 $\pm$ 18,5	14; 120,6 $\pm$ 18,5
SNRI Mono	14; 128,6 $\pm$ 18,5	15; 129,5 $\pm$ 19,3	15; 130,4 $\pm$ 14,6	15; 126,3 $\pm$ 15,6	11; 133,8 $\pm$ 21,1	5; 116,8 $\pm$ 22,8
SNRI + AP	10; 125,9 $\pm$ 11,2	11; 119,8 $\pm$ 17,0	11; 118,4 $\pm$ 13,3	11; 119,2 $\pm$ 17,9	9; 121,7 $\pm$ 15,0	6; 118,2 $\pm$ 15,2
SNRI + Li	7; 129,4 $\pm$ 18,5	7; 121,0 $\pm$ 15,1	7; 131,0 $\pm$ 21,0	7; 126,4 $\pm$ 20,1	4; 117,8 $\pm$ 13,2	3; 131,7 $\pm$ 18,9
Mirtazapin Gruppe	99; 133,4 $\pm$ 19,5	107; 135,5 $\pm$ 19,2	107; 132,3 $\pm$ 17,9	105; 135,6 $\pm$ 21,0	67; 131,1 $\pm$ 18,2	42; 136,9 $\pm$ 17,4
Mirtazapin Mono	46; 134,8 $\pm$ 20,9	51; 137,8 $\pm$ 19,8	50; 131,5 $\pm$ 18,2	50; 134,9 $\pm$ 20,7	34; 131,5 $\pm$ 18,1	23; 132,6 $\pm$ 15,9
Mirtazapin + AP	29; 128,9 $\pm$ 21,3	33; 132,6 $\pm$ 19,2	33; 132,1 $\pm$ 19,4	32; 136,1 $\pm$ 23,7	23; 130,2 $\pm$ 20,1	14; 138,9 $\pm$ 14,7
Mirtazapin + Li	14; 140,7 $\pm$ 9,6	14; 135,0 $\pm$ 16,3	14; 136,3 $\pm$ 9,3	14; 135,5 $\pm$ 18,5	4; 135,2 $\pm$ 10,9	2; 142,5 $\pm$ 9,2
Mirtazapin + AK	10; 130,3 $\pm$ 15,4	9; 134,2 $\pm$ 21,0	10; 131,3 $\pm$ 21,9	9; 137,3 $\pm$ 19,6	6; 129,5 $\pm$ 17,7	3; 157,0 $\pm$ 33,6

