

**Diplomarbeit**

**Zugrundeliegende Mechanismen der  
metabolischen Nebenwirkungen gängiger  
Antipsychotika**

eingereicht von

**Bettina Mitterhammer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr<sup>in.</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Aitak Farzi, PhD**

Gratwein, am 9.5.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Gratwein, am 9.5.2025

Bettina Mitterhammer eh

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuallererst möchte ich mich bei meiner verständnisvollen Betreuerin Frau Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Aitak Farzi, PhD für die Bereitstellung des spannenden Themas bedanken und vor allem für Ihre Geduld und Ihren Beistand während des Verfassens dieser Arbeit. Außerdem möchte ich mich für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik herzlich bedanken.

Auf das Herzlichste möchte ich mich bei all meinen Freundinnen und Freunden bedanken, die mich im Laufe der Studienzeit immer motiviert und unterstützt haben.

Ein großes Dankeschön gebührt meiner großartigen Tochter, die mir mit ihren Computerkenntnissen jederzeit zur Seite gestanden ist.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Vater von ganzem Herzen bedanken, der mir mein Studium durch seine Unterstützung ermöglicht hat und stets ein offenes Ohr für mich hatte.

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Antipsychotika stellen eine Substanzklasse dar, die vor allem für die Behandlung der Schizophrenie zum Einsatz kommt. Obgleich ihre Wirksamkeit gut belegt ist, zeigen sich eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen, welche die Compliance der Patientinnen und Patienten mitunter erheblich beeinträchtigen. Die vorliegende Arbeit befasst sich im Speziellen mit den metabolischen Nebenwirkungen. Im Rahmen dessen wird die Rolle des Leptins einer näheren Betrachtung unterzogen. Leptin ist ein Hormon, das primär im Fettgewebe gebildet wird und eine Schlüsselrolle bei der Regulation des Energiehaushaltes sowie des Sättigungsgefühls einnimmt.

## **Material und Methoden**

Die vorliegende Diplomarbeit basiert auf einer umfassenden Literaturrecherche. Für die Bearbeitung wurden Inhalte aus medizinischen Fachbüchern sowie aus medizinischen Datenbanken wie Pubmed und Google Scholar herangezogen. Im Rahmen der Recherche wurden in den wissenschaftlichen Datenbanken folgende Schlagwörter verwendet: „Antipsychotika“, „metabolische Nebenwirkungen“, „molekulare Mechanismen“, „Adipokine“ und „Leptin“.

## **Ergebnisse**

Vor allem atypische Antipsychotika können zu einer signifikanten Zunahme des Körpergewichts führen. Das Ausmaß einer Gewichtszunahme ist bei Patientinnen und Patienten, die mit Olanzapin, Clozapin und Quetiapin behandelt werden, signifikant erhöht. Die relativen Rezeptoraffinitäten der atypischen Antipsychotika für Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoren sowie das Verhältnis ihrer Affinität zu Serotonin-5-HT<sub>2</sub>- und Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren scheinen ein robustes Kriterium für die Induktion einer Körpergewichtszunahme zu sein. Es wurden jedoch auch direkte Effekte atypischer Antipsychotika auf Adipozyten festgesellt. So fördern atypische Antipsychotika wie Olanzapin und Clozapin die Adipogenese. Mechanistisch spielen eine Erhöhung der Expression von Transkriptionsfaktoren, die für die Adipozytendifferenzierung wesentlich sind und eine Hemmung der Lipolyse eine Rolle. Die Fetteinlagerung führt

in weiterer Folge zu einer erhöhten Sekretion von Leptin durch Adipozyten. Interessanterweise sind Antipsychotika-induzierte erhöhte Leptin Spiegel bereits vor der Gewichtszunahme zu beobachten. Durch diese Hyperleptinämie kommt es in weiterer Folge zu einer Leptin Resistenz und einer Reduktion des Sättigungssignals im Hypothalamus, welches die Nahrungsaufnahme erhöht. Wirkstoffe wie Metformin oder Topiramate, die eine durch Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme verringern, können auch die Leptin Resistenz verbessern. Eine rezente präklinische Studie konnte schließlich zeigen, dass eine Hemmung von Leptin durch Leptin-Antikörper in der Lage ist, die metabolischen Effekte atypischer Antipsychotika abzuschwächen.

## **Diskussion**

Eine der häufigsten und hinsichtlich der Therapietreue kritisch zu betrachtenden metabolischen Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Antipsychotika ist die Gewichtszunahme. So zeigen Studien, dass eine Behandlung mit Antipsychotika oftmals aufgrund einer Gewichtszunahme abgebrochen wird. Dies fördert Rezidive und trägt zur Verschlechterung der psychiatrischen Symptomatik bei. Diese Erkenntnisse sind auch im Hinblick auf die potenziellen Langzeitfolgen von Adipositas auf Mortalität und Morbidität von besonderer Relevanz. Um eine effiziente Langzeitbehandlung mit Antipsychotika zu gewährleisten, ist es somit unabdinglich, geeignete Maßnahmen zur Gewichtskontrolle in die Therapieplanung zu integrieren.

Da Leptin eine Schlüsselrolle in der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme einnimmt, könnte ein noch besseres Verständnis der Pathophysiologie, die zu einer abnormen Leptin Funktion führt, dazu beitragen neue pharmakologische Ansätze bei der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme zu entwickeln. So könnten präventive und therapeutische Strategien entwickelt werden, die darauf abzielen, Leptin Spiegel gezielt zu modifizieren und die Leptin Sensitivität zu verbessern.

## **Abstract**

### **Introduction**

Antipsychotics are primarily used for the treatment of schizophrenia. Although their efficacy is well established, there are several undesirable side effects that can significantly impair patient compliance. This work specifically focuses on the metabolic side effects of antipsychotics, with particular attention given to the role of leptin. Leptin is a hormone primarily produced in adipose tissue and plays a key role in regulating energy balance and the feeling of satiety.

### **Material and methods**

This diploma thesis is based on a comprehensive literature search. Content from medical textbooks and medical databases such as Pubmed and Google Scholar were used. The following keywords were used in the scientific databases as part of the research: “Antipsychotics”, “metabolic side effects”, “molecular mechanisms”, “adipokines” and “leptin”.

### **Results**

Atypical antipsychotics can lead to a significant increase in body weight. The extent of weight gain is significantly pronounced in patients treated with olanzapine, clozapine and quetiapine. The relative receptor affinities of the atypical antipsychotics for histamine H<sub>1</sub> receptors and the ratio of their affinities for serotonin-5-HT<sub>2</sub>- and dopamine-D<sub>2</sub>-receptors, appear to be strong indicators of their potential to induce weight gain. However, direct effects of atypical antipsychotics on adipocytes have also been observed. For example, atypical antipsychotics such as olanzapine and clozapine promote adipogenesis. Mechanistically, this involves increased expression of transcription factors essential for adipocyte differentiation and the inhibition of lipolysis. The resulting fat accumulation leads to increased secretion of leptin by adipocytes. Interestingly, antipsychotic-induced increased leptin levels can be observed even before weight gain occurs. This hyperleptinemia subsequently leads to leptin resistance and a reduction in the satiety signal in the hypothalamus, which increases food intake. Agents such as metformin or topiramate, which reduce antipsychotic-induced weight gain, can also improve leptin resistance. Finally, a recent

preclinical study demonstrated that blocking leptin with leptin antibodies can mitigate the metabolic effects of atypical antipsychotics.

## **Discussion**

One of the most common and clinically significant metabolic side effects affecting treatment adherence during antipsychotic therapy is weight gain. Studies show that antipsychotic treatment is frequently discontinued due to weight gain, which promotes relapses and worsens psychiatric symptoms. These findings are particularly relevant in light of the potential long-term consequences of obesity on mortality and morbidity. To ensure effective long-term treatment with antipsychotics, it is therefore essential to integrate appropriate weight management strategies into the treatment plan.

Since leptin plays a key role in antipsychotic-induced weight gain, a better understanding of the pathophysiology underlying abnormal leptin function could help develop new pharmacological strategies to address this issue. Preventive and therapeutic approaches could aim to specifically modulate leptin levels and improve leptin sensitivity.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärungen.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>4</b>
1.1 Psychopharmaka.....	4
1.2 Allgemeiner Überblick der Antipsychotika .....	4
1.3 Das dopaminerge System .....	5
1.3.1 Wirkmechanismen .....	6
1.3.1.1 Wirkungen an D <sub>2/3</sub> -Rezeptoren.....	7
1.3.1.2 Wirkungen an D <sub>1</sub> - und D <sub>4</sub> - Rezeptoren.....	8
1.4 Einteilung der Antipsychotika.....	9
1.4.1 Konventionelle Antipsychotika .....	12
1.4.1.1 Konventionelle Antipsychotika und Schizophrenie.....	12
1.4.1.2 Nebenwirkungen der konventionellen Antipsychotika.....	13
1.4.2 Atypische Antipsychotika .....	14
1.4.2.1 Wirkmechanismen der atypischen Antipsychotika .....	14
1.4.2.1.1 Das serotonerge System .....	14
1.4.2.1.2 Das histaminerge System.....	15
1.4.2.1.3 Das adrenerge System.....	16
1.4.2.1.4 Das cholinerge System.....	16
1.4.2.2 Wirkstoffe der atypischen Antipsychotika .....	20
1.4.2.2.1 Clozapin .....	20
1.4.2.2.2 Olanzapin .....	22
1.4.2.2.3 Quetiapin .....	22
1.4.2.2.4 Risperidon .....	23
1.4.2.2.5 Sertindol .....	24
1.4.2.2.6 Aripiprazol .....	24
1.4.2.2.7 Amisulprid.....	25
1.4.2.2.8 Ziprasidon.....	25

1.5	Fettgewebe.....	26
1.5.1	Leptin .....	26
1.5.1.1	Allgemeines zu Leptin.....	26
1.5.1.2	Molekulare Grundlagen zu Leptin .....	27
1.5.1.3	Einfluss von Leptin auf das Gehirn .....	28
1.5.1.4	Leptin und Insulin.....	29
1.5.1.5	Leptin als potenzieller Angriffspunkt in der Therapie der Adipositas. ....	30
<b>2</b>	<b>METHODEN .....</b>	<b>32</b>
<b>3</b>	<b>RESULTATE .....</b>	<b>33</b>
3.1	Gewichtszunahme und metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika.....	33
3.2	Mechanismen der Gewichtszunahme.....	36
3.2.1	Leptin und Studien zu Schizophrenie und Psychosen .....	38
3.2.2	Leptin und Interleukin-6 .....	40
3.2.3	Antipsychotika und Leptin .....	41
3.2.3.1	Clozapin.....	41
3.2.3.2	Olanzapin .....	43
3.3	Strategien zur Verminderung der Antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme.....	45
3.3.1	Wirksamkeit von Metformin bei Antipsychotika-assoziiierter Gewichtszunahme.....	45
3.3.2	Weitere Wirkstoffe bei einer Antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme.....	46
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>50</b>

## Abkürzungen und deren Erklärungen

5-HT	5-Hydroxytryptamin=Serotonin
AAP	atypische Antipsychotika
AgRP	Agouti-verwandtes Peptid
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ARC	Nucleus arcuatus
BMI	Body-Mass-Index
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
cAMP	cyclisches Adenosin-3`5`-Monophosphat
CART	Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript
CYP	Cytochrom P
D	Dopamin
DM TYP2	Diabetes mellitus Typ2
EPS	extrapyramidalmotorische Störung
GLP-1	Glucagon-like-Peptide-1
GLUT4	Glukosetransporter Typ 4
GZ	Gewichtszunahme
H	Histamin
HDL	High-Density-Lipoprotein
HP	hochpotent
IL-6	Interleukin-6
i.m.	intramuskulär
KAP	konventionelle Antipsychotika
kg	Kilogramm

LDL	Low-Density-Lipoprotein
M	Muscarin
MC4R	Melanocortin-4-Rezeptor
mg	Milligramm
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
MP	mittelpotent
mRNA	Messenger-RNA
NP	niederpotent
NPY	Neuropeptid Y
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
POMC	Proopiomelanocortin
VTA	ventro tegmentales Areal
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Chemische Struktur, neuroleptische Potenz und Ausmaß der D-, 5-HT <sub>2</sub> und H <sub>1</sub> -Rezeptor Blockade von Antipsychotika .....	11
Tabelle 2: Typische Rezeptorprofile und Risiko einer Gewichtszunahme von AAP .....	19
Tabelle 3: Gewichtszunahme, DM Typ2 und Lipidprofil bei AAP.....	36

# 1 Einleitung

## 1.1 Psychopharmaka

„Da ersann die zeusentsprossene Helena andres.

Und sie warf in den Wein, von welchem sie tranken, ein Mittel  
gegen Kummer und Groll und aller Übel Gedächtnis.

Homer: Odyssee.“(1)

Psychopharmaka sind keine Erfindung der Moderne, wie das zu dieser Arbeit einleitende Zitat aus Homers „Odyssee“ belegt. Bereits in der Antike setzten Menschen natürliche Substanzen ein, um psychische Leiden zu lindern. Mit dem Fortschreiten der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung im Laufe der Jahrhunderte wurden neuzeitliche Psychopharmaka entwickelt, die auf evidenzbasierten Erkenntnissen beruhen. Diese Substanzen, wie etwa atypische Antipsychotika (AAP), zielen auf spezifische neurochemische Prozesse ab und haben eine gezieltere Wirkung. Darüber hinaus sind moderne Psychopharmaka besser reguliert und ermöglichen eine wirksamere Behandlung als zu früheren Zeiten. Ihre Verwendung wird von medizinischen Fachkräften überwacht und ihre Wirksamkeit und Sicherheit wird nach wie vor sorgfältig erforscht.

Antipsychotika stellen die primäre Behandlungsmethode bei Schizophrenie dar (2). Die weltweite Lebenszeitprävalenz von Schizophrenie beläuft sich auf ungefähr ein Prozent (3). Kardiovaskuläre Komorbiditäten sind ein wesentlicher Faktor für eine verkürzte Lebenserwartung bei einer Schizophrenie Erkrankung (4).

In diesem ersten Kapitel wird auf die große Gruppe der Antipsychotika eingegangen, die in ihrem chemischen Aufbau, ihrem Wirkmechanismus und ihren Nebenwirkungen nach dem derzeitigen Wissensstand beschrieben werden.

## 1.2 Allgemeiner Überblick der Antipsychotika

Antipsychotika werden verwendet, um psychotische Symptome wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, einschließlich Körperwahrnehmungsstörungen, Störungen des Denkens und des Ich-Erlebens zu reduzieren. Diese Symptome bezeichnet

man als „Positivsymptome“. Sie werden jedoch auch zur Behandlung von sogenannten „Negativsymptomen“ wie Affektverflachung, Antriebs- und Kommunikationsarmut, sozialem Rückzug und Teilnahmslosigkeit eingesetzt. Positiv- als auch Negativsymptomatik können bei unterschiedlichen Erkrankungen auftreten (1).

Antipsychotika haben auch die Fähigkeit, neben der bereits erwähnten Positivsymptomatik, andere produktive Symptome wie psychomotorische Erregung, affektive Erregbarkeit und Vigilanz zu reduzieren. Antrieb, Spontanbewegungen und Ausdrucksmotorik können auch verringert werden. Darüber hinaus werden Antipsychotika zur Behandlung von psychotischen Symptomen bei anderen Erkrankungen, die affektiv oder organisch bedingt sind, und insbesondere bei Manien eingesetzt. Sie dienen auch der Aufrechterhaltung einer Remission psychotischer Symptome (Erhaltungstherapie) und der Vorbeugung neuer psychotischer Krankheitsepisoden (Rezidivprophylaxe) (1).

Die Wirkung von Chlorpromazin bei Schizophrenie wurde erstmals 1952 in Frankreich beschrieben. Dies galt als Geburtsstunde der Antipsychotika. Innerhalb der Gruppe der Antipsychotika zählt Chlorpromazin zu den Phenothiazinen, die wiederum den konventionellen Antipsychotika (KAP) zugerechnet werden (1). Antipsychotika wurden früher wegen ihrer nervendämpfenden Wirkung auch als Neuroleptika bezeichnet (5), jedoch ist dieser Begriff heutzutage kaum mehr in Verwendung, da sich die klinisch relevante Wirkung von Antipsychotika auf psychotische Erkrankungen, insbesondere Schizophrenien, bezieht (6).

Antipsychotika werden basierend auf ihrem Wirkmechanismus in zwei große Gruppen eingeteilt: Es wird angenommen, dass die sogenannten KAP ihre Wirkung über die Hemmung von Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren ausüben, während die sogenannten AAP mit einem breiteren Spektrum von Rezeptoren interagieren (7), auf welche später noch näher eingegangen wird.

### 1.3 Das dopaminerge System

Die Zellkörper des mesolimbischen Dopaminsystems befinden sich im Mittelhirn in der Nähe der Substantia nigra und senden Projektionen zu verschiedenen Strukturen des limbischen Systems, wie zum Beispiel zum Nucleus accumbens. Eine erhöhte Aktivität zeigen diese Neurone bei Empfindungen von Lust oder Freude sowie

beim Essen oder Trinken. Deshalb nennt man diesen Bereich auch die mesolimbische dopaminerge Belohnungsbahn.

Neben dem mesolimbischen System ist das nigro-striatale Dopaminsystem von enormer Bedeutung. Dieses findet sich in der Pars compacta der Substantia nigra und zeichnet sich für die Hemmung der cholinergen Interneurone im Corpus striatum verantwortlich. Kommt es zu einer Degeneration des Systems, führt dies zum Parkinson-Syndrom.

Das dritte bedeutende Dopaminsystem ist das tubero-infundibuläre System, dessen Zellkörper im Nucleus infundibularis zu finden sind. Die Axone verlaufen in Richtung Eminentia mediana. Das Dopamin, das freigesetzt wird, gelangt über die Portalgefäße in die Adenohypophyse und bewirkt dort eine Hemmung der Prolaktinfreisetzung (1,6,8). Nach der „Dopaminhypothese der Schizophrenie von Carlsson“ (1988) ist die schizophrene Positivsymptomatik mit einer dopaminergen Hyperaktivität in der mesolimbischen Bahn assoziiert. Die schizophrene Negativsymptomatik geht mit einer dopaminergen Hypoaktivität im mesokortikalen System einher (5). Die Messung der Schwere der Symptome kann mit Hilfe der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) erfolgen, die von Kay und Opler im Jahre 1987 entwickelt wurde. Darin sind 30 Items enthalten, die sich auf positive und negative Symptome beziehen (9). Die PANSS ist Goldstandard für klinische und psychopharmakologische Studien zur Schizophrenie (10).

### 1.3.1 Wirkmechanismen

Um die Regulationsmechanismen von Antipsychotika im Kontext der dopaminergen Systemaktivität zu verstehen, ist es erforderlich, die unmittelbaren Auswirkungen auf die Rezeptoraktivität und die nachgelagerten Konsequenzen für die Aktivität der Dopaminneuronen zu berücksichtigen (11).

Die verschiedenen physiologischen Effekte von Dopamin werden durch die Aktivierung von fünf verschiedenen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren D<sub>1</sub> bis D<sub>5</sub> hervorgerufen. Diese Rezeptorsubtypen werden in zwei Untergruppen eingeteilt: Dopaminrezeptorklasse D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub> (12). Das Hauptmerkmal der Dopaminrezeptoren der Klasse D<sub>2</sub>, zu der die Rezeptorsubtypen D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> und D<sub>4</sub> gehören, ist die Erniedrigung der intrazellulären Konzentration von cAMP, während Dopaminrezeptoren der

Klasse D<sub>1</sub>, zu der D<sub>1</sub> und D<sub>5</sub> gehören, die Konzentration von cAMP erhöhen (6). Es wird angenommen, dass der Hauptmechanismus der Antipsychotika auf der Dämpfung der dopaminergen Überaktivität beruht, wobei vor allem die Blockade von D<sub>2</sub>-Rezeptoren im mesolimbischen System für die antipsychotische Wirkung verantwortlich gemacht wurde (6).

Die Wirksamkeit von KAP und AAP bei der Behandlung von positiven Symptomen ist vergleichbar. In der klinischen Anwendung zeigen sich jedoch Unterschiede in den Nebenwirkungen (13). Eine Annahme ist, dass die Wirksamkeit von Antipsychotika mit der Unterdrückung der Dopaminfunktion im ventrosegmentalen Areal (VTA) in Zusammenhang steht. Extrapyramidale Symptome (EPS) sind hingegen durch eine Hemmung der Dopaminfunktion im nigro-striatalen System bedingt (14).

#### 1.3.1.1 Wirkungen an D<sub>2/3</sub>-Rezeptoren

Die Wirkung von KAP erstreckt sich auf postsynaptische und präsynaptische D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Striatum, wo sie eine Depolarisationsblockade von Dopaminneuronen im VTA und in der Substantia nigra pars compacta bewirken. Dies führt zu einer Reduktion der Aktivität der Dopamin-Neuronenpopulation in beiden Regionen. Die Reduktion des Dopaminsignals in allen Bereichen des Striatums bedingt sowohl die antipsychotische Wirkung als auch extrapyramidale Nebenwirkungen, da EPS durch eine Hemmung der Dopaminfunktion in der Substantia nigra hervorgerufen werden. KAP verursachen EPS wie beispielsweise Parkinson-Symptome. Nach einer längeren Behandlungsdauer mit KAP erfolgt eine Anpassung des Systems, wobei eine Hochregulierung der Anzahl der D<sub>2</sub>-Rezeptoren stattfindet. Diese kann eine Dopaminüberempfindlichkeit hervorrufen (11).

AAP erzeugen aufgrund ihrer unterschiedlichen Rezeptor-Affinitäten einen selektiven Depolarisationsblock von Dopaminneuronen im VTA, was zu einer Reduktion des Dopaminsignals an das assoziative und ventrale Striatum führt, ohne Einflussnahme auf die Dopaminneuronen, welche zum dorsalen Striatum projizieren. Folglich induzieren AAP eine antipsychotische Wirkung mit wenig bis gar keinen motorischen Nebenwirkungen. Alle Antipsychotika, einschließlich der AAP, verursachen als dosisabhängige Nebenwirkung eine Akathisie. Wie bei den KAP manifestiert

sich auch bei den AAP nach einer längeren Behandlungsdauer eine Hochregulierung von D<sub>2</sub>-Rezeptoren, welche eine Dopaminüberempfindlichkeit induzieren können (11). Molekulare Bildgebungsstudien aktueller Antipsychotika belegen, dass eine D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade mit einer Auslastung von über 50 Prozent eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein klinisches Ansprechen aufweist. Eine Auslastung von etwa 85 Prozent geht hingegen mit einem erhöhten Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen einher (15).

In der Forschungspraxis werden D<sub>2/3</sub>-Rezeptoren häufig gemeinsam betrachtet. Es gibt Hinweise darauf, dass die Hemmung der D<sub>3</sub>-Rezeptoren eine Rolle bei der antipsychotischen Wirksamkeit spielt. Im Vergleich zu D<sub>2</sub>-Rezeptoren weisen D<sub>3</sub>-Rezeptoren eine höhere Dichte im ventralen Striatum und in den mesolimbischen Regionen auf. Zudem haben sie, im Gegensatz zu D<sub>2</sub>-Rezeptoren, eine hemmende Wirkung auf die motorische Aktivität (15). Die Gabe selektiver D<sub>3</sub>-Antagonisten führte jedoch nicht zu einer antipsychotischen Wirkung (16), sodass die Hypothese aufgestellt wurde, dass ein Gleichgewicht zwischen der Blockade von D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren eine optimale antipsychotische Wirkung bieten könnte (17).

#### 1.3.1.2 Wirkungen an D<sub>1</sub>- und D<sub>4</sub>- Rezeptoren

Es wird angenommen, dass D<sub>1</sub>-Rezeptoren an der Regulation von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutiven Funktionen beteiligt sind (18) und sogar für die antipsychotische Wirkung von Antipsychotika verantwortlich sein könnten (19). So zeigt eine rezente Arbeit, dass Antipsychotika hauptsächlich mit Nervenzellen interagieren, die D<sub>1</sub>-Dopaminrezeptoren besitzen. Diese neue Erkenntnis könnte dazu beitragen das Verständnis der Pathogenese von Psychosen zu erweitern und die Entwicklung neuer Arzneimittel ohne die Vielzahl an gängigen Nebenwirkungen zu fördern (19). Eine Studie mit dem ersten selektiven D<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, der für die Behandlung von schizophrenen Patientinnen und Patienten entwickelt wurde, erwies sich jedoch als nicht wirksam und zudem schlecht verträglich. Einzelne Patientinnen und Patienten zeigten deutliche Nebenwirkungen wie Unruhe, Akathisie und Erbrechen (20).

D<sub>4</sub>-Rezeptoren sind in ähnlichen Hirnregionen wie D<sub>2</sub>-Rezeptoren lokalisiert, allerdings mit einer geringeren Konzentration. Hervorzuheben ist hier Clozapin. Es weist

im Vergleich zu anderen Antipsychotika eine hohe Affinität zu D<sub>4</sub>-Rezeptoren im Verhältnis zu seiner D<sub>2</sub>-Affinität auf. Bisher konnte jedoch kein selektiver D<sub>4</sub>-Rezeptor-Antagonist als Antipsychotikum bestätigt werden (15).

#### 1.4 Einteilung der Antipsychotika

Eine Einteilung der Antipsychotika kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen, beispielsweise nach ihrer chemischen Struktur. Diese hat beispielsweise bei Auftreten allergischer Reaktionen oder sonstigen Unverträglichkeiten klinische Bedeutung. Durch die unterschiedliche chemische Zusammensetzung weisen Antipsychotika verschiedenartige Nebenwirkungsprofile auf. So beobachtet man beispielsweise bei trizyklischen Substanzen ein gehäuftes Vorkommen an Blutbildschäden (6). Trizyklische Neuroleptika werden auch als Phenothiazine bezeichnet. Es existieren drei Klassen dieser Substanz: Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette dazu gehört beispielsweise Chlorpromazin-Piperidine und Piperazine (21). Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette haben ein höheres Risiko für Krampfanfälle als piperazinsubstituierte Phenothiazine, Thioxanthene oder Butyrophenone (6). Eine Zuordnung der chemischen Struktur von Antipsychotika ist in Tabelle 1 ersichtlich.

Eine weitere Methode zur Klassifizierung von Antipsychotika besteht darin, sie nach ihrer antipsychotischen Wirksamkeit oder neuroleptischen Potenz zu unterteilen (6). Bei der neuroleptischen Potenz eines Antipsychotikums handelt es sich um einen Wert, der die Wirksamkeit verschiedener Antipsychotika untereinander vergleichbar machen soll. Voraussetzung sind gleiche Grundbedingungen und eine gleiche Applikationsart. Laut dem deutschen Psychiater, Dr. Hans-Joachim Haase, ist die neuroleptische Potenz jene Dosis eines Antipsychotikums, die benötigt wird, um die neuroleptische Schwelle zu überschreiten. Die neuroleptische Schwelle wurde durch das Auftreten der EPS festgelegt, die feinmotorisch in einer Handschriftprobe festgestellt wurden. Je höher die neuroleptische Potenz eines Antipsychotikums ist, desto geringer wäre die Dosis, bei der EPS auftreten können (21). Die neuroleptische Potenz der KAP ist mit dem Grad der Dopamin D<sub>2</sub>-Blockade korreliert (6), da die antipsychotische Wirkung der KAP primär auf die Blockade von D<sub>2</sub>-Rezeptoren im mesolimbischen System zurückzuführen ist. Das heißt, das Wirkstoffe mit hoher

Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor als „hochpotent“ und Antipsychotika mit niedriger Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor als „niederpotent“ bezeichnet werden (8). Demnach kann man KAP in hochpotent, mittelpotent und niederpotent einteilen (6), da sie sich in Bezug auf ihre antipsychotische Wirkungsstärke, ihrer extrapyramidalen Begleitwirkungen und ihrer sedierenden Wirkung stark unterscheiden (5). Die nachstehende Tabelle veranschaulicht anhand einiger ausgewählter Substanzen den Zusammenhang der neuroleptischen Potenz mit dem Ausmaß der D<sub>2</sub>-Blockade. Die chemische Struktur der Antipsychotika ist in der zweiten Spalte ersichtlich. Auch AAP, die Serotonin- und Histamin-Rezeptorblockaden werden in Tabelle 1 bereits angeführt.

Name	Chemische Klasse	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	5-HT <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>
Konventionelle Antipsychotika							
Chlorpromazin,MP	Phenothiazin	+	++	++	++	++	++
Chlorprothixen, NP	Tioxanthen	++	+	+	k.A.	++	+++
Haloperidol, HP	Butyrophenon	++	+++	++	+	+	0
Levomepromazin, NP	Phenothiazin	0	+	+	k.A.	+	+++
Sulpirid, MP	Benzamid	0	+	+++	k.A.	0	0
Zuclopenthixol, MP/HP	Thioxanthen	++	+++	++	k.A.	0	+++
Atypische Antipsychotika							
Amisulprid	Benzamid	0	+++	+++	+++	0	0
Aripiprazol	Phenylpiperazinyl-chinolin	0	+++	+++	+	++	+
Clozapin	Dibenzodiazepin	++	+	++	+++	+++	+++
Olanzapin	Thienobenzodiazepin	++	+++	++	++	+++	+++
Quetiapin	Dibenzothiazepin	+	+	+	0	+	++
Risperidon	Benzisoxazol	++	+++	++	++	+++	+
Sertindol	Indol	++	+++	+	++	+++	0
Ziprasidon	Benzisothiazin	+	++	++	++	+++	++

*Tabelle 1: Chemische Struktur, neuroleptische Potenz und Ausmaß der D-, 5-HT<sub>2</sub>- und H<sub>1</sub>-Rezeptor Blockade von Antipsychotika in Anlehnung an (6) und (22). D Dopamin, 5-HT<sub>2</sub> Serotonin, H<sub>1</sub> Histamin, HP hochpotent, MP mittelpotent, NP niederpotent, 0 keine Rezeptorblockade, + geringe Rezeptorblockade, ++ mittlere Rezeptorblockade, +++ hohe Rezeptorblockade, k.A. keine Angabe*

KAP mit hoher Potenz zeigen eine gute antipsychotische Wirkung, ausgeprägte extrapyramidale Begleitwirkungen und haben, wenn überhaupt, nur zu Behandlungsbeginn sedierende Effekte, wenn sie in mittleren bis niedrigen Dosierungen eingesetzt werden. Mittelpotente Antipsychotika haben eine gute antipsychotische Wirkung, die dosisabhängig mit einer moderaten Sedierung und mäßigen extrapyramidalen Begleitwirkungen einhergeht. Niederpotente Antipsychotika zeigen in niedriger bis mittlerer Dosierung nur schwache antipsychotische Wirkungen und geringe extrapyramidale Begleitwirkungen. Dafür lässt sich eine deutliche bis ausgeprägte Sedierung feststellen. Sie werden hauptsächlich bei Akutkranken mit hochgradiger Erregung, Angst- und Schlafstörungen eingesetzt. Eine Besserung der Symptome wird hauptsächlich über die Dämpfung erzielt (5,6,21).

Die Kategorisierung von Antipsychotika in hoch-, mittel- und niederpotent kann bei AAP nicht oder nur begrenzt angewendet werden (6).

#### 1.4.1 Konventionelle Antipsychotika

Synonyme für die Gruppe der konventionellen Antipsychotika findet man in der Literatur unter typische, herkömmliche oder klassische Antipsychotika, first-generation antipsychotics oder Typika. Als Ursubstanz der KAP wird das Chlorpromazin genannt, dessen antipsychotische Wirkung wie schon erwähnt 1952 entdeckt wurde (5,6). Ab diesem Zeitpunkt wurde eine große Anzahl an KAPs aus verschiedenen chemischen Gruppen entwickelt. Das molekulare Grundgerüst der KAP hat folgende Struktur: Zentraler Anteil ist ein Ringsystem, das durch lipophile und hydrophile Gruppen ergänzt wird. Das pharmakologische Wirkprofil ergibt sich durch die Position einzelner substituierter Atome am Ringsystem und der Art der Substituenten. Gleichmaßen verhält es sich mit den Seitenketten, die durch ihre Zusammensetzung, Position und ihrer Länge charakteristische Effekte wie zum Beispiel Sedierung hervorrufen können (5,21).

##### 1.4.1.1 Konventionelle Antipsychotika und Schizophrenie

KAP verbessern die Positivsymptomatik einer Schizophrenie wesentlich und senken das Risiko eines Rezidivs. 30 Prozent der Patientinnen und Patienten mit

akuten psychotischen Zuständen sprechen jedoch nicht auf KAP an und bis zu 50 Prozent der Patientinnen und Patienten zeigen nur ein partielles Ansprechen auf KAP. Außerdem wirken KAP bei einer Negativsymptomatik oder bei kognitiven Defiziten einer Schizophrenie oftmals nicht (8).

#### 1.4.1.2 Nebenwirkungen der konventionellen Antipsychotika

Die wichtigsten Nebenwirkungen der KAP werden, dem zu Folge auch über D<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt und sind von den drei bereits genannten Systemen ableitbar: EPS, Hyperprolaktinämie und Sedierung:

EPS werden durch eine D<sub>2</sub>-Blockade im nigro-striatalen System, das für die Kontrolle der Motorik zuständig ist, verursacht und zählen zu den bedeutendsten zentralnervösen Nebenwirkungen. Man kann zwischen fünf verschiedenen Störungen unterscheiden: Diese sind Früh dyskinesien, das Parkinsonoid, die Akathisie und die Tardiv dyskinesie, Spätdyskinesien und das maligne neuroleptische Syndrom, das einen psychiatrischen Notfall darstellt, bei dem sofortiger Handlungsbedarf besteht (1,6,8).