Tabelle 6: Rohdaten diastolischer Blutdruck

Medikamenten- gruppe	Woche 0 n; MW $\pm$ SD	Woche 1 n; MW $\pm$ SD	Woche 2 n; MW $\pm$ SD	Woche 3 n; MW $\pm$ SD	Woche 4 n; MW $\pm$ SD	Woche 5 n; MW $\pm$ SD
Alle Gruppen	246; 80,7 $\pm$ 11,0	264; 80,5 $\pm$ 9,8	265; 78,8 $\pm$ 10,7	262; 79,8 $\pm$ 10,4	188; 79,5 $\pm$ 10,6	126; 78,9 $\pm$ 10,9
SSRI Gruppe	67; 78,8 $\pm$ 10,0	73; 76,9 $\pm$ 8,8	73; 73,8 $\pm$ 9,2	73; 74,8 $\pm$ 10,4	62; 75,5 $\pm$ 9,6	44; 73,1 $\pm$ 9,3
SSRI Mono	47; 78,2 $\pm$ 7,6	50; 77,5 $\pm$ 8,8	49; 74,7 $\pm$ 9,4	49; 76,6 $\pm$ 10,8	40; 77,3 $\pm$ 9,2	29; 73,6 $\pm$ 9,7
SSRI + AP	20; 79,9 $\pm$ 14,4	23; 75,6 $\pm$ 8,9	24; 72,2 $\pm$ 8,9	24; 71,1 $\pm$ 8,8	22; 72,2 $\pm$ 9,7	15; 72,3 $\pm$ 8,6
Trizyklika Gruppe	18; 81,8 $\pm$ 10,3	18; 84,3 $\pm$ 10,6	19; 78,6 $\pm$ 15,6	18; 81,6 $\pm$ 9,6	14; 81,0 $\pm$ 11,1	8; 82,4 $\pm$ 13,5
Trizyklikum Mono	8; 79,5 $\pm$ 10,8	8; 81,6 $\pm$ 11,0	9; 76,2 $\pm$ 17,4	8; 82,0 $\pm$ 11,0	6; 85,3 $\pm$ 10,2	3; 85,0 $\pm$ 8,7
Trizyklikum + AP	10; 83,6 $\pm$ 10,1	10; 86,5 $\pm$ 10,3	10; 80,7 $\pm$ 14,5	10; 81,3 $\pm$ 8,9	8; 77,8 $\pm$ 11,2	5; 80,8 $\pm$ 16,5
Reboxetin Mono	31; 81,0 $\pm$ 13,1	33; 80,2 $\pm$ 9,5	33; 79,9 $\pm$ 9,8	33; 82,7 $\pm$ 9,1	22; 86,1 $\pm$ 8,5	18; 83,8 $\pm$ 10,7
SNRI Gruppe	31; 78,7 $\pm$ 8,4	33; 79,4 $\pm$ 10,1	33; 78,4 $\pm$ 9,3	33; 78,1 $\pm$ 9,1	23; 78,6 $\pm$ 10,4	14; 76,6 $\pm$ 9,6
SNRI Mono	14; 79,5 $\pm$ 9,2	15; 81,9 $\pm$ 8,7	15; 80,5 $\pm$ 8,3	15; 79,5 $\pm$ 7,2	11; 79,7 $\pm$ 10,4	5; 75,4 $\pm$ 8,9
SNRI + AP	10; 77,6 $\pm$ 7,7	11; 77,3 $\pm$ 11,4	11; 73,4 $\pm$ 10,2	11; 74,9 $\pm$ 10,8	9; 77,2 $\pm$ 11,9	6; 75,0 $\pm$ 12,3
SNRI + Li	7; 78,6 $\pm$ 8,5	7; 77,3 $\pm$ 11,0	7; 81,7 $\pm$ 7,6	7; 80,1 $\pm$ 9,8	3; 78,3 $\pm$ 7,6	3; 82,0 $\pm$ 2,6
Mirtazapin Gruppe	99; 82,3 $\pm$ 11,6	107; 82,8 $\pm$ 9,7	107; 81,9 $\pm$ 10,0	105; 82,6 $\pm$ 10,0	67; 81,0 $\pm$ 10,7	42; 83,1 $\pm$ 9,7
Mirtazapin Mono	46; 82,8 $\pm$ 12,6	51; 83,7 $\pm$ 10,3	50; 82,9 $\pm$ 9,8	50; 82,0 $\pm$ 10,2	34; 81,5 $\pm$ 9,9	23; 82,1 $\pm$ 9,2
Mirtazapin + AP	29; 80,6 $\pm$ 12,2	33; 82,6 $\pm$ 9,9	33; 81,7 $\pm$ 10,4	32; 83,3 $\pm$ 11,9	23; 81,3 $\pm$ 12,7	14; 84,1 $\pm$ 9,8
Mirtazapin + Li	14; 85,8 $\pm$ 9,2	14; 80,7 $\pm$ 7,9	14; 80,8 $\pm$ 10,1	14; 82,5 $\pm$ 6,4	4; 82,8 $\pm$ 5,9	2; 81,5 $\pm$ 14,8
Mirtazapin + AK	10; 80,0 $\pm$ 7,7	9; 81,1 $\pm$ 8,6	10; 79,4 $\pm$ 10,9	9; 84,0 $\pm$ 7,2	6; 76,0 $\pm$ 10,3	3; 86,7 $\pm$ 15,3