Die Hyperprolaktinämie wird durch eine D<sub>2</sub>-Rezeptorenblockade im tubero-infundibulären System ausgelöst. Besonders bei hochpotenten KAP sind diese unerwünschten Nebenwirkungen zu beobachten (5). Eine Antipsychotika-induzierte Hyperprolaktinämie manifestiert sich bei etwa 20 bis 40 Prozent der Patientinnen und Patienten, die mit antipsychotischen Medikamenten behandelt werden. Dabei zeigen Frauen eine höhere Prävalenz als Männer (15).

Die Sedierung kommt durch die Blockade der Histamin (H<sub>1</sub>)-Rezeptoren zustande und ist bei nieder- und mittelpotenten KAP sehr ausgeprägt. Bei fortschreitender Behandlungsdauer lässt die Sedierung allerdings in den meisten Fällen nach (1,5).

Weitere erwähnenswerte Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit KAP sind die Gewichtszunahmen und das metabolische Syndrom, auf welche später noch näher eingegangen wird. Bei niedrig- bis mittelpotenten KAP, welche die H<sub>1</sub>-Rezeptoren und die Serotonin (5-HT<sub>2c</sub>)-Rezeptoren blockieren, ist eine Gewichtszunahme besonders hoch. Außerdem rufen niedrig- bis mittelpotente KAP eine QTc-Zeit-Ver-

längerung hervor. Selten treten bei KAP mit trizyklischer Struktur epileptische Anfälle auf. Weiters werden gehäuft Blutbildveränderungen wie Agranulozytose bei Phenothiazinen beobachtet (1,5,6).

#### 1.4.2 Atypische Antipsychotika

In der Literatur gibt es auch für die AAP mehrere Bezeichnungen. Darunter finden sich Synonyme wie Atypika, Antipsychotika der zweiten Generation, neuere Antipsychotika und Second-Generation Antipsychotics (6).

AAP sind bezüglich ihrer chemischen Struktur eine sehr heterogene Gruppe und unterscheiden sich auch in ihrer Pharmakologie wesentlich, sodass AAP keine einheitliche Substanzklasse darstellen. Je nach Wirkstoff weisen sie unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile auf und auch die Angriffsschwerpunkte auf die verschiedenen Neurotransmittersysteme im Zentralnervensystem (ZNS) sind divergent (5,8). Dazu gehören die Rezeptoren von Dopamin (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> und D<sub>4</sub>), Serotonin (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) sowie Histamin (H<sub>1</sub>) und Muskarin (M<sub>3</sub>) (Tabelle 2) (7). Allen gemeinsam ist, dass sie im Gegensatz zu den KAP, insbesondere den hochpotenten KAPs, ein deutlich geringeres Risiko für EPS und andererseits eine überlegene Wirkung bei schizophrener Negativsymptomatik, depressiver Symptomatik und Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit haben (5,8).

##### 1.4.2.1 Wirkmechanismen der atypischen Antipsychotika

###### 1.4.2.1.1 Das serotonerge System

Die Zellkörper der serotonergen Neurone befinden sich in den Raphekernen des Hirnstamms (1). Von dort aus projizieren ihre Axone in nahezu alle Regionen des Gehirns sowie in das Rückenmark. Über postsynaptische Rezeptoren wirkt Serotonin (5-HT) modulierend auf die Aktivität sowohl exzitatorischer glutamaterger Neurone als auch inhibitorischer gabaerger Interneurone. Zudem kann 5-HT seine eigene Freisetzung an serotonergen Neuronen durch Autoregulation beeinflussen (1). 5-HT wird aus Tryptophan synthetisiert und durch Monoaminoxidasen abgebaut. Es gibt 14 5-HT-Rezeptoren, die wiederum in sieben Familien eingeteilt werden.

Davon sind sechs Familien G-Protein-gekoppelte Rezeptoren; eine Familie ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal (23). Dieses komplexe System hat somit einen wesentlichen Einfluss auf eine Vielzahl neuronaler Regelkreise und steuert unter anderem Funktionen wie Emotionen, Aufmerksamkeit, Körpertemperatur, Schlaf-Wach-Rhythmus, Appetit und Brechreflex (1).

5-HT ist an der Regulation des Appetits beteiligt (24). Die appetithemmende Wirkung von 5-HT scheint hauptsächlich durch 5-HT<sub>2C</sub> vermittelt zu werden. Tecott und sein Forschungsteam (25) beobachteten schon 1995, dass Mäuse, denen 5-HT<sub>2C</sub> fehlte, einen verstärkten Appetit aufwiesen und fettleibig waren (25). Die Appetitregulierung erfolgt primär durch Prozesse im Hypothalamus. Dort wird Proopiomelanocortin (POMC) in Neuronen des Nucleus arcuatus (ARC) gebildet (22). Die Aktivierung von 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren initiiert den neuronalen POMC-Signalweg. Dabei wird POMC in  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon gespalten, das Melanocortin-4-Rezeptoren (MC4R) aktiviert, um die Nahrungsaufnahme und den Appetit zu minimieren. Im Gegensatz dazu induzieren das Agouti-verwandte Peptid (AgRP) und Neuropeptid Y (NPY)-Neuronen im ARC eine Steigerung der Nahrungsaufnahme sowie des Appetits, indem sie die MC4R-Aktivierung hemmen (23).

Die Mehrzahl der AAP, wie etwa Clozapin, Olanzapin und Risperidon, weisen eine höhere Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren als zu D<sub>2</sub>-Rezeptoren auf (1).

#### 1.4.2.1.2 Das histaminerge System

Histamin ist ein im menschlichen Körper ubiquitär vorkommender Stoff (1). Zu den Funktionen von Histamin gehören die Regulierung des endokrinen Systems, des Trinkverhaltens und des Schlaf-Wach-Zyklus, sowie die Regulierung der Nahrungsaufnahme (26). Im ZNS fungiert Histamin als Transmitter spezifischer histaminerger Neurone. Die Zellkörper dieser Neurone sind im Hypothalamus lokalisiert. Die Axone projizieren in eine Vielzahl von Hirngebieten. Histamin wirkt über vier membranständige Rezeptoren, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> und H<sub>4</sub>, die im Körper ubiquitär vorkommen. Es handelt sich dabei um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (1).

H<sub>1</sub>-Rezeptoren findet man im Hypothalamus, in der Großhirnrinde, im basalen Vorderhirn sowie im limbischen System. Sie sind postsynaptisch lokalisiert (26). Es wird

angenommen, dass die sedierende Wirkung der ZNS-gängigen Antihistaminika und Antipsychotika auf einer Blockade zerebraler H<sub>1</sub>-Rezeptoren beruht (27). Unter den AAPs weisen Clozapin, Olanzapin und Quetiapin die höchste Affinität zum H<sub>1</sub>-Rezeptor auf und werden mit Sedierung in Verbindung gebracht (13). Die Einnahme von Antipsychotika, die eine hohe Affinität zu H<sub>1</sub>-Rezeptoren aufweisen, geht außerdem mit einer signifikanten Gewichtszunahme einher (1). Die Blockade hypothalamischer H<sub>1</sub>-Rezeptoren durch AAP induziert die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK). Die AMPK-Aktivierung im Hypothalamus führt zu Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme, während eine Hemmung zu einer Reduktion des Körpergewichtes führt. Bei einer Langzeitbehandlung mit AAP führt die H<sub>1</sub>-Rezeptorblockade zu einer reduzierten Thermogenese des braunen Fettgewebes, einer verringerten Lipolyse und einer erhöhten Lipogenese im weißen Fettgewebe (28). Somit ist die hypothalamische AMPK ein Regulator für den Fettsäurestoffwechsel im ZNS (29). Leptin hemmt die AMPK-Aktivität im Hypothalamus während AgRP diese verstärkt (30). Clozapin kann die durch Leptin hervorgerufene hypothalamische AMPK-Reduktion umkehren. Clozapin und Olanzapin erhöhen den AMPK-Spiegel signifikant. Quetiapin zeigt ähnliche Effekte. Im Gegensatz dazu, stimulieren Haloperidol und Aripiprazol die AMPK nicht (31).

#### 1.4.2.1.3 Das adrenerge System

Adrenozeptoren sind sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem zu finden. Einige Antipsychotika weisen eine Affinität zu  $\alpha$ -Adrenozeptoren auf (siehe Tabelle 2). Eine Blockade der  $\alpha_1$ -Rezeptoren resultiert in einem Blutdruckabfall und einer orthostatischen Dysregulation, während eine  $\alpha_2$ -Blockade zu einer Zunahme des Blutdrucks und des Augeninnendrucks führt (1). Adrenalin stimuliert zudem die Lipolyse (32), während Katecholamine die Leptin Freisetzung hemmen (33).

#### 1.4.2.1.4 Das cholinerge System

Muskarin Rezeptoren (M) sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die in 2 Subfamilien unterteilt werden: M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>5</sub> und M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub>. M<sub>1</sub>, M<sub>4</sub> und M<sub>5</sub> werden hauptsächlich im ZNS exprimiert. M<sub>2</sub> und M<sub>3</sub> werden im ZNS und in der Peripherie, ins besonders

im Magen-Darm-Trakt, im Urogenitaltrakt, in den Speichel- und Schweißdrüsen und im Auge exprimiert (34). Der M<sub>3</sub>-Rezeptor wird mit der Regulation der Nahrungsaufnahme in Verbindung gebracht (35). Mäuse, die einen M<sub>3</sub>-Rezeptormangel aufweisen, haben ein geringeres Körpergewicht und reduzierte periphere Fettdepots. Außerdem haben sie niedrige Leptin- und Insulinspiegel (36). Eine Studie von Gautam et al. zeigte, dass das Fehlen von M<sub>3</sub>-Rezeptoren bei Mäusen eine experimentell herbeigeführte Adipositas und die daraus resultierenden metabolischen Defizite vorbeugen kann (37). Eine kürzlich veröffentlichte Studie kam zu dem Schluss, dass ein M<sub>3</sub>-Rezeptorantagonismus durch AAP eine schützende Wirkung bezüglich metabolischer Nebenwirkungen aufweist (38). Der dorsomediale Hypothalamus wird als appetitanregendes Zentrum bezeichnet und weist cholinerge Neuronen auf. Werden diese stimuliert, kommt es zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme. Durch eine Antagonisierung der Muskarin Rezeptoren kann diese orexigene Wirkung aufgehoben werden (39). Der antagonistische Effekt an M<sub>3</sub> führt zu einer reduzierten inhibitorischen gabaergen Signalübertragung zu POMC-Neuronen des ARC. Die Folge ist ein verminderter Appetit (38). Es wird vermutet, dass der M<sub>3</sub>-Antagonismus der AAP für die Insulinresistenz und die Entwicklung eines DM Typ2 bei einer langfristigen AAP-Behandlung verantwortlich ist, da der M<sub>3</sub>-Rezeptor von  $\beta$ -Zellen des Pankreas exprimiert wird. Eine Blockade verringert somit die Insulinfreisetzung und führt zu erhöhten Blutzuckerspiegeln und Insulinresistenz. Dies sind Risikofaktoren für DM Typ2 und eine Gewichtszunahme (40).

Die Blockade peripherer Muskarin Rezeptoren kann zu vegetativen Effekten führen und durch Medikamente wie KAP und AAP verursacht werden, die trotz adäquater Dosierung anticholinerge Nebenwirkungen haben können (1). Insbesondere bei älteren Patienten können anticholinerge Symptome ein Problem darstellen. Diese können unerwünschte periphere (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, Herzrhythmusstörungen) und zentrale (z. B. Agitation, Unruhe, Verwirrtheit und andere delirante Syndrome) Arzneimittelwirkungen auslösen. Außerdem kann es zu kognitiven Defiziten und einem erhöhten Sturzrisiko kommen (1).

Ein charakteristisches Merkmal aller bisher bekannten Antipsychotika ist eine starke Bindung zum D<sub>2</sub>-Rezeptor, der für die antipsychotische Wirksamkeit verantwortlich ist (41). Als Schlüsselmediatoren für metabolische Nebenwirkungen sind jedoch

H<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>- und M<sub>3</sub>-Rezeptoren zu betrachten (22). Clozapin und Olanzapin, die beide mit einer hohen Gewichtszunahme vergesellschaftet sind, weisen eine hohe Affinität zum 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor auf (22,42) sowie auch zum H<sub>1</sub>-Rezeptor (43). Außerdem zeigen Clozapin und Olanzapin hohe Affinitäten zu Muskarin Rezeptoren. Risperidon und Ziprasidon, die beide mit einer geringen Gewichtszunahme assoziiert sind, zeigen hingegen keine Affinität zu Muskarin Rezeptoren (34).

Des Weiteren sind genetische Mechanismen sowie patientenbezogene Faktoren wie Alter und Geschlecht zu berücksichtigen. Zudem spielen krankheitsbezogene Faktoren sowie Behandlungsvariablen eine Rolle in Bezug auf eine Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme (44). Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den Wirkmechanismen der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme liegt, werden in der nachfolgenden Tabelle die Wirkstoffe der AAP mit den entsprechenden Bindungsaffinitäten und der damit assoziierten Gewichtszunahme aufgeführt:

Wirkstoff	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	5HT <sub>1A</sub>	5HT <sub>1B</sub>	5HT <sub>2A</sub>	5HT <sub>2B</sub>	5HT <sub>2C</sub>	5HT <sub>6</sub>	5HT <sub>7</sub>	H <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>3</sub>	α <sub>1</sub>	α <sub>2A</sub>	α <sub>2B</sub>	α <sub>2C</sub>	GZ	
Clozapin	+	+	+	++	+	+	++	+++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	+++ +
Olanzapin	++	++	++	++	-	+	+++	++	++	+++	++	+++	++	++	++	+	++	++	++	+++ +
Quetiapin	+	+	+	-	++	-	++	-	+	+	++	+++	+	+	++	+	+	++	++	+++
Risperi- don	+	+++	+++	+++	+	++	++++	++	++	-	+++	+++	-	-	++	++	++	++	++	+++ +
Paliperi- don	+	+++	+++	+++	+	++	+++	-	++	+	+++	++	-	-	++	++	++	++	++	+++ + +
Sertindol	-	+++	+++	+++	+	++	++++	-	+++	-	++	+	-	-	++	+	+	+	+	+++ +
Ari- piprazol *	-	+++	+++	+	+++	+	++	++++	++	+	++	-	-	-	++	++	++	++	++	++
Amisulprid	-	+++	+++	+++	-	-	-	++	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	++
Ziprasidon	+	+++	+++	++	+++	+++	++++	++	++++	++	+++	++	-	-	++	+	++	++	++	+

Tabelle 2: Typische Rezeptorprofile und Risiko einer Gewichtszunahme der AAP in Anlehnung an (22). D Dopamin-, 5HT Serotonin-, H<sub>1</sub> Histamin-, M Muskarin-, α Adrenorezeptor, GZ Gewichtszunahme, + schwache Affinität, ++ mäßige Affinität, +++ starke Affinität, ++++ sehr starke Affinität. Die Kreuze bei GZ korrelieren mit dem Risiko für eine GZ. \* Aripiprazol wirkt als partieller Agonist an D<sub>2/3</sub> und 5-HT<sub>1A</sub> und als reiner Antagonist an 5-HT<sub>2A</sub> und 5-HT

#### 1.4.2.2 Wirkstoffe der atypischen Antipsychotika

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018, in die 402 Studien mit mehr als 50 000 an Schizophrenie erkrankten Menschen eingeschlossen waren, wurden 32 Antipsychotika - darunter KAP und AAP - hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen. Demzufolge weisen AAP eine große Heterogenität auf (45). Da die Substanzklasse der AAP so divergent ist, wird jede Substanz separat beschrieben. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Substanzen gelegt, bei denen eine besonders hohe Gewichtszunahme als häufige Nebenwirkung beobachtet wurde.

##### 1.4.2.2.1 Clozapin

Prototyp der AAP ist Clozapin, das 1958 erstmals in der Schweiz synthetisiert wurde und zur Gruppe der Dibenzodiazepine gehört (5). Strukturchemisch weisen die Dibenzodiazepine einen zentralen Siebenerring mit einer N=C-Bindung und einem Piperazinring mit einer Methyl- oder Äthylgruppe als Seitenkette auf (21).

1972 wurde Clozapin in der Schweiz und in Österreich zur Behandlung von schizophrenen Psychosen zugelassen. Bis dahin war man der Meinung, dass die antipsychotische Wirksamkeit immer mit EPS verknüpft sei (5). Die Substanz Clozapin zeichnet sich dadurch aus, dass es praktisch keine EPS hervorruft und kann daher sogar auch bei Psychosen im Zuge einer Parkinsonerkrankung eingesetzt werden (8). Positronen-Emissions-Tomographie-Untersuchungen konnten nachweisen, dass Clozapin in Bezug auf den Grad der D<sub>2</sub>-Rezeptor-Belegung atypisch ist. Diese Eigenschaft könnte das Fehlen extrapyramidaler Nebenwirkungen erklären. Die Kombination dieser Rezeptorbelegungsdaten ist für Clozapin einzigartig (46).