Tabelle 7: Rohdaten Herzfrequenz

Medikamenten- gruppe	Woche 0 n; MW ± SD	Woche 1 n; MW ± SD	Woche 2 n; MW ± SD	Woche 3 n; MW ± SD	Woche 4 n; MW ± SD	Woche 5 n; MW ± SD
Alle Gruppen	244; 84,8 ± 12,6	263; 86,0 ± 14,9	265; 85,3 ± 12,8	262; 83,8 ± 13,4	186; 83,5 ± 14,1	123; 82,7 ± 13,8
SSRI Gruppe	66; 84,3 ± 14,4	72; 79,9 ± 15,7	73; 77,1 ± 11,5	73; 77,4 ± 14,1	60; 77,1 ± 13,8	42; 75,6 ± 12,6
SSRI Mono	47; 85,2 ± 13,9	49; 77,3 ± 14,5	49; 75,5 ± 11,2	49; 76,3 ± 15,4	38; 75,3 ± 15,0	27; 74,8 ± 14,1
SSRI + AP	19; 82,3 ± 15,6	23; 85,5 ± 16,9	24; 80,4 ± 11,6	24; 79,5 ± 10,9	22; 80,2 ± 11,2	15; 77,0 ± 9,5
Trizyklika Gruppe	19; 82,3 ± 15,6	23; 85,5 ± 16,9	24; 80,4 ± 11,6	24; 79,5 ± 10,9	22; 80,2 ± 11,2	15; 77,0 ± 9,5
Trizyklikum Mono	8; 87,3 ± 12,3	8; 86,1 ± 13,7	9; 89,3 ± 11,5	8; 89,1 ± 10,9	6; 87,2 ± 10,6	3; 94,3 ± 7,6
Trizyklikum + AP	10; 90,9 ± 10,5	10; 97,3 ± 13,4	10; 93,9 ± 13,0	10; 88,8 ± 13,2	8; 90,3 ± 18,5	5; 85,4 ± 16,8
Reboxetin Mono	31; 82,3 ± 10,9	33; 93,6 ± 15,6	33; 94,5 ± 13,4	33; 92,4 ± 13,4	22; 95,8 ± 14,6	18; 94,6 ± 15,1
SNRI Gruppe	31; 82,9 ± 11,7	33; 84,1 ± 11,6	33; 85,9 ± 9,7	33; 83,9 ± 11,6	23; 88,1 ± 11,3	14; 83,8 ± 11,7
SNRI Mono	14; 86,0 ± 10,3	15; 83,3 ± 8,9	15; 85,9 ± 11,9	15; 87,7 ± 12,3	11; 84,1 ± 9,5	5; 78,4 ± 7,9
SNRI + AP	10; 83,7 ± 13,1	11; 85,6 ± 13,1	11; 85,9 ± 8,4	11; 78,6 ± 9,2	9; 95,3 ± 11,4	6; 91,0 ± 9,8
SNRI + Li	7; 75,4 ± 10,6	7; 83,3 ± 15,3	7; 85,6 ± 6,4	7; 84,4 ± 11,8	3; 81,3 ± 6,1	3; 78,3 ± 15,6
Mirtazapin Gruppe	98; 85,6 ± 12,2	107; 87,3 ± 13,6	107; 86,7 ± 11,5	105; 84,7 ± 11,5	67; 82,5 ± 11,5	41; 83,3 ± 10,9
Mirtazapin Mono	46; 83,9 ± 12,4	51; 85,2 ± 13,2	50; 84,4 ± 11,4	50; 82,0 ± 11,5	34; 79,4 ± 9,1	23; 80,2 ± 9,8
Mirtazapin + AP	29; 86,7 ± 13,5	33; 92,9 ± 15,8	33; 91,1 ± 12,0	32; 88,9 ± 11,8	23; 88,1 ± 13,5	13; 90,8 ± 10,9
Mirtazapin + Li	13; 90,4 ± 11,1	14; 84,2 ± 9,5	14; 84,2 ± 9,6	14; 85,4 ± 10,8	4; 79,5 ± 9,8	2; 75,0 ± 4,2
Mirtazapin + AK	10; 84,7 ± 7,0	9; 82,9 ± 6,7	10; 87,5 ± 9,1	9; 84,0 ± 8,5	6; 81,3 ± 10,2	3; 80,0 ± 5,0

## 7 Literaturverzeichnis

- Agelink, M. W., Ullrich, H., Baumann, B., Strum, S., & Majewski, T. (2002). Effects of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, on sympathetic and parasympathetic outflow to the heart: preliminary data. *Psychopharmacology (Berl)*, *163*(2), 151-156. doi:10.1007/s00213-002-1146-7
- Albert, U., De Cori, D., Blengino, G., Bogetto, F., & Maina, G. (2014). [Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature]. *Riv Psichiatr*, *49*(1), 12-21. doi:10.1708/1407.15620
- Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., & Weiden, P. J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, *156*(11), 1686-1696. doi:10.1176/ajp.156.11.1686
- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., & Ustundag, B. (2002). Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology*, *46*(2), 67-69. doi:10.1159/000065414
- Baker, J. L., Olsen, L. W., & Sorensen, T. I. (2008). [Childhood body mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood]. *Ugeskr Laeger*, *170*(33), 2434-2437.
- Bandelow, B., Falkai, P., & Gruber, O. (2013). *Kurzlehrbuch Psychiatrie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Bauer, M. (2011). *Neurobiologie und Therapie depressiver Erkrankungen*: UNI-MED Verlag AG Bremen-London-Boston.
- Benkert, O. H., & Hippus, H. H. (2017). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Beyazyuz, M., Albayrak, Y., Egilmez, O. B., Albayrak, N., & Beyazyuz, E. (2013). Relationship between SSRIs and Metabolic Syndrome Abnormalities in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Prospective Study. *Psychiatry Investig*, *10*(2), 148-154. doi:10.4306/pi.2013.10.2.148
- BK, D., KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, . . . Depression., H. f. d. L. U. (2015). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung. 2. Auflage, Version 5.
- Bschor, T., & Bauer, M. (2013). [Side effects and risk profile of lithium: critical assessment of a systematic review and meta-analysis]. *Nervenarzt*, *84*(7), 860-863. doi:10.1007/s00115-013-3766-z
- Bschor, T., & Gehrlich, J. (2018). Lithium zu Behandlung affektiver Erkrankungen. *InfO Neurologie & Psychiatrie*.
- Carr, C. N., Lopchuk, S., Beckman, M. E., & Baugh, T. B. (2016). Evaluation of the use of low-dose quetiapine and the risk of metabolic consequences: A retrospective review. *Ment Health Clin*, *6*(6), 308-313. doi:10.9740/mhc.2016.11.308
- Fava, M. (2000). Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*, *61 Suppl 11*, 37-41.
- Goodwin, F. K., Fireman, B., Simon, G. E., Hunkeler, E. M., Lee, J., & Revicki, D. (2003). Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *Jama*, *290*(11), 1467-1473. doi:10.1001/jama.290.11.1467
- Heiskanen, T. H., Koivumaa-Honkanen, H. T., Niskanen, L. K., Lehto, S. M., Honkalampi, K. M., Hintikka, J., & Viinamaki, H. T. (2013). Depression and major weight gain: a 6-year prospective follow-up of outpatients. *Compr Psychiatry*, *54*(6), 599-604. doi:10.1016/j.comppsy.2013.02.001
- Jiang, W., & Davidson, J. R. (2005). Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J*, *150*(5), 871-881. doi:10.1016/j.ahj.2005.01.041
- Karow, T., & Lang-Roth, R. (2014). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (23. Auflage ed.): Thomas Karow (Verlag).
- Kessler, D., Burns, A., Tallon, D., Lewis, G., MacNeill, S., Round, J., . . . Wiles, N. (2018). Combining mirtazapine with SSRIs or SNRIs for treatment-resistant depression: the MIR RCT. *Health Technol Assess*, *22*(63), 1-136. doi:10.3310/hta22630