Indikation für eine Clozapin-Behandlung sind sogenannte therapieresistente Schizophrenien, bei denen die zuvor gegebenen Antipsychotika keine ausreichende Wirkung erzielt haben oder schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten (47). Die hohe Compliance schizophrener Patientinnen und Patienten durch eine Langzeittherapie mit Clozapin ist auf das weitgehende Fehlen relevanter motorischer Nebenwirkungen sowie auf das Ausbleiben von affektiven und kognitiven Einschrän-

kungen zurückzuführen. Als Off-label-use wird Clozapin bei schizoaffektiven Störungen, insbesondere vom bipolaren Subtyp, eingesetzt, da man der Substanz eine antisuizidale Wirksamkeit nachsagt. Hierbei ist jedoch auf das Intoxikationsrisiko bei suizidalen Patientinnen und Patienten zu achten (6,21).

Bei einer Clozapin Behandlung besteht dosisunabhängig das Risiko einer Granulozytopenie und Agranulozytose. Deshalb ist die Anwendung dieser Substanz nur unter bestimmten Sicherheitsmaßnahmen wie einer wöchentlichen Blutbildkontrolle (Leukozyten und neutrophile Granulozyten) in den ersten 18 Monaten und später monatlichen Blutbildkontrollen sowie einer schriftlichen Aufklärung der Patientin bzw. des Patienten, zulässig (1,5,8). Die Prävalenz der Clozapin-induzierten Agranulozytose beträgt 0,4 Prozent und die Mortalität liegt bei 0,05 Prozent (48). Vor Behandlungsbeginn sollte deshalb eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen. Unter Agranulozytose wird weltweit ein Absinken der neutrophilen Granulozyten unter 500 pro mm<sup>3</sup> verstanden (21).

Besonders hervorzuheben ist, dass es mit Clozapin (und auch Olanzapin) häufiger zu Stoffwechselstörungen kommt als bei einer Behandlung mit KAP oder anderen AAP (49,50). Besonders Komplikationen wie eine diabetische Ketoazidose treten durch eine Clozapin-Behandlung öfters als unter anderen AAP auf (51). Deshalb ist es von enormer Bedeutung, dass die metabolischen Standardparameter wie Gewicht, Umfang, Nüchtern-Blutzucker, HBA1C, Blutdruck und Lipide - besonders bei einer Neueinstellung auf Clozapin - regelmäßig kontrolliert werden (6). Eine weitere erwähnenswerte Nebenwirkung bei einer Behandlung mit Clozapin ist die Sedierung (52).

Bei therapieresistenter Schizophrenie ist Clozapin laut vielen Studien anderen AAP und KAP überlegen (53). Clozapin hat eine anti-Suizid-Wirkung bei Schizophrenie gegenüber anderen Antipsychotika. Ein Absetzen von Clozapin ist daher mit vermehrter Suizidalität vergesellschaftet (54).

#### 1.4.2.2.2 Olanzapin

Olanzapin gehört strukturchemisch zu den Thienobenzodiazepinen. Die Substanz weist eine relativ große Ähnlichkeit zur Struktur und zum Rezeptorprofil von Clozapin auf (21). Aufgrund seines breiten Rezeptorbindungsprofils wird Olanzapin eine pharmakologische Wirkung bei Schizophrenie zugesprochen (46).

Indikationen für eine orale Therapie mit Olanzapin sind die Schizophrenie, mäßig schwere bis schwere manische Episoden sowie als Phasenprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit bipolaren Störungen (6). Zur schnellen Beherrschung von akuten Erregungszuständen bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie kann Olanzapin auch parenteral oder als i.m.-Injektion verabreicht werden (6).

Das Risiko für eine Gewichtszunahme und das metabolische Syndrom ist deutlich höher als bei allen anderen Antipsychotika, ausgenommen Clozapin (51). Nach einer Studie mit 38 Probanden, die eine sechswöchige Behandlung mit Olanzapin erhielten, ist die Gewichtszunahme bei einer Therapie mit Schmelztabletten geringer als bei oralen Standard-Tabletten (55). Bei Kindern und Jugendlichen ist das Ausmaß einer Gewichtszunahme bei einer Behandlung mit Olanzapin signifikant höher, als bei Erwachsenen (56).

#### 1.4.2.2.3 Quetiapin

Strukturchemisch ist Quetiapin zur Gruppe der Dibenzothiazepinen zuzuordnen und gehört wie Clozapin und Olanzapin zu den Multirezeptorantagonisten (5).

Indikationen für eine Therapie mit Quetiapin sind Schizophrenie (6) und mäßig bis schwere manische und schwere depressive Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen (57). Bei schizophrenen Störungen zeigt Quetiapin eine starke Wirkpotenz bei einer depressiven Symptomatik, eine mittelstarke Wirkpotenz bei einer Positivsymptomatik und Therapieresistenz und eine schwache Wirkpotenz bei einer Negativsymptomatik sowie bei kognitiven Störungen (5). Quetiapin ist auch in Form von Retardtabletten verfügbar. Indikationen dafür sind die Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression), als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben (58). Sehr häufige Nebenwirkungen bei einer Therapie

mit Quetiapin sind eine Gewichtszunahme, eine Erhöhung der Triglyzeride und Low-Density-Lipoprotein (LDL), sowie eine Abnahme von High-Density-Lipoprotein (HDL) (51).

#### 1.4.2.2.4 Risperidon

Risperidon wird der chemischen Gruppe der Benzisoxazolen zugeordnet (21). Durch die Metabolisierung durch CYP2D6 wird Risperidon in den aktiven Hauptmetaboliten 9-Hydroxy-Risperidon (=Paliperidon) biotransformiert. Dieser aktive Metabolit weist die gleichen pharmakodynamischen Eigenschaften wie die Muttersubstanz auf und ist als eigenständiger Wirkstoff im Handel verfügbar (6,8). Paliperidon stellt ein neuartiges Antipsychotikum dar, das zur Klasse der Benzisoxazolderivate gehört (59).

Indikationen für eine orale Therapie mit Risperidon sind Schizophrenie sowie eine mäßig bis schwere manische Episode bei bipolaren Störungen (6,8). Eine starke Wirkpotenz weist Risperidon bei der Positivsymptomatik bei schizophrenen Störungen auf, wobei die Wirkpotenz bei der Negativsymptomatik schwach ausgeprägt ist. Eine mittelstarke Wirkpotenz hat die Substanz bei kognitiven Störungen, depressiver Symptomatik sowie bei einer Therapieresistenz bei Schizophrenie (5). Außerdem wird niedrigdosiertes Risperidon zur Kurzzeitbehandlung (bei einer anhaltenden Aggression bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, bei denen das Risiko einer Eigen- und Fremdgefährdung besteht, eingesetzt (60). Bei Verhaltensstörungen von Kindern im Alter ab fünf Jahren wird Risperidon als symptomatische Kurzzeitbehandlung verabreicht (61). Risperidon ist auch als atypisches Depotpräparat erhältlich (6).

Risperidon induziert einen Anstieg von Prolaktin (62) und eine Gewichtszunahme. Laut einer rezenten Studie mit Mäusen wird die Gewichtszunahme über den 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor des Hypothalamus-ARC-NPY-Signalweg vermittelt (63). Weitere Nebenwirkungen von Risperidon sind Schlaflosigkeit, Unruhe, Kopfschmerzen, EPS, gastrointestinale Störungen und Übelkeit (52).

#### 1.4.2.2.5 Sertindol

Sertindol gehört strukturell zur Gruppe der Imidazolidinone (21). Sertindol kann bereits in therapeutischer Dosis eine QTc-Zeit-Verlängerung verursachen. Die Substanz wird sehr langsam ausgeschieden und ihre Halbwertszeit beträgt 14 Tage (8). Sertindol ist ein AAP mit geringer Sedierung und einem geringen Risiko für EPS (6,64). Es wird nicht als Medikament der ersten Wahl empfohlen, da es ein sehr hohes Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung hat (65). Daher sind engmaschige EKG-Kontrollen unerlässlich. Ein Vorteil gegenüber anderen AAP ist bei möglicherweise höherem kardialen Risiko nicht zu erkennen und eine Verordnung ist deshalb nicht angeraten (6).

#### 1.4.2.2.6 Aripiprazol

Aripiprazol gehört zur Gruppe der Dichlorphenyl-Piperazinyl-Chiloninone und gilt als partieller Agonist an D<sub>2,3</sub>- und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und als reiner Antagonist am 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor. Das heißt Aripiprazol wirkt selektiv in Bezug auf das dopaminerge System, indem es bei Minussymptomatik (unzureichende dopaminerge Wirkung) als Agonist und bei Plusssymptomatik (zu hohe dopaminerge Aktivität) als Antagonist fungiert. Der partielle Agonismus am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor wird für die antidepressiven Effekte verantwortlich gemacht (5,6), während der Antagonismus am 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor für die Verbesserung der Negativsymptomatik verantwortlich gemacht wird (5).

Indikationen für eine orale Therapie mit Aripiprazol sind Schizophrenie bei Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren und mäßig bis schwere manische Episoden der Bipolar-I-Störung bei Patientinnen und Patienten ab 13 Jahren sowie zur Prävention von manischen Episoden (66). Außerdem wird Aripiprazol als Zusatztherapie bei einer Gewichtszunahme durch Clozapin oder Olanzapin eingesetzt. Um eine schnelle Kontrolle von Agitiertheit und Verhaltensstörungen bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie oder bei solchen mit manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung zu bekommen, kann Aripiprazol parenteral verabreicht werden (6). Aripiprazol ist auch als Depotpräparat verfügbar und findet hauptsächlich zur Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei Erwachsenen Anwendung (67).

Bei einer Add-on-Therapie von jüngeren depressiven Patientinnen und Patienten mit Aripiprazol wird in den ersten Monaten auf ein erhöhtes Suizidrisiko hingewiesen (6). Vermehrt werden Impulskontrollstörungen wie pathologisches Spielen als Folge des partiellen Dopaminagonismus unter Aripiprazol verzeichnet. Aripiprazol wirkt im Vergleich zu anderen AAP gering sedierend, hat ein geringes Risiko für EPS, kardiale und metabolische Nebenwirkungen. Gelegentliche Gewichtszunahmen kommen unter Aripiprazol vor (6,68,69). Ein hohes Risiko besteht für Akathisie und für psychomotorische Hyperaktivität (6).

#### 1.4.2.2.7 Amisulprid

Amisulprid wurde aus der „Muttersubstanz“ Sulpirid entwickelt (21). In *ex vivo*-Bindungsstudien zeigt sich eine doppelt so hohe Selektivität für D<sub>3</sub>-Rezeptoren im Vergleich zu D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Zudem besteht eine geringe bis keine Affinität zu adrenergen, histaminergen, serotonergen sowie cholinergen Rezeptoren (46).

Indikationen für eine Behandlung mit Amisulprid sind akute und chronische schizophrene Störungen sowie eine persistierende Negativsymptomatik mit Affektverflachung (70).

Amisulprid hat in geringer Dosierung eine niedrige Nebenwirkungsrate. Bei Gaben von über 400mg pro Tag treten gelegentlich Akathisie und EPS in geringer Intensität auf. Häufig werden bei der Einnahme von Amisulprid Schläfrigkeit, Schwindel und Angst beobachtet (6). Geringe Gewichtszunahmen sind möglich (71).

#### 1.4.2.2.8 Ziprasidon

Ziprasidon gehört zur Gruppe der Benzisothiazylpiperazinen (21). Indikationen für eine orale Einnahme von Ziprasidon sind Schizophrenie und manische oder gemischte Episoden bei bipolaren Störungen (72).

Eine parenterale oder intramuskuläre Verabreichung zur schnellen Beherrschung von Erregungszuständen von Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie kann für die Dauer von bis zu drei aufeinanderfolgenden Tagen erfolgen, wenn eine orale Behandlung nicht angezeigt ist (6).

Sehr häufige Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Ziprasidon sind Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Müdigkeit, EPS, eine muskuloskelettale Rigidität, Mundtrockenheit und Speichelfluss. Dosisabhängig verursacht die Substanz eine Verlängerung des QTc-Intervalls. Deshalb ist Ziprasidon bei vorbekannten Herzrhythmusstörungen kontraindiziert (72). Im Vergleich zu anderen AAP wie Clozapin, Amisulprid, Olanzapin und Risperidon weist Ziprasidon eine etwas geringere Wirksamkeit, jedoch eine sehr gute Verträglichkeit auf. Die Gewichtszunahme und das EPS-Risiko sind im Vergleich zu anderen AAP niedriger (71). Ziprasidon ist als kurzwirksames intramuskuläres Präparat verfügbar (6).

## 1.5 Fettgewebe

Fettgewebe speichert Energie in Form von Lipiden und ist an der Steuerung der Lipidmobilisierung und -verteilung im Körper beteiligt. Außerdem wirkt Fettgewebe als endokrines Organ und produziert eine Vielzahl an bioaktiven Faktoren, wie beispielsweise die Adipokine, die Informationen über endokrine Prozesse an andere stoffwechselaktive Organe wie Muskeln, Leber, Bauchspeicheldrüse und Gehirn weiterleiten und dadurch den systemischen Stoffwechsel modulieren. Eine weitere Aufgabe des Fettgewebes ist es, Lipide zu verbrennen, um die Euthermie aufrechtzuerhalten.

Adipokine sind Zytokine, die an Fettleibigkeit und Adipositas bedingten Stoffwechselstörungen beteiligt sind. Zu ihnen gehören Leptin, Adiponektin, Visfatin, Apelin, Vasin, Hecpudin, Chemerin und Omentin. Eine gestörte Biosynthese, Sekretion und Signaltransduktion von Adipokinen fördert die Entstehung von Adipositas und den damit verbundenen Krankheiten (73).

### 1.5.1 Leptin

#### 1.5.1.1 Allgemeines zu Leptin

Der Name "Leptin" leitet sich von dem griechischen Wort "leptos" für "dünn" ab (74). Leptin wird vom Fettgewebe ausgeschüttet und reguliert die Energiebilanz, die neu-

roendokrine Funktion, den Glukose-, Lipid- und Knochenstoffwechsel sowie die Immunfunktion durch seine Wirkung auf das ZNS und das periphere Gewebe. Die zirkulierenden Leptin Spiegel korrelieren mit der Menge an Körperfett und spiegeln den Energiestatus wider (75). Steigende Leptin Spiegel wirken durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus, um Fettleibigkeit zu begrenzen. Dies erfolgt durch eine Reduktion der Nahrungsaufnahme und eine gleichzeitige Erhöhung des Energieverbrauchs (74). Allerdings verhindert eine Hyperleptinämie die Entwicklung von Fettleibigkeit nicht. Somit lässt sich annehmen, dass in den meisten Fällen von Fettleibigkeit eine Leptin Resistenz vorhanden ist (74).

#### 1.5.1.2 Molekulare Grundlagen zu Leptin

Leptin ist ein Peptid aus 167 Aminosäuren, das überwiegend im weißen Fettgewebe exprimiert wird, aber auch in zahlreichen anderen Geweben wie Plazenta, Brustdrüse, Eierstock, Skelettmuskulatur, Magen, Hypophyse und Lymphgewebe zu finden ist (76).

Das Protein Leptin wird durch das adipozytäre Gen (*ob*) codiert, welches sich auf Chromosom 7 (7q31.3) befindet. Es handelt sich hierbei um ein hochhydrophiles Aminosäureprotein mit einer N-terminalen sekretorischen Signalsequenz. Im menschlichen Serum ist zirkulierendes Leptin entweder in seiner freien Form als 16-kDa-Protein oder in seiner sOB-R (lösliche Form des Leptin Rezeptors) gebunden vorhanden (77). Der mediale Hypothalamus ist das primäre Ziel von Leptin in Bezug auf die Kontrolle der Nahrungsaufnahme und des Energieverbrauchs. Es konnte eine hohe Expression der Leptin Rezeptor-Isoformen in mehreren Hypothalamuskernen nachgewiesen werden. Dazu zählen der ARC, der ventromediale Hypothalamus und der dorsomediale Hypothalamus. Es konnte festgestellt werden, dass die stärksten Signale im ARC lokalisiert sind. Dieser wandelt periphere Leptin Signale in neuronale Aktivierung und Verhaltensänderungen um, welche mit Änderungen der Nahrungsaufnahme und der Körpergewichtsregulation verbunden sind. Der ARC enthält außerdem Neuropeptide, die an den anabolen und katabolen ZNS-Effektorwegen involviert sind. Zwei neuronale Subtypen sind als kritische Ziele für Leptin identifiziert worden: Ein orexigener Signalweg, der NPY und AgRP-haltige Neuronen umfasst und ein anorexigener Signalweg, der aus POMC und Kokain-

und Amphetamin-regulierten Transkript (CART)-haltigen Neuronen besteht. Mäuse mit einem Leptin Mangel oder inadäquater Leptin-Reaktion weisen erhöhte NPY- und AgRP-Mengen sowie verringerte POMC- und CART-Mengen auf. Eine direkte Verabreichung von Leptin führt zu einer Umkehr der Vorgänge (78). Wenn man Leptin intravenös oder intraperitoneal injiziert, führt dies zu einer Aktivierung des ARC, des ventromedialen und dorsomedialen Hypothalamus, sowie zur Stimulierung von hypothalamischen Neuronen des paraventriculären Kerns (79). Diese Bereiche sind an der Regulierung des Fressverhaltens und des Energiehaushalts beteiligt (78). Darüber hinaus wurde schon im Jahre 1995 nachgewiesen, dass die Verabreichung von Leptin an Mäusen die Nahrungsaufnahme hemmt und das Körpergewicht verringert (80). Mutationen im menschlichen Leptin und dem dazugehörigen Leptin Rezeptor können zu einer krankhaften Adipositas sowie neuroendokrinen Störungen, einschließlich des Ausbleibens der Pubertät, führen. In der Folge ist sowohl beim Menschen als auch bei Nagetieren die intakte Funktion des Leptins und dessen Rezeptors für die Leptin-Signalübertragung erforderlich, um die Aufrechterhaltung der Homöostase des Körpergewichts und der Energie zu gewährleisten (81).