- Kleeblatt, J., Betzler, F., Kilarski, L. L., Bschor, T., & Kohler, S. (2017). Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: A systematic review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 27(5), 423-441. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.03.003
- Lee, S. H., Paz-Filho, G., Mastronardi, C., Licinio, J., & Wong, M. L. (2016). Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl Psychiatry*, 6, e759. doi:10.1038/tp.2016.25
- Lieb, K., Frauenknecht, S., & Brunnhuber, S. (2016). *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie: Urban und Fischer; Elsevier GmbH, München.*
- Liebowitz, M., Lam, R. W., Lepola, U., Datto, C., Sweitzer, D., & Eriksson, H. (2010). Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*, 27(10), 964-976. doi:10.1002/da.20740
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., & et al. (2010). Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 220-229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
- Mago, R., Tripathi, N., & Andrade, C. (2014). Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. *Expert Rev Neurother*, 14(5), 539-551. doi:10.1586/14737175.2014.908709
- McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379(9817), 721-728. doi:10.1016/s0140-6736(11)61516-x
- Mehta, N., & Vannozzi, R. (2017). Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. *Clin Cardiol*, 40(12), 1363-1367. doi:10.1002/clc.22822
- Möller, H.-J., Ahrens, B., Bandelow, B., Bassler, M., & al., e. (2000). *Therapie psychiatrischer Erkrankungen* (2. Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Musil, R., Obermeier, M., Russ, P., & Hamerle, M. (2015). Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf*, 14(1), 73-96. doi:10.1517/14740338.2015.974549
- Nielsen, J., Matz, J., Mittoux, A., Polcwiartek, C., Struijk, J. J., Toft, E., . . . Graff, C. (2015). Cardiac effects of sertindole and quetiapine: analysis of ECGs from a randomized double-blind study in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25(3), 303-311. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.12.005
- Nothdurfter, C., Schmotz, C., Sarubin, N., Baghai, T. C., Laenger, A., Lieb, M., . . . Schule, C. (2014). Effects of escitalopram/quetiapine combination therapy versus escitalopram monotherapy on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity in relation to antidepressant effectiveness. *J Psychiatr Res*, 52, 15-20. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.01.013
- Osborn, D. P., Petersen, I., Beckley, N., Walters, K., Nazareth, I., & Hayes, J. (2018). Weight change over two years in people prescribed olanzapine, quetiapine and risperidone in UK primary care: Cohort study in THIN, a UK primary care database. *J Psychopharmacol*, 32(10), 1098-1103. doi:10.1177/0269881118780011
- Otte, C. (2017). Einfluss von Depression und Antidepressiva auf Adipositas, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2. *Psychopharmakotherapie*, 24(5), 204-210.
- Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R. R., & Hu, F. B. (2012). Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*, 35(5), 1171-1180. doi:10.2337/dc11-2055
- Paslakis, G., Gilles, M., Lederbogen, F., Schilling, C., Scharnholtz, B., & Deuschle, M. (2011). The effect of a 4-week treatment with reboxetine on metabolic parameters of depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261(3), 173-177. doi:10.1007/s00406-010-0164-4

- Peixoto, M. F., Cesaretti, M., Hood, S. D., & Tavares, A. (2018). Effects of SSRI medication on heart rate and blood pressure in individuals with hypertension and depression. *Clin Exp Hypertens*, 1-6. doi:10.1080/10641963.2018.1501058
- Rakitin, A., Koks, S., & Haldre, S. (2016). Metabolic syndrome and anticonvulsants: A comparative study of valproic acid and carbamazepine. *Seizure*, 38, 11-16. doi:10.1016/j.seizure.2016.03.008
- Richard, A., Rohrmann, S., Lohse, T., & Eichholzer, M. (2016). Is body weight dissatisfaction a predictor of depression independent of body mass index, sex and age? Results of a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 16(1), 863. doi:10.1186/s12889-016-3497-8
- Ricken, R., Bopp, S., Schlattmann, P., Himmerich, H., Bschor, T., Richter, C., . . . Adli, M. (2016). Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 31-35. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.04.013
- Robert, P., & Montgomery, S. A. (1995). Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. *Int Clin Psychopharmacol*, 10 Suppl 1, 29-35.
- Sarubin, N., Nothdurfter, C., Schmotz, C., Wimmer, A. M., Trummer, J., Lieb, M., . . . Schule, C. (2014). Impact on cortisol and antidepressant efficacy of quetiapine and escitalopram in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 39, 141-151. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.10.008
- Schule, C., Baghai, T. C., di Michele, F., Eser, D., Pasini, A., Schwarz, M., . . . Romeo, E. (2007). Effects of combination treatment with mood stabilizers and mirtazapine on plasma concentrations of neuroactive steroids in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 32(6), 669-680. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.04.004
- Schule, C., Baghai, T. C., Eser, D., Hecht, S., Hermisson, I., Born, C., . . . Rupprecht, R. (2007). Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4-week open-label parallel-group study. *World J Biol Psychiatry*, 8(2), 112-122. doi:10.1080/15622970601136203
- Schule, C., Baghai, T. C., Eser, D., Nothdurfter, C., & Rupprecht, R. (2009). Lithium but not carbamazepine augments antidepressant efficacy of mirtazapine in unipolar depression: an open-label study. *World J Biol Psychiatry*, 10(4 Pt 2), 390-399. doi:10.1080/15622970701849978
- Serretti, A., & Mandelli, L. (2010). Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 71(10), 1259-1272. doi:10.4088/JCP.09r05346blu
- Silverstone, P. H., & Ravindran, A. (1999). Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 60(1), 22-28.
- Stanniland, C., & Taylor, D. (2000). Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf*, 22(3), 195-214. doi:10.2165/00002018-200022030-00004
- Strine, T. W., Mokdad, A. H., Dube, S. R., Balluz, L. S., Gonzalez, O., Berry, J. T., . . . Kroenke, K. (2008). The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry*, 30(2), 127-137. doi:10.1016/j.genhosppsych.2007.12.008
- Tajiri, M., Suzuki, Y., Sugai, T., Tsuneyama, N., & Someya, T. (2018). Effects of olanzapine on resting heart rate in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One*, 13(7), e0199922. doi:10.1371/journal.pone.0199922
- Taylor, J. H., Jakubovski, E., Gabriel, D., & Bloch, M. H. (2018). Predictors and Moderators of Antipsychotic-Related Weight Gain in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 28(7), 474-484. doi:10.1089/cap.2017.0147
- Tek, C., Kucukgoncu, S., Guloksuz, S., Woods, S. W., Srihari, V. H., & Annamalai, A. (2016). Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv Psychiatry*, 10(3), 193-202. doi:10.1111/eip.12251

- Terhardt, J., Lederbogen, F., Feuerhack, A., Hamann-Weber, B., Gilles, M., Schilling, C., . . . Deuschle, M. (2013). Heart rate variability during antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine. *Clin Neuropharmacol*, *36*(6), 198-202. doi:10.1097/WNF.0b013e3182a76fbb
- Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Antisocial Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium? *Pharmacopsychiatry*. doi:10.1055/a-0596-7853
- Vasey, M. W., & Thayer, J. F. (1987). The continuing problem of false positives in repeated measures ANOVA in psychophysiology: a multivariate solution. *Psychophysiology*, *24*(4), 479-486.
- Wabitsch, M., Berg, A., Bischoff, S. C., Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Hauner, H., . . . Wirth, A. (April 2014). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas".
- Wang, G., Gislum, M., Filippov, G., & Montgomery, S. (2015). Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*, *31*(4), 785-794. doi:10.1185/03007995.2015.1014028
- Wetterling, T. (2001). Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf*, *24*(1), 59-73. doi:10.2165/00002018-200124010-00005
- WHO. (2015). *ICD-10 Internationale Klassifikation psychischer Störungen* (H. Dilling, W. Mombour, & M. H. Schmidt Eds. 10. überarbeitete Auflage ed.): Hogrefe Verlag.
- Zhong, Z., Wang, L., Wen, X., Liu, Y., Fan, Y., & Liu, Z. (2017). A meta-analysis of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on blood pressure in depression treatment: outcomes from placebo and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *13*, 2781-2796. doi:10.2147/ndt.s141832

## **8 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Peter Falkai, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, möchte ich für die Arbeitsmöglichkeit innerhalb seines Hauses danken.

Für die freundliche Unterstützung und fachliche Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit danke ich Herrn PD Dr. Cornelius Schüle, dessen Anregungen bei der Fertigstellung dieser Arbeit unerlässlich waren.

Meiner Familie und Stephan danke ich für die stetige Unterstützung und Interessensbekundung, welche für mich sehr wichtig und hilfreich waren.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Eidesstattliche Versicherung

Hisarli, Cora

Name, Vorname

**Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema**

„Einfluss von Monotherapien und Augmentationsstrategien in der antidepressiven Pharmakotherapie auf Körpergewicht und Vitalparameter bei der Akutbehandlung von stationären depressiven Patienten“

**selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.**

**Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.**

Bobingen, 23.01.2020

Ort, Datum

Cora Hisarli

Unterschrift Doktorandin/Doktorand