#### 1.5.1.3 Einfluss von Leptin auf das Gehirn

Nach seiner Produktion erreicht Leptin das Gehirn über den Blutkreislauf wo es mittels Transzytose und des Sättigungstransportmechanismus die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Aufgrund seiner Größe kann Leptin nicht durch Diffusion passieren und benötigt daher ein regulierbares und sättigbares Transportsystem. Nach dem Passieren der Blut-Hirn-Schranke bindet Leptin an seine Rezeptoren im Hypothalamus, die sich vor allem im ARC befinden. Zu den Leptin Rezeptoren, die zur Klasse-1-Familie der Zytokine gehören, zählen derzeit sechs Isoformen: LepRa, LepRb, LepRc, LepRd, LepRe und LepRf (82). Der Leptin Rezeptor wird in einer Vielzahl von Geweben exprimiert, darunter Fettgewebe, Herz, Muskeln, Lunge, Dünndarm, Leber und das zentrale Nervensystem, insbesondere des bereits erwähnten Hypothalamus (83,84).

Im Anschluss an die Leptin Rezeptor-Autophosphorylierung erfolgt eine Leptin-Signalgebung, welche die Januskinase-Tyrosinkinase-Signalwege sowie den Signaltransducer und -aktivator der Transkription, das Insulinrezeptorsubstrat /Phosphatidylinositol-3-Kinase, die extrazelluläre signalregulierte Kinase und die Adenosin-5'-Monophosphat-aktivierte Proteinkinase beeinflusst. Die Phosphatidylinositol-3-Kinase, die Mitogen-aktivierte Proteinkinase, die extrazelluläre signalregulierte Kinase sowie die Adenosin-5'-Monophosphat-aktivierte Proteinkinase werden durch Leptin aktiviert und initiieren dadurch verschiedene Signalwege. Die Induktion der genannten Signalwege führt zu anorexigenen Effekten, welche durch die Appetitunterdrückung, die Stimulation der Gewichtsabnahme sowie die erhöhte Thermogenese charakterisiert sind (85).

Leptin Rezeptoren sind auch im VTA vorhanden, wobei Leptin auf dopaminerge und gamma-aminobuttersäure-Neurone in dieser Region abzielt. Letztere sind für die Belohnungsschaltkreise des Gehirns von entscheidender Bedeutung (77,86). Die direkte Verabreichung von Leptin in den VTA resultiert ebenfalls in einer verminderten Nahrungsaufnahme (87). Ein langfristiger RNA-vermittelter Knockdown des Leptin Rezeptors im VTA resultiert in einer gesteigerten Nahrungsaufnahme, Bewegungsaktivität sowie einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber sehr schmackhaften Lebensmitteln. Die präsentierten Daten stützen die These, dass Leptin Rezeptoren im VTA eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Essverhaltens spielen. Zudem liefern sie funktionelle Belege für die direkte periphere metabolische Signalübertragung auf VTA-Dopamin-Neuronen (77).

#### 1.5.1.4 Leptin und Insulin

Insulin reguliert den Blutzuckerspiegel in erster Linie dadurch, dass es die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die Gewebe, z. B. das Fettgewebe, steigert und die Glukoseproduktion in der Leber hemmt (88). Im Fettgewebe stimuliert Insulin die Translokation des Glukosetransporters Typ 4 (GLUT4) aus einem intrazellulären Kompartiment an die Zellmembran (89) und steigert so die Glukoseaufnahme und -verwertung. Bei DM Typ2 sind die GLUT4-mRNA- und Proteinspiegel im Fettgewebe sowohl beim Menschen als auch bei Nagetieren herunterreguliert (90).

Eine gestörte adipoinsulare Achse ist ein frühes Anzeichen für eine metabolische Dysregulation bei Psychosen (91). Leptin ist ein anorexigenes Hormon und unterdrückt die Freisetzung von Insulin durch direkte Wechselwirkungen mit seinen Rezeptoren, die von  $\beta$ -Zellen exprimiert werden (92). Folglich kann ein Leptin Mangel zu einer exzessiven Insulinfreisetzung beitragen, welches ein adipogenes Hormon ist. Eine vermehrte Einlagerung von Fettgewebe bedingt eine Überproduktion von Leptin, was in der Konsequenz zu einer Leptin Resistenz führt (93). Eine persistierende Hyperinsulinämie resultiert in einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Leptin, während eine kurzfristige Hyperinsulinämie keinen Einfluss auf diese hat (94). Des Weiteren konnte in einer Studie mit zehn Männern nachgewiesen werden, dass eine Insulininfusion zu einer Erhöhung der Plasma-Leptin Konzentration führt (95). Es wird angenommen, dass Insulin die Leptin Produktion über den Glukosestoffwechsel stimuliert. Bei hohen Insulinspiegeln führt eine Blockade des Glukosetransports oder der Glykolyse zu einer Hemmung der Expression und Sekretion von Leptin in Adipozyten (86).

#### 1.5.1.5 Leptin als potenzieller Angriffspunkt in der Therapie der Adipositas

Die auf dem Leptin basierte Therapie hat sich bei adipösen Patienten mit Leptin-Genmutationen als wirksam erwiesen, indem sie das Energiegleichgewicht, die Glukosehomöostase und neuroendokrine Dysfunktionen wiederherstellt (86). In vielen Fällen von diätetischer Fettleibigkeit, bei denen bereits eine Hyperleptinämie vorliegt, konnte jedoch keine zufriedenstellende Wirksamkeit beobachtet werden. Zur Bekämpfung der Leptin Resistenz wurde eine Kombination aus Leptin und sensibilisierenden Therapien als pharmakologische Strategie zur Gewichtsabnahme evaluiert (85). In jüngeren Studien wurde die potenzielle Wirkung der Hemmung negativer Regulatoren des Leptin-Signalwegs (SOCS3 und PTP1B) auf die Wirkung der Leptin Verabreichung bei adipösen Personen untersucht. Diese Inhibitoren (wie Thiazolidindione und Trodusquemine) unterdrücken die Gewichtszunahme und reduzieren die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht bei Mäusen, wenn sie die Blut-Hirn-Schranke überqueren (96,97). Dies macht sie zu einer vielversprechenden Option zur Wiederherstellung der Leptin-Reaktionsfähigkeit. Des Weiteren wird die Mo-

dulation der Leptin Rezeptor-Endozytose und des intrazellulären Transports als potenzieller Ansatz zur Behandlung von Adipositas erachtet (85). Im Rahmen der Monotherapie mit Leptin wird festgestellt, dass die Mehrheit der adipösen Patienten erhöhte Plasma-Leptin Spiegel aufweist, wodurch eine Wirksamkeit dieser Behandlung nicht zu erwarten ist. In Bezug auf die Einteilung von Sensibilisatoren lässt sich eine Differenzierung in zwei Gruppen vornehmen. Dabei handelt es sich zum einen um Substanzen, welche die appetithemmende Wirkung von exogenem Leptin verstärken, jedoch nur einen geringen Einfluss auf den Gewichtsverlust ausüben. Hierzu zählen beispielsweise Meta-Chlorphenylpiperazin, Metformin und Betulin-säure. Die zweite Gruppe umfasst Verbindungen, welche bei adipösen Tieren mit Hyperleptinämie einen Gewichtsverlust induzieren und gleichzeitig die Leptin Empfindlichkeit wiederherstellen. Als Beispiele kann hier das Glucagon-ähnliche Peptid 1 (GLP-1) genannt werden (86).

## **2 Methoden**

Die vorliegende Diplomarbeit basiert auf einer umfassenden Literaturrecherche. Für die Bearbeitung wurden Inhalte aus medizinischen Fachbüchern sowie aus medizinischen Datenbanken wie Pubmed und Google Scholar herangezogen. Im Rahmen der Recherche wurden in den wissenschaftlichen Datenbanken folgende Schlagwörter verwendet: „Antipsychotika“, „metabolische Nebenwirkungen“, „molekulare Mechanismen“, „Rezeptor“, „Adipokine“ und „Leptin“.

### 3 Resultate

#### 3.1 Gewichtszunahme und metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika

Übergewicht und Adipositas treten bei Patientinnen und Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen doppelt so häufig auf wie in der Allgemeinbevölkerung (98). Besonders für Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie ist das Risiko für ein metabolisches Syndrom erhöht (99). Das metabolische Syndrom umfasst Dyslipidämie, Nüchternhyperglykämie, erhöhten Blutdruck und einen großen Taillenumfang (100). Gründe für ein metabolisches Syndrom sind ungünstige Lifestyle-Faktoren und genetische Einflüsse (44,101). Zudem sind fast 50 Prozent der Patientinnen und Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Antipsychotika behandelt wurden, übergewichtig. Laut der Weltgesundheitsorganisation WHO gilt für eine signifikante Gewichtszunahme bei einer Antipsychotika-Therapie (drei bis zwölf Monate) eine Erhöhung des Körpergewichts um sieben Prozent und ein Body-Mass-Index (BMI) über  $30\text{kg/m}^2$  (5,6). Der BMI gibt das Verhältnis von Gewicht zur Größe zum Quadrat an und ist das meist verwendete Instrument zur Einschätzung des Körpergewichts (102). 22 Studien verglichen neun Antipsychotika hinsichtlich des BMI-Anstiegs mit einem Placebo. Dabei verzeichneten Risperidon, Quetiapin, Sertindol, Clozapin und Olanzapin einen BMI-Anstieg, während keine BMI-Veränderungen bei Haloperidol und Aripiprazol gegenüber dem Placebo beobachtet wurden. Olanzapin verzeichnete den höchsten BMI-Anstieg (51). Die Einnahme von AAP ist gegenüber der Einnahme von KAP mit einem erhöhten Risiko eines metabolischen Syndroms verbunden, wobei Olanzapin und Clozapin am gefährdetsten dafür sind (45). Im Vergleich zu KAP und anderen Psychopharmaka wurde festgestellt, dass AAP das Risiko einer Gewichtszunahme erhöhen und dass diese am Behandlungsbeginn am höchsten ist (103,104).

Eine Metaanalyse zeigte, dass das Durchschnittsgewicht in den ersten vier bis zwölf Wochen der Behandlung mit Olanzapin, Risperidon und Paliperidon, die hauptsächlich zur Therapie der Schizophrenie eingesetzt werden um 0,6 bis fünf kg zunahm (103).

Die Gewichtszunahme hat gravierende Konsequenzen auf die Lebensqualität und die Therapie Adhärenz der Patientinnen und Patienten (105) und ist auch bei Kindern eine unerwünschte und häufig auftretende Nebenwirkung bei einer Behandlung mit AAP. Im Rahmen einer Studie konnte bei Jugendlichen eine signifikant höhere Gewichtszunahme unter Olanzapin und Risperidon gezeigt werden, als bei älteren Patientinnen und Patienten (106).

Untersuchungen zur antipsychotisch bedingten Gewichtszunahme bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten weisen durchgängig größere Effektstärken auf als Studien bei Erwachsenen, die unter ähnlichen Methoden durchgeführt wurden (107). Patientinnen und Patienten, die keine Medikamente erhalten haben, zeigen eine signifikant höhere Gewichtszunahme als solche, die in der Vergangenheit mit Antipsychotika behandelt wurden. So ist das Risiko einer Risperidon-induzierten Gewichtszunahme bei medikamentennaiven pädiatrischen Patientinnen und Patienten signifikant höher als bei Erwachsenen, die in der Vergangenheit mit Antipsychotika behandelt wurden. Diese Erkenntnisse basieren auf einer Studie, die die Gewichtszunahme und metabolischen Wirkungen von Antipsychotika in einer Kohorte von 272 antipsychotisch naiven ( $\leq 1$  Woche vor der Behandlung) pädiatrischen Patientinnen und Patienten untersuchte, die die Erstbehandlung mit einem von vier AAPs (Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon) erhielten. Die medikamenteninduzierte Gewichtszunahme war signifikant. Die Probanden nahmen bei jedem der AAPs an Gewicht zu. Das Ausmaß der Gewichtszunahme war über die gesamte Altersgruppe hinweg ähnlich (angepasst an die Körpergröße) und wurde nicht durch den Pubertätsstatus, die ethnische Zugehörigkeit oder das Geschlecht der Probanden beeinflusst (107).

Interessanterweise wurden Assoziationen zwischen einer Gewichtszunahme bei einer Behandlung mit AAP bei jugendlichen Patientinnen und Patienten und dem Vorliegen bestimmter Polymorphismen im Bereich des MC4R entdeckt. Diese Einzel-nukleotid-Polymorphismen befinden sich an einem Ort in der Nähe des MC4R. Dieser Bereich weist eine Übereinstimmung mit einer zuvor in umfangreichen genomweiten Assoziationsstudien zu Adipositas in der Allgemeinbevölkerung identifizierten Region auf (108).

Zu den metabolischen Nebenwirkungen von Antipsychotika gehören auch eine pathologische Glukosetoleranz sowie Hyperglykämien. Diese werden bei einer Therapie mit Olanzapin und Clozapin beschrieben, weniger bei Risperidon und Quetiapin (51). Eine rezente Metaanalyse mit etwa 600 Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus dem Jahr 2024 ergab wiederum, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clozapin, Olanzapin und Quetiapin hinsichtlich der Inzidenzraten von neu aufgetretenem DM Typ2 gab. Im Vergleich zu Risperidon weist Clozapin eine höhere Inzidenzrate auf (109). Das Spektrum reicht von einer Neumanifestation bis hin zur diabetischen Ketoazidose. Daher sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckerspiegels, der Glukosetoleranz und des HbA1C-Wertes erfolgen (6).

Auch ein gehäuftes Auftreten für Hyperlipidämien verzeichnet man bei einer Therapie mit Olanzapin und Clozapin. Eine engmaschige Kontrolle der Blutfette ist daher obligat. Risperidon und Quetiapin haben ein geringeres Risiko und bei einer Therapie mit Aripiprazol besteht kein erhöhtes Risiko für Hyperlipidämien (6,51).

AAP können auch eine Hypertriglyzeridämie verursachen. Das größte Risiko dafür haben Clozapin und Olanzapin, während beispielsweise bei einer Behandlung mit Aripiprazol die Triglyzerid Spiegel kaum bis gar nicht ansteigen (51). Clozapin und Olanzapin erhöhen auch die freien Fettsäuren (110).

Die nachfolgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die am häufigsten verwendeten AAP und deren assoziierte Gewichtszunahme, das Risiko für die Entwicklung von DM Typ2 sowie die potenziellen Auswirkungen auf das Lipidprofil:

Antipsychotikum	Gewichtszunahme	Erhöhtes Risiko für DM Typ2	Verschlechterung des Lipidprofils
Clozapin	+++	+++	+++
Olanzapin	+++	+++	+++
Quetiapin	++	++	++
Paliperidon	++	+	+
Risperidon	++	+	++
Sertindol	++	+	+
Aripiprazol	+	+	+
Amisulprid	+	+	+

*Tabelle 3: Gewichtszunahme, DM Typ2 und Lipidprofil der AAP in Anlehnung an (90). +++ sehr hohes Risiko, ++ mittleres Risiko, + geringes Risiko*

### 3.2 Mechanismen der Gewichtszunahme

Die zugrundeliegenden Mechanismen einer Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme sind vielfältig und miteinander vernetzt - einschließlich einer Appetitsteigerung, einem verminderten Grundumsatz und einem Bewegungsmangel, der wahrscheinlich im Zusammenhang mit der sedierenden Wirkung von Antipsychotika steht (82). Eine durch Antipsychotika induzierte Gewichtszunahme lässt sich auf die Induktion oder Verschlimmerung eines Ungleichgewichts zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch zurückführen (111).

Die Regulation von Appetit und Nahrungsaufnahme erfolgt durch die bereits beschriebenen Wirkungen von hypothalamischen monoaminergen Neurotransmittern und Neuropeptiden (90). Zudem gibt es ein wachsendes Interesse an der Bedeutung von Hormonen, die an der Nahrungsaufnahme beteiligt sind, wie etwa Leptin (82). Die Stimulation der hypothalamischen Leptin Rezeptoren führt zu einer Verringerung der Wirkung appetitanregender Signale. Gleichzeitig wird die Aktivität appetitzügelnder Hormone erhöht. Obgleich die primäre Wirkung von Leptin auf das Kör-

pergewicht zurückzuführen ist, induziert Leptin eine gesteigerte Stoffwechselaktivität der Skelettmuskulatur, welche sich in einer erhöhten Verwertung von Fettsäuren sowie einer gesteigerten Insulinwirkung manifestiert (112).

AAP wirken auch auf das Fettgewebe und sind in der Lage, die Differenzierung von Präadipozyten in Adipozyten zu stimulieren, wodurch sie einen Beitrag zur Fettgewebssmasse leisten. In der Tat konnte nachgewiesen werden, dass Clozapin die Expression von Transkriptionsfaktoren, die für die Adipozytendifferenzierung von essenzieller Bedeutung sind, signifikant erhöht (113).

AAP zeigen unterschiedliche Wirkung in Bezug auf die zelluläre Insulinwirkung und den Stoffwechsel in Adipozyten. Clozapin und Olanzapin hemmen den insulinstimulierten Glukosetransport in Adipozyten. Verantwortlich dafür ist eine Translokation des GLUT4 zur Zellmembran. Dieser Effekt resultiert in einer verminderten Glukoseaufnahme in die Adipozyten. Für Risperidon konnte ein derartiger Nachweis hingegen nicht erbracht werden. Es wurde auch nachgewiesen, dass KAP keine Insulinresistenz induzieren und die Lipogenese und Lipolyse nicht beeinflussen (114). In einer erst kürzlich durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass Olanzapin einen positiven Effekt auf die Adipogenese hat. Gleichzeitig reduziert Olanzapin die Lipolyse in Adipozyten, indem es die Perilipin-Phosphorylierung inhibiert. Diese ist ein wichtiger Lipolyseschritt in Adipozyten (115). Demnach bewirken AAP eine Insulinresistenz, stimulieren die Lipogenese und hemmen die Lipolyse. Diese Effekte von AAP auf Adipozyten könnten eine Erklärung für das erhöhte Vorkommen von Adipositas, DM Typ2 und Insulinresistenz bei AAP im Vergleich zu KAP sein (114).

Eine rezente präklinische Studie konnte zeigen, dass unter einer Antipsychotika-Behandlung erhöhte Leptin Spiegel auftreten, bevor eine massive Gewichtszunahme zu beobachten ist. Diese Hyperleptinämie fungiert als zentraler Faktor in der Entwicklung von Adipositas und einer Glukoseintoleranz. Durch die Antipsychotika-induzierte Hyperleptinämie kommt es zu einer Überaktivität des Immunsystems, da Leptin die Immunfunktion reguliert. Die Monozytenproliferation nimmt zu und im Anschluss erfolgt die Reifung dieser Zellen zu Makrophagen, die das Fettgewebe und die Leber infiltrieren. Die Folge sind periphere und zentrale Entzündungen. Eine Entzündung im Hypothalamus kann daher die POMC- und AgRP-Genexpression beeinträchtigen, indem sie den Hunger-Sättigungs-Kreislauf beeinflusst. Kommt es

zu einer Normalisierung der Leptin Konzentration durch einen Leptin-neutralisierenden Antikörper zeigen sich signifikante Effekte bezüglich der Reduktion von Entzündungszuständen im Fettgewebe und im ZNS. Die Folge ist eine Normalisierung der Gewebekompostase und eine Verbesserung der Glukosetoleranz. Außerdem normalisiert sich die Expression von POMC und AgRP. Die Kombination von Leptin-neutralisierenden Antikörpern mit Antipsychotika könnte in Zukunft die metabolischen Nebenwirkungen verhindern (116).

### 3.2.1 Leptin und Studien zu Schizophrenie und Psychosen

Im Rahmen einer Metaanalyse wurden die Spiegel von sieben verschiedenen appetitregulierenden Hormonen bei Patientinnen und Patienten überprüft, die erstmalig an einer Psychose erkrankt waren. Unter den untersuchten Hormonen befand sich auch Leptin. Von den 31 eingeschlossenen Studien wurden die Leptin Spiegel in zehn Studien gemessen. Das Ergebnis zeigte, dass bereits zu Beginn der Psychose der Leptin Spiegel bei antipsychotisch-naiven Patientinnen und Patienten gegenüber den Kontrollpersonen signifikant erniedrigt war. Der Insulinspiegel wurde in 24 Studien überprüft und war gegenüber den Kontrollpersonen signifikant erhöht (91).

In einer weiteren Studie wurden die Spiegel von Adiponektin, Insulin, Leptin, Glukose, Gesamtcholesterin, Lipoproteinen und Triglyzeriden bei 35 Patientinnen und Patienten, die erstmalig an einer Psychose erkrankten, 33 nicht betroffenen Nachkommen von Schizophrenie-Patientinnen und Patienten und 32 gesunden Kontrollpersonen in Bezug auf kognitive Leistungsfähigkeit und psychopathologische Manifestation untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass antipsychotisch-naive Patientinnen und Patienten, die an Ersterkrankungen im schizophrenen Formenkreis leiden, eine gestörte hormonelle Regulation des Appetits aufweisen. Diese zeichnet sich durch eine signifikante Abnahme der Spiegel von Leptin und HDL aus. Die gemessenen Insulin- und Triglyzerid Spiegel waren hingegen deutlich erhöht im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die Ergebnisse dieser Studie legen eine Beeinträchtigung der adipoinsularen Achse in der Entstehungsphase von frühen Psychosen nahe (93).

Eine weitere wissenschaftliche Untersuchung befasste sich mit dem Zusammenhang zwischen Plasma-Leptin, dem Fettsäureprofil der Erythrozytenmembranen, BMI und psychotischen Symptomen bei Patientinnen und Patienten mit einer erstmals diagnostizierten Psychose aus dem Formenkreis der schizophreniformen Störungen und Patientinnen und Patienten, die chronisch an Schizophrenie erkrankt waren (117). In die Studie wurden 22 medikamentennaive Patientinnen und Patienten mit Erstepisoden-Psychose, 21 chronische Schizophrenie-Patientinnen und Patienten, die mit AAP behandelt wurden, sowie 14 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Die psychiatrischen Symptome wurden zu Beginn der Studie anhand der kurzen psychiatrischen Bewertungsskala (BPRS) und der Skala für PANSS erfasst. Die Patientinnen und Patienten, die an chronischer Schizophrenie litten, wurden in den letzten ein bis fünf Jahren mit verschiedenen AAP wie Clozapin, Olanzapin oder Risperidon behandelt. Das Ergebnis dieser Studie war, dass bei Patientinnen und Patienten mit Erstepisoden-Schizophrenie der Plasma-Leptin-Wert signifikant niedriger war, während die Fettsäuren der Erythrozytenmembran im Vergleich zu den Kontrollpersonen deutlich höher ausfielen, nicht aber der BMI. Dies deutet darauf hin, dass die Leptin-Fettsäure-Synthese bereits im Schizophrenie-Anfangsstadium gestört ist (117).

Die chronischen Schizophrenie-Patientinnen und Patienten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Werte für Plasma-Leptin, BMI und Fettsäuren der Erythrozytenmembran. Es konnte eine positive Korrelation zwischen Plasma-Leptin und dem BMI festgestellt werden, jedoch nicht mit dem PANSS-Score oder den Fettsäuren der Erythrozytenmembran. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass eine mögliche frühe Manifestation metabolischer Komorbiditäten bei Schizophrenie in einer gestörten Leptin-Fettsäure-Biosynthese oder Signalübertragung liegen könnte. Die Studienresultate deuten darauf hin, dass die Verwendung von AAP die Schwere der Insulinresistenz und den gestörten Energiehaushalt verschärft. Zudem wurde festgestellt, dass AAP die Produktion von Leptin steigern. Die direkte hemmende Wirkung von Leptin auf die Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas lässt einen erhöhten Leptin Spiegel als signifikanten Risikofaktor für reduzierte Insulinsekretion und Hyperglykämie erscheinen, die bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Schizophrenie unter langfristiger AAP-Behandlung oft beobachtet wird (117).

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2016 befasste sich mit der Untersuchung von Unterschieden im Leptin bei Menschen mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen im Vergleich zu psychisch gesunden Kontrollpersonen (118). Dabei wurden die Rolle von Geschlecht, antipsychotischen Medikamenten, BMI und Psychosen analysiert. Es wurde auch die Krankheitsdauer, die Medikation und die Krankheitsepisode untersucht. Die Analyse umfasste 27 Artikel, die 1674 Personen mit Schizophrenie und deren verwandten Störungen und 2033 Kontrollpersonen repräsentieren. Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Leptin Spiegel nach Geschlecht, Medikation, Krankheit und Region zu vergleichen. Das Resultat war, dass die Leptin Spiegel bei Patientinnen und Patienten, die mehrere Krankheitsepisoden durchgemacht haben, höher waren, ebenso bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die AAP einnahmen, als in der psychisch gesunden Kontrollgruppe. Eine Analyse des Leptin Spiegels der Patientinnen und Patienten, die Clozapin bzw. Olanzapin einnahmen, ergab keine Unterschiede. Die Leptin Spiegel der Probanden mit Schizophrenie in Asien zeigten eine signifikante Erhöhung gegenüber anderen Regionen. Ebenfalls erhöht waren die Leptin Spiegel bei Frauen (118). Geschlechtsspezifische Unterschiede in den zirkulierenden Leptin Konzentrationen könnten auf mindestens zwei verschiedene Mechanismen zurückzuführen sein: Frauen weisen höhere zirkulierende Leptin Spiegel auf als Männer aufgrund eines höheren Fettgewebsanteils und einer höheren Leptin Produktion (119).

### 3.2.2 Leptin und Interleukin-6

Immuninflammatorische Mediatoren sind wichtig für die Signalübertragung im Gehirn und werden mit der Pathophysiologie der Schizophrenie in Verbindung gebracht (120). Das pro-inflammatorische Zytokin, Interleukin-6 (IL-6) fördert bekannterweise Entzündungen. Auch Leptin steht mit Entzündungsprozessen bei der Schizophrenie in Verbindung, indem es als proinflammatorisches Zytokin fungiert. Eine Studie verglich die Serumspiegel von IL-6 und Leptin bei 20 Schizophrenie-Patientinnen und Patienten mit den Werten von 19 gesunden Kontrollpersonen (121). Außerdem wurde die Beziehung zwischen IL-6 und Leptin untersucht. Die Analyse umfasste die Variablen Geschlecht, Alter und BMI. Die IL-6-Serumspiegel der Patientinnen und Patienten wiesen im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine

signifikante Erhöhung auf. Die Serum-Leptin Spiegel der Patientinnen und Patienten erreichten im Vergleich zu den Kontrollgruppen zwar höhere Werte, jedoch ohne statistische Signifikanz. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen IL-6 und der Dosis der Antipsychotika festgestellt, während keine signifikante Korrelation mit weiteren Variablen beobachtet wurde. Leptin korrelierte positiv mit dem Geschlecht und dem BMI. Die multiple Regressionsanalyse an Patienten ergab keinen Zusammenhang zwischen IL-6 und Leptin, auch nicht nach Anpassung an Geschlecht und BMI. Dies legt die Hypothese nahe, dass die Beziehung zwischen IL-6 und Leptin durch Adipositas moderiert wird (121).

### 3.2.3 Antipsychotika und Leptin

#### 3.2.3.1 Clozapin

In einer Studie von Brömel et.al. (1998) analysierte das Forschungsteam die Serum-Leptin Spiegel von 12 Patientinnen und Patienten (neun mit schizophrener und drei mit schizoaffektiver Störung) während einer Clozapin Behandlung (122). In dieser Studie wurden acht Patientinnen und Patienten zusätzlich mit KAP und anderen Psychopharmaka behandelt. Die Autoren berichteten, dass sich die Serum-Leptin Spiegel der Patientinnen und Patienten nach der Behandlung mit Clozapin signifikant geändert hatten. Dabei verdoppelten sich die Konzentrationen bei acht mit Clozapin behandelten psychotischen Patientinnen und Patienten. Die Auswertung erfolgte in Woche zwei. Keine signifikanten Veränderungen wurden hingegen bei chronischerer Behandlung (bis zur 10. Woche gegenüber Woche zwei) beobachtet. Die Nettounterschiede in der Kontrolle des Körpergewichts und im BMI zwischen dem Ausgangswert in Woche zwei zeigten positive Korrelationen mit dem relativen Anstieg des Serum-Leptin Spiegels. Es reichten niedrige Dosen an Clozapin aus, um diese Effekte zu erzielen. (122).

Ziel einer anderen Studie war es, den Einfluss von Clozapin auf die Hormone Leptin und Insulin in Bezug auf das Körpergewicht zu untersuchen (123). In die Studie wurden 19 Patientinnen und Patienten (11 Frauen und 8 Männer) eingeschlossen, die eine 10-wöchige Behandlung mit Clozapin bekommen hatten, während sie ambulant oder stationär behandelt wurden. Alle Patientinnen und Patienten erfüllten

die Kriterien einer chronischen Schizophrenie und sprachen auf bisher erfolgte Behandlungen nicht an. Fünf Patientinnen und Patienten erhielten als Vorbehandlung KAP (vier Probanden erhielten Haloperidol, ein Proband Pimozid), acht Patientinnen und Patienten bekamen AAP (vier Probanden erhielten Olanzapin, drei Probanden Risperidon und ein Proband erhielt Sulpirid). Sechs Patientinnen und Patienten waren mindestens einen Monat vor Studienbeginn medikamentenfrei. Die Erhebung der psychopathologischen Symptomatik erfolgte zu Studienbeginn sowie zum Ende der Behandlung mittels der PANSS für Schizophrenie. Zu Studienbeginn sowie nach vier und zehn Wochen Behandlung wurden die Leptin Spiegel bestimmt. Des Weiteren wurden zu Beginn und am Ende der Studie Messungen des Insulinspiegels, des Gewichts, des BMI und der Körperzusammensetzung erhoben. Die vorliegende Studie kommt zu dem Schluss, dass die Leptin- und Insulinspiegel im Serum am Ende der Studie im Vergleich zum Ausgangswert nur minimal erhöht waren. Die Varianzanalyse ergab keine signifikante Veränderung der Serum-Leptin Spiegel zwischen Studienbeginn, vier und 10 Wochen. Auch der Anstieg des Insulinspiegels erreichte nach 10 Wochen keine statistische Signifikanz. Die Behandlung mit Clozapin ging mit einem deutlichen Anstieg des BMI, der fettfreien Körpermasse und der Fettmasse einher, während der Wasseranteil signifikant abnahm. Die vorliegende Untersuchung ergab eine Korrelation zwischen der Veränderung des Leptin Spiegels und der Veränderung der Körperfettmasse. Es fand sich keine Korrelation zwischen der Veränderung des Seruminsulinspiegels und Veränderungen des Gewichts, des BMI oder der Körperzusammensetzung. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen des Insulin- und des Leptin Spiegels nach der Behandlung mit Clozapin festgestellt werden. In dieser Studie wurde der Leptin Spiegel durch eine 10-wöchige Behandlung mit Clozapin nicht bedeutend beeinflusst. Dies steht im Widerspruch zur oben angeführten Studie von Brömel et al. und deutet darauf hin, dass Leptin nicht der Grund für eine Clozapin-induzierte Gewichtszunahme ist, sondern eher eine Rolle im Regulationsmechanismus spielt (123).

Des Weiteren wurde von Monteleone et al. (2002) festgestellt, dass ein signifikanter Anstieg des zirkulierenden Leptins als prädiktiver Faktor für die Gewichtszunahme bei einer Clozapin-Behandlung zu betrachten ist (124). In dieser Studie wurden prospektiv das Körpergewicht und die Plasma-Leptin Spiegel von 13 Männern und

neun Frauen, die an Schizophrenie erkrankt waren, gemessen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine Langzeitbehandlung mit Clozapin. Nach zwei Wochen nahm das zirkulierende Leptin im Gegensatz zum Körpergewicht signifikant zu. Nach einer Dauer von sechs bzw. acht Monaten konnte eine inverse Korrelation zwischen dem Hormon Leptin und dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten festgestellt werden. Somit können frühzeitige Veränderungen der Leptin Sekretion eine Gewichtszunahme während der Clozapin-Einnahme voraussagen (124).

### 3.2.3.2 Olanzapin

In Bezug auf eine Erhöhung des Leptin Spiegels zeigen vorliegende Studien zur Behandlung mit Olanzapin eine gewisse Heterogenität der Ergebnisse. Im Wesentlichen wurde jedoch ein Anstieg des Leptin Spiegels festgestellt. Wang et al. (2006) berichteten als erste über sehr frühe Änderungen des Leptin Spiegels (125). Im Fokus der durchgeführten Studie stand die Untersuchung der Serumspiegel freier Fettsäuren bei 308 stationären Schizophrenie-Patientinnen und Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Antipsychotika erhielten, sowie die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen freien Fettsäuren, Nüchternblutzucker und Insulinresistenz. Es wurde eine signifikante Erhöhung der freien Fettsäuren festgestellt, die wiederum eine bemerkenswerte positive Korrelation mit dem Nüchternblutzucker und der Insulinresistenz aufwies. Dies deutet darauf hin, dass die erhöhten freien Fettsäuren den Blutzuckerstoffwechsel beeinflussen. Erhöhte freie Fettsäuren sind mit Insulinresistenz, DM Typ2 und dem metabolischen Syndrom assoziiert (125).

Peña et al. (2008) stellten in einer Stichprobe von 60 mit Olanzapin behandelten Patientinnen und Patienten nach einer Umstellung von KAP einen deutlichen Anstieg der Serum-Leptin Spiegel in Woche acht, jedoch nicht in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert, fest. Zudem wurde eine signifikante Gewichtszunahme sowie ein BMI-Anstieg verzeichnet, der dem Leptin Spiegel in Woche acht gleichkam (126).

In einer weiteren Studie wurden 21 Patientinnen und Patienten (14 Männer und 7 Frauen), bei denen Schizophrenie diagnostiziert wurde, und 21 Kontrollpersonen (9 Männer und 12 Frauen) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten bekamen eine Olanzapin-Monotherapie über sechs Wochen mit einer mittleren Dosis von

16,6 mg pro Tag verabreicht. Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Olanzapin-Gruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich des Körpergewichts zu Studienbeginn. Nach sechs Wochen zeigte sich jedoch eine deutliche Gewichtszunahme in der Olanzapin-Gruppe. Diese betrug bis zu neun Kilogramm. In gleicher Weise zeigte sich dies in Bezug auf die Erhöhung des Leptin Spiegels, der erst nach Studienende signifikant erhöht war. Somit konnte eine Korrelation zwischen der Veränderung des Körpergewichts und der Veränderung des Leptin Spiegels sowie des BMI in der Olanzapin-Gruppe festgestellt werden (127).

Eine Längsschnittstudie von Atmaca et al. (2003) untersuchte 45 Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie, die durch eine Monotherapie mit Quetiapin, Olanzapin oder Haloperidol behandelt wurden. Zu Studienbeginn sowie in der sechsten Woche erfolgte eine Untersuchung der Patientinnen und Patienten in Bezug auf die PANSS, dem BMI, das Gewicht, den Serum Leptin- und Triglyzeridspiegeln. Die Untersuchung ergab eine signifikante Zunahme des Gewichts, der Serumtriglyzerid- und Leptin Spiegel in der Olanzapin-Gruppe im Vergleich zu Quetiapin und Haloperidol (128).

Herran et al. (2001) führten eine Studie zur langfristigen antipsychotischen Behandlung und dem Leptin Spiegel bei 59 chronischen Schizophrenie-Patientinnen und Patienten durch. Die Kontrollgruppe umfasste ebenso 59 Probanden. In jeder Gruppe befanden sich 32 Männer und 27 Frauen. Als Antipsychotika wurden Phenothiazine, Haloperidol, Clozapin, Olanzapin und Risperidon verabreicht. Die vorliegende Studie ist die erste ihrer Art, die die Effekte einer langfristigen antipsychotischen Medikation auf den Leptin Spiegel im Serum beleuchtet. Die Studie kam zu dem Schluss, dass eine Korrelation zwischen den Leptin Spiegeln und einer Gewichtszunahme bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie besteht. Die Leptin Spiegel unterschieden sich nicht zwischen der Patientengruppe und den gesunden Probanden, die mit dem BMI übereinstimmten. Demgegenüber wiesen Probanden, die mit AAP wie Clozapin, Olanzapin oder Risperidon behandelt wurden, signifikante Unterschiede in den Leptin Spiegeln auf. Die höchsten Leptin Spiegel wurden bei Patientinnen und Patienten festgestellt, die mit Olanzapin behandelt wurden, die niedrigsten bei Probanden, die mit Risperidon behandelt wurden, und die mittleren Werte wurden bei Patientinnen und Patienten beobachtet, die mit Clozapin behandelt wurden. Der Unterschied in den Leptin Spiegeln zwischen Probanden,

die Olanzapin und Risperidon einnahmen, blieb an der Grenze der statistischen Signifikanz (129).

### 3.3 Strategien zur Verminderung der Antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme

Es gibt viele nicht-pharmakologische Interventionen bei einer Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme. Psychoedukative Interventionen sowie diätetische Maßnahmen haben sich in Kombination mit pharmakologischen Interventionen als erfolgreich erwiesen (130).

Bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms kann auch ein Umstieg auf ein gewichtsneutraleres AAP wie beispielsweise Aripiprazol angedacht werden. Aripiprazol oder Ziprasidon haben in einer Studie die besten Ergebnisse hinsichtlich metabolischer Nebenwirkungen erzielt. Diese Substanzen sind bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für Stoffwechselkomplikationen besonders wirksam (51).

In einer Studie wurde die Kombination von Clozapin und Aripiprazol bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie hinsichtlich des Körpergewichts und des BMI mit einer Monotherapie mit Clozapin verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine vorteilhafte Wirkung der Kombinationstherapie auf das Körpergewicht und den BMI (131).

#### 3.3.1 Wirksamkeit von Metformin bei Antipsychotika-assoziiierter Gewichtszunahme

„Metformin“, ein Antidiabetikum, das die Glukoseverwertung erhöht, die Glukoseproduktion in der Leber hemmt und einer Insulinresistenz vorbeugt, kann die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme deutlich verbessern (130). Die Effekte auf das Körpergewicht sind unter anderem durch einen verminderten Appetit bedingt (132). Interessanterweise wurde in präklinischen Studien auch gezeigt, dass Metformin die Leptin Sensitivität verbessern kann (133).

40 Patientinnen und Patienten, die an Schizophrenie litten, wurden für zwölf Wochen mit Olanzapin, 15mg pro Tag, und Metformin, 750mg pro Tag, oder nur mit

Olanzapin, 15mg pro Tag, behandelt (134). Diese Studie wurde im Doppelblindverfahren durchgeführt. Das Resultat war, dass Metformin sich als wirksam und sicher in der Verringerung der durch Olanzapin induzierten Gewichtszunahme und Insulinresistenz bei medikamentennaiven Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie in der ersten Episode erwies. Die Patientinnen und Patienten wiesen eine gute Adhärenz bezüglich dieser Art präventiver Intervention auf. Die Kombination von Metformin und einer Olanzapin-Therapie zeigte sich als signifikant wirksam bei der Verringerung der Körpermasse schizophrener Patientinnen und Patienten. Die Gewichtszunahme belief sich auf nicht mehr als sieben Prozent des Ausgangsgewichts und der Insulinresistenzindex blieb signifikant unter dem Niveau der nur mit Olanzapin behandelten Probanden (134).

In einer weiteren Studie wurden 24 schizophrene Probanden, die sich drei Monate lang einer Olanzapin-Therapie unterzogen hatten, zusätzlich acht Wochen lang mit Metformin, 1500mg pro Tag, behandelt. Die metabolischen Parameter wurden zu Studienbeginn sowie in den Wochen zwei, vier und acht mittels intravenösen Glukosetoleranztests quantitativ beurteilt. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikante Abnahme des Körpergewichts, der Nüchternwerte von Glukose, Triglyzeriden und Insulin, der Insulinsekretion und der Insulinresistenz. Der psychopathologische Zustand der Patientinnen und Patienten blieb während des Studienzeitraums unverändert (135).

### 3.3.2 Weitere Wirkstoffe bei einer Antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme

Als zweite Wahl steht „Topiramate“, ein Antikonvulsivum zur Gewichtsreduktion bei Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme zur Auswahl. Topiramate reduziert das Gewicht und den BMI signifikant bei Antipsychotika-bedingter Adipositas (136). Als Wirkmechanismus dafür wird unter anderem eine Erhöhung der Leptin Sensitivität verantwortlich gemacht (137). In einer Studie erhielten 43 Frauen, die mit Olanzapin behandelt wurden und an einer Gewichtszunahme litten, zehn Wochen lang zusätzlich ein Placebo oder Topiramate. Die Gruppe, die zusätzlich mit Topiramate behandelt wurde, verzeichnete am Studienende einen signifikanten Gewichtsverlust gegenüber der Placebogruppe. Topiramate wurde von allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern gut vertragen (138). Eine weitere Studie bestätigt diese Ergebnisse.

Darin wurden 72 medikamentennaive Patientinnen und Patienten zwölf Wochen lang mit Olanzapin und einem Placebo oder mit Olanzapin und Topiramamat behandelt. Auch hier zeigte sich am Studienende in der Gruppe, die mit Olanzapin und Topiramamat behandelt wurde, ein signifikanter Gewichtsverlust (139).

Positive Wirkungen bei Patientinnen und Patienten unter Olanzapin- bzw. Clozapin-Therapie wurden auch bei dem GLP-1-Agonisten „Liraglutid“ beschrieben. GLP-1, ein Inkretinhormon, das von den L-Zellen der Darmschleimhaut ausgeschüttet wird, fördert die Insulinsekretion und hemmt die Sekretion von Glukagon. Dadurch sinkt der Glukosespiegel im Plasma. Liraglutid wurde im Jahr 2015 zur Behandlung von Adipositas zugelassen, da es appetithemmend wirkt und dadurch die Nahrungsaufnahme hemmt. In einer Studie wurde die Wirkung von Liraglutid bei 96 Patientinnen und Patienten, die eine Olanzapin- oder Clozapin Behandlung erhielten, 16 Wochen lang untersucht (140). Die Patientinnen und Patienten hatten eine diagnostizierte Schizophrenie. Der BMI betrug 27 oder mehr und alle litten an einem Prädiabetes. Dieser wurde als ein erhöhter Nüchtern-Plasmaglukosespiegel von 110 bis 125 mg/dl definiert. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer bekamen 16 Wochen lang einmal täglich subkutan injiziertes Liraglutid oder ein Placebo. Nach Studienende verbesserte sich die Glukosetoleranz in der Liraglutid-Gruppe signifikant. Ebenso verringerte sich das Körpergewicht und der Taillenumfang sowie der BMI in dieser Gruppe deutlich gegenüber der Placebogruppe. Außerdem wurde eine Verringerung des Gesamtcholesterins und des LDL in der Liraglutid-Gruppe verzeichnet, sowie eine Reduktion des Gesamtkörperfettes (140). Interessanterweise konnte eine darauffolgende Publikation zeigen, dass die Verbesserung der Glukosetoleranz nach Liraglutid in jenen Patientinnen und Patienten stärker war, die höhere Leptin Spiegel vor Beginn der Liraglutid Therapie hatten (141). Demgegenüber wurden in der Liraglutid-Gruppe mehrere Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder ein Anstieg des Amylase Spiegels beobachtet als in der Placebogruppe (140). Weitere Studien, die Liraglutid zur Gewichtsreduktion bei Patientinnen und Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen untersuchten, bestätigen die positiven metabolischen Effekte von Liraglutid (142,143). Liraglutid kann auch als Augmentations-therapie zu einer Metformin Therapie bei Patientinnen und Patienten, die Clozapin oder Olanzapin erhalten, empfohlen werden (144).

## 4 Diskussion

Obwohl die Wirksamkeit von Antipsychotika gut belegt ist, haben sie jedoch eine Vielzahl an unerwünschte Nebenwirkungen, wie eine deutliche Gewichtszunahme unter bestimmten AAP, die die Therapietreue der Patientinnen und Patienten erheblich beeinträchtigen. Eine Gewichtszunahme fördert die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, das zu einer deutlich erhöhten Gesamtmortalität beiträgt (7,105). Die Behandlung und Prävention sind daher entscheidend, um die Lebensqualität zu verbessern und die Lebenserwartung zu verlängern. Die umfangreiche Recherche hat ergeben, dass viele verschiedene Mechanismen zu einer Gewichtszunahme unter einer laufenden Antipsychotika-Behandlung beitragen. Vor allem AAPs wirken auf hypothalamische Zentren über Dopamin-, Serotonin-, Histamin- und Muskarin Rezeptoren. Dadurch beeinflussen sie viele Neuropeptide und die AMPK, die bei der Regulierung des Appetits eine Rolle spielen. Höhere Dosen eines Antipsychotikums und eine längere Behandlungsdauer erhöhen ebenso das Risiko einer Gewichtszunahme. Dazu kommen patientenbezogene Faktoren wie genetische Faktoren, das Alter und das Geschlecht. Kinder und Jugendliche zeigen eine höhere Gewichtszunahme als Erwachsene. Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen Ausgangsgewicht nehmen tendenziell mehr an Gewicht zu. Ein ungesunder Lebensstil spielt ebenso eine Rolle bei der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme. AAP verschlechtern zudem die Glukosetoleranz und interagieren mit Leptin (7,44,101,107).

Die Rolle des Hormons Leptin, das im Fettgewebe produziert wird und für die Regulierung des Hungers und des Energiehaushaltes unter anderem verantwortlich ist, wurde in dieser vorliegenden Arbeit eingehend beleuchtet.

Aus den angeführten Studien geht hervor, dass eine Behandlung mit Antipsychotika mit einem Anstieg des Plasma-Leptins verbunden ist. Es kommt zur Hyperleptinämie und folglich zu einer Leptin Resistenz. Die Tatsache, dass eine konsequente Unterdrückung der Nahrungsaufnahme nicht zu beobachten ist, welche die normale Reaktion auf erhöhtes Leptin darstellt, deutet jedoch darauf hin, dass der Signalmechanismus von Leptin am Hypothalamus durch die pharmakologische Wirkung einiger Antipsychotika gestört werden kann (42).

Die Folge ist eine vermehrte Nahrungsaufnahme, die wiederum zu einer Gewichtszunahme führt. Die beeinträchtigte Leptin Funktion ist ein wesentlicher Faktor für die Gewichtszunahme unter Antipsychotika und eine Herausforderung in der Behandlung (145). Vielversprechende Optionen zur Gewichtsregulation bei einer Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme sind bislang eine Lebensstiländerung in Kombination mit pharmakologischen Interventionen wie beispielsweise Metformin (146). Diese wurden hinsichtlich ihrer Verträglichkeit und Wirksamkeit bereits ausreichend geprüft (147). Topiramate, ein Antikonvulsivum, das bei Epilepsie und zur Migräneprophylaxe eingesetzt wird, zeigt eine gute Wirksamkeit bei Antipsychotika-induzierter Adipositas, indem es die POMC-Spiegel durch eine gesteigerte Expression erhöht. Topiramate verbessert die Wirkung und die Signalübertragung von Insulin und Leptin im Hypothalamus in Verbindung mit einem Anstieg der UCP-1-Proteinspiegel im braunen Fettgewebe. Diese Effekte führen zu einer verringerten Nahrungsaufnahme und senken das Risiko einer Adipositas (137). Es bedarf weiterer intensiver Forschungen, um eine Gewichtszunahme unter einer Antipsychotika-Therapie möglichst minimieren zu können, um eine langfristige Compliance der Patientinnen und Patienten gewährleisten zu können und um das Wohlbefinden zu steigern.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Eschenhagen T, Oetjen E. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Lehrbuch und Nachschlagewerk für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie und Veterinärmedizin, für Ärzte, Zahnärzte, Apotheker und Tierärzte sowie für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verwandter Disziplinen. 13. Auflage. Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, Forth W, Henschler D, u. a., Herausgeber. München: Elsevier; 2022. 1236 S.
2. Kane JM. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. November 1999;46(10):1396–408.
3. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry*. 1. Oktober 2007;64(10):1123.
4. Department of Psychiatry, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland, Piotrowski P, M. Gondek T, Department of Psychiatry, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland, Królicka-Deręgowska A, Department of Psychiatry, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland, u. a. CAUSES OF MORTALITY IN SCHIZOPHRENIA: AN UPDATED REVIEW OF EUROPEAN STUDIES. *Psychiat Danub*. 26. Juni 2017;29(2):108–20.
5. Rothenhäusler HB, Täschner KL. Kompendium Praktische Psychiatrie: und Psychotherapie. 2. Aufl. 2012. Vienna: Springer Vienna Imprint Springer; 2012.
6. Benkert O, Hippus H, Herausgeber. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 13. Auflage. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2021. 956 S.
7. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*. 29. Oktober 2019;8(11):1336.
8. Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Ruth P, Schmidtko A. Pharmakologie kompakt: allgemeine und klinische Pharmakologie, Toxikologie. 1. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2016. 665 S.

9. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1. Januar 1987;13(2):261–76.
10. Yıldız M, İncedere A, Gürcan MB, Osman E. Brief Clinical Assessment Scale for Schizophrenia (BCAS-S): development, validity, and reliability study. *Archives of Neuropsychiatry* [Internet]. 2021 [zitiert 25. Februar 2025]; Verfügbar unter: <https://www.noropsikiyatriarsivi.com/submission/MakaleKontrol?Id=VFdwak1VOVVTVDA9>
11. Sonnenschein SF, Grace AA. Insights on current and novel antipsychotic mechanisms from the MAM model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. Februar 2020;163:107632.
12. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*. März 2011;63(1):182–217.
13. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, u. a. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. September 2013;382(9896):951–62.
14. Deutch AY, Moghaddam B, Innis RB, Krystal JH, Aghajanian GK, Bunney BS, u. a. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research*. März 1991;4(2):121–56.
15. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. August 2020;172:107704.
16. Redden L, Rendenbach-Mueller B, Abi-Saab WM, Katz DA, Goenjian A, Robieson WZ, u. a. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Dopamine D3 Receptor Antagonist ABT-925 in Patients With Acute Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. April 2011;31(2):221–5.

17. Girgis RR, Slifstein M, D'Souza D, Lee Y, Periclou A, Ghahramani P, u. a. Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [11C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology*. Oktober 2016;233(19–20):3503–12.
18. Goldman-Rakic PatriciaS, Castner StacyA, Svensson TorgnyH, Siever LarryJ, Williams GrahamV. Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* [Internet]. Juni 2004 [zitiert 28. November 2024];174(1). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-004-1793-y>
19. Yun S, Yang B, Anair JD, Martin MM, Fleps SW, Pamukcu A, u. a. Antipsychotic drug efficacy correlates with the modulation of D1 rather than D2 receptor-expressing striatal projection neurons. *Nat Neurosci*. August 2023;26(8):1417–28.
20. Karlsson P, Farde L, Härnryd C, Sedvall G, Smith L, Wiesel FA. Lack of apparent antipsychotic effect of the D1-dopamine receptor antagonist SCH39166 in acutely ill schizophrenic patients. *Psychopharmacology*. Oktober 1995;121(3):309–16.
21. Bagli M, Riederer, Peter, Laux, Gerd, Pöldinger, Walter, Herausgeber. *Neuro-Psychopharmaka. 4: Neuroleptika / mit Beitr. von M. Bagli. 2., neu bearb. Aufl. Bd. 4.* Wien New York: Springer; 1998. 536 S.
22. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *CN*. 21. August 2018;16(8):1210–23.
23. Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocrine Reviews*. 1. August 2019;40(4):1092–107.
24. Tecott LH. Serotonin and the Orchestration of Energy Balance. *Cell Metabolism*. November 2007;6(5):352–61.

25. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, u. a. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptors. *Nature*. April 1995;374(6522):542–6.
26. Masaki T, Yoshimatsu H. The hypothalamic H<sub>1</sub> receptor: a novel therapeutic target for disrupting diurnal feeding rhythm and obesity. *Trends in Pharmacological Sciences*. Mai 2006;27(5):279–84.
27. Reiner PB, Kamondi A. Mechanisms of antihistamine-induced sedation in the human brain: H<sub>1</sub> receptor activation reduces a background leakage potassium current. *Neuroscience*. April 1994;59(3):579–88.
28. He M, Deng C, Huang XF. The Role of Hypothalamic H<sub>1</sub> Receptor Antagonism in Antipsychotic-Induced Weight Gain. *CNS Drugs*. Juni 2013;27(6):423–34.
29. Lage R, Diéguez C, Vidal-Puig A, López M. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. *Trends in Molecular Medicine*. Dezember 2008;14(12):539–49.
30. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, u. a. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 1. April 2004;428(6982):569–74.
31. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H<sub>1</sub> receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 27. Februar 2007;104(9):3456–9.
32. Arner P. Human fat cell lipolysis: Biochemistry, regulation and clinical role. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Dezember 2005;19(4):471–82.
33. Scriba D, Aprath-Husmann I, Blum W, Hauner H. Catecholamines suppress leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via beta<sub>1</sub>- and beta<sub>2</sub>-adrenergic receptors. *European Journal of Endocrinology*. 1. September 2000;439–45.

34. Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E, Nomikos GG, Calligaro DO, Mckinzie DL. Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Oktober 2003;27(7):1125–43.
35. Kruse AC, Hu J, Pan AC, Arlow DH, Rosenbaum DM, Rosemond E, u. a. Structure and dynamics of the M3 muscarinic acetylcholine receptor. *Nature*. Februar 2012;482(7386):552–6.
36. Yamada M, Miyakawa T, Duttaroy A, Yamanaka A, Moriguchi T, Makita R, u. a. Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature*. März 2001;410(6825):207–12.
37. Gautam D, Gavrilova O, Jeon J, Pack S, Jou W, Cui Y, u. a. Beneficial metabolic effects of M3 muscarinic acetylcholine receptor deficiency. *Cell Metabolism*. November 2006;4(5):363–75.
38. Sudar FP, Zekerallah SS, Paulzen M, Mathiak K, Gaebler AJ. Unraveling antipsychotic induced weight gain in schizophrenia – A proof-of-concept study exploring the impact of the cumulative historical occupancy of different receptors by antipsychotics. *Psychiatry Research*. Juni 2025;348:116452.
39. Jeong JH, Lee DK, Jo YH. Cholinergic neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate food intake. *Molecular Metabolism*. März 2017;6(3):306–12.
40. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second Generation Antipsychotic-Induced Type 2 Diabetes: A Role for the Muscarinic M3 Receptor. *CNS Drugs*. Dezember 2013;27(12):1069–80.
41. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur psychiatr*. Juni 2010;25(S2):S12–21.
42. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*. Januar 2010;125(1):169–79.

43. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical Antipsychotic-Induced Weight Gain: Insights into Mechanisms of Action. *CNS Drugs*. Dezember 2011;25(12):1035–59.
44. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends in Molecular Medicine*. Februar 2011;17(2):97–107.
45. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, u. a. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. September 2019;394(10202):939–51.
46. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, u. a. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clin Pharmacokinet*. Dezember 2018;57(12):1493–528.
47. Dong S, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Sifakis S, Wang D, Burschinski A, u. a. A network meta-analysis of efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Juni 2024;274(4):917–28.
48. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang S bin, Rao W wang, u. a. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med*. März 2020;50(4):583–94.
49. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. Juni 2008;192(6):406–11.
50. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, u. a. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. Mai 2018;9(5):237–56.

51. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, u. a. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. Januar 2020;7(1):64–77.
52. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 20. August 2018;23(8):2087.
53. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v . first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. November 2016;209(5):385–92.
54. Masdrakis VG, Baldwin DS. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: systematic review. *European Neuropsychopharmacology*. April 2023;69:4–23.
55. Arranz B, San L, Dueñas RM, Centeno M, Ramirez N, Salavert J, u. a. Lower weight gain with the orally disintegrating olanzapine than with standard tablets in first-episode never treated psychotic patients. *Human Psychopharmacology*. Januar 2007;22(1):11–5.
56. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, u. a. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm*. 6. Februar 2007;114(2):273–80.
57. Kadakia A, Dembek C, Heller V, Singh R, Uyei J, Hagi K, u. a. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. Dezember 2021;21(1):249.
58. Maher AR, Theodore G. Summary of the Comparative Effectiveness Review on Off-Label Use of Atypical Antipsychotics. *JMCP*. Juni 2012;18(5 Supp B):1–20.

59. Corena-McLeod M. Comparative Pharmacology of Risperidone and Paliperidone. *Drugs R D*. Juni 2015;15(2):163–74.
60. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, u. a. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Risperidone for the Treatment of Aggression, Agitation, and Psychosis of Dementia. *J Clin Psychiatry*. 15. Februar 2003;64(2):134–43.
61. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, u. a. Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *N Engl J Med*. August 2002;347(5):314–21.
62. Sun WW, Li LY, Huang XF, Shi YC, Yang HQ, Song ZY, u. a. The central mechanism of risperidone-induced hyperprolactinemia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Juni 2017;76:134–9.
63. Wan X, Zeng F, Huang X, Yang H, Wang L, Shi Y, u. a. Risperidone stimulates food intake and induces body weight gain via the hypothalamic arcuate nucleus 5-HT<sub>2c</sub> receptor—NPY pathway. *CNS Neurosci Ther*. Mai 2020;26(5):558–66.
64. Sifakis S, Wu H, Wang D, Burschinski A, Nomura N, Takeuchi H, u. a. Antipsychotic dose, dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy and extrapyramidal side-effects: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Mol Psychiatry*. August 2023;28(8):3267–77.
65. Elsayed M, Abdel-kahaar E, Gahr M, Connemann BJ, Denking M, Schönfeldt-Lecuona C. Arrhythmias related to antipsychotics and antidepressants: an analysis of the summaries of product characteristics of original products approved in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. Mai 2021;77(5):767–75.
66. Kowalczyk E, Koziej S, Soroka E. Advances in Mood Disorder Pharmacotherapy: Evaluating New Antipsychotics and Mood Stabilizers for Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Med Sci Monit [Internet]*. 8. August 2024 [zitiert 17. Februar 2025];30. Verfügbar unter: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/945412>

67. Hebbrecht K, Morrens M, Neels H, Roosens L, Sabbe BGC. Pharmacokinetic evaluation of the aripiprazole (once-monthly) injection for the treatment of bipolar disorder. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 3. Oktober 2018;14(10):999–1005.
68. Muneer A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 7. April 2016 [zitiert 17. Februar 2025]; Verfügbar unter: <http://www.cureus.com/articles/4017-the-treatment-of-adult-bipolar-disorder-with-aripiprazole-a-systematic-review>
69. Cuomo A, Beccarini Crescenzi B, Goracci A, Bolognesi S, Giordano N, Rossi R, u. a. Drug safety evaluation of aripiprazole in bipolar disorder. *Expert Opinion on Drug Safety*. 3. Juni 2019;18(6):455–63.
70. Silveira Da Mota Neto JI, Soares BG, Silva De Lima M. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Schizophrenia Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 22. April 2002 [zitiert 18. Februar 2025];2013(1). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001357>
71. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. Januar 2009;373(9657):31–41.
72. Caley CF, Cooper CK. Ziprasidone: The Fifth Atypical Antipsychotic. *Ann Pharmacother*. Mai 2002;36(5):839–51.
73. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*. Dezember 2016;231(3):R77–99.
74. Flier JS, Ahima RS. Leptin physiology and pathophysiology: knowns and unknowns 30 years after its discovery. *Journal of Clinical Investigation*. 2. Januar 2024;134(1):e174595.
75. Fonseca M, Carmo F, Martel F. Metabolic effects of atypical antipsychotics: Molecular targets. *J Neuroendocrinology*. Dezember 2023;35(12):e13347.

76. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. Januar 2015;64(1):24–34.
77. Sentissi O, Epelbaum J, Olie JP, Poirier MF. Leptin and Ghrelin Levels in Patients With Schizophrenia During Different Antipsychotics Treatment: A Review. *Schizophrenia Bulletin*. 20. August 2008;34(6):1189–99.
78. Harvey J, Ashford MLJ. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology*. Juni 2003;44(7):845–54.
79. Ahima RS. Leptin and the Neuroendocrinology of Fasting. In: Ur E, Herausgeber. *Frontiers of Hormone Research* [Internet]. Basel: KARGER; 1999 [zitiert 20. Februar 2025]. S. 42–56. Verfügbar unter: <https://karger.com/books/book/2336/chapter/5726970>
80. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant Mouse OB Protein: Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural Networks. *Science*. 28. Juli 1995;269(5223):546–9.
81. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From Lesions to Leptin. *Neuron*. Februar 1999;22(2):221–32.
82. Endomba FT, Tankeu AT, Nkeck JR, Tochie JN. Leptin and psychiatric illnesses: does leptin play a role in antipsychotic-induced weight gain? *Lipids Health Dis*. Dezember 2020;19(1):22.
83. White DW, Tartaglia LA. Leptin and OB-R: Body weight regulation by a cytokine receptor. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. Dezember 1996;7(4):303–9.
84. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, u. a. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cellular Molecular Medi*. Februar 2018;22(2):716–27.
85. Vilariño-García T, Polonio-González M, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, u. a. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes. *IJMS*. 16. Februar 2024;25(4):2338.

86. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, u. a. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol.* 18. Mai 2021;12:585887.
87. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, u. a. Leptin Receptor Signaling in Midbrain Dopamine Neurons Regulates Feeding. *Neuron.* September 2006;51(6):801–10.
88. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* Dezember 2001;414(6865):799–806.
89. Sano H, Kane S, Sano E, Mîinea CP, Asara JM, Lane WS, u. a. Insulin-stimulated Phosphorylation of a Rab GTPase-activating Protein Regulates GLUT4 Translocation. *Journal of Biological Chemistry.* April 2003;278(17):14599–602.
90. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *European Neuropsychopharmacology.* Januar 2015;25(1):1–16.
91. Misiak B, Bartoli F, Stramecki F, Samochowiec J, Lis M, Kasznia J, u. a. Appetite regulating hormones in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* Juli 2019;102:362–70.
92. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic  $\beta$ -cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 1. Januar 2000;278(1):E1–14.
93. Lis M, Stańczykiewicz B, Pawlik-Sobecka L, Samochowiec A, Reginia A, Misiak B. Assessment of Appetite-Regulating Hormones Provides Further Evidence of Altered Adipoinsular Axis in Early Psychosis. *Front Psychiatry.* 29. Mai 2020;11:480.
94. Nogueiras R, Wilson H, Rohner-Jeanrenaud F, Tschöp MH. Central nervous system regulation of adipocyte metabolism. *Regulatory Peptides.* August 2008;149(1–3):26–31.

95. Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, u. a. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*. 1. April 1998;47(4):544–9.
96. Cho H. Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) and Obesity. In: *Vitamins & Hormones* [Internet]. Elsevier; 2013 [zitiert 22. Februar 2025]. S. 405–24. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retreive/pii/B9780124077669000171>
97. Lantz KA, Hart SGE, Planey SL, Roitman MF, Ruiz-White IA, Wolfe HR, u. a. Inhibition of PTP1B by Trodusquemine (MSI-1436) Causes Fat-specific Weight Loss in Diet-induced Obese Mice. *Obesity*. August 2010;18(8):1516–23.
98. Dickerson FB, Brown CH, Kreyenbuhl JA, Fang L, Goldberg RW, Wohlheiter K, u. a. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand*. April 2006;113(4):306–13.
99. De Hert MA, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, u. a. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia Research*. März 2006;83(1):87–93.
100. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S, u. a. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals*. 8. März 2021;14(3):238.
101. Holt RIG, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetic Medicine*. Juni 2004;21(6):515–23.
102. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *International Journal of Epidemiology*. 1. Juni 2014;43(3):655–65.
103. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand SL. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. *npj Schizophr*. 27. Juni 2018;4(1):12.

104. Bak M, Fransen A, Janssen J, Van Os J, Drukker M. Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. Zhang XY, Herausgeber. PLoS ONE. 24. April 2014;9(4):e94112.
105. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. Schizophrenia Research. Januar 2004;66(1):51–7.
106. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, u. a. Weight Gain Associated With Olanzapine and Risperidone in Adolescent Patients: A Comparative Prospective Study. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. März 2002;41(3):337–43.
107. Correll CU. Cardiometabolic Risk of Second-Generation Antipsychotic Medications During First-Time Use in Children and Adolescents. JAMA. 28. Oktober 2009;302(16):1765.
108. Malhotra AK. Association Between Common Variants Near the Melanocortin 4 Receptor Gene and Severe Antipsychotic Drug–Induced Weight Gain. Arch Gen Psychiatry. 1. September 2012;69(9):904.
109. He Q, Zhu P, Liu X, Huo C. Association of new-onset diabetes mellitus in adults with schizophrenia treated with clozapine versus patients treated with olanzapine, risperidone, or quetiapine: A systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Research. September 2024;271:371–9.
110. Jassim G, Skrede S, Vázquez MJ, Wergedal H, Vik-Mo AO, Lunder N, u. a. Acute effects of orexigenic antipsychotic drugs on lipid and carbohydrate metabolism in rat. Psychopharmacology. Februar 2012;219(3):783–94.
111. Giskes K, Van Lenthe F, Avendano-Pabon M, Brug J. A systematic review of environmental factors and obesogenic dietary intakes among adults: are we getting closer to understanding obesogenic environments? Obesity Reviews [Internet]. Mai 2011 [zitiert 16. Dezember 2024];12(5). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-789X.2010.00769.x>

112. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophrenia Research*. März 2008;100(1–3):70–85.
113. Hemmrich K, Gummersbach C, Pallua N, Luckhaus C, Fehsel K. Clozapine enhances differentiation of adipocyte progenitor cells. *Mol Psychiatry*. 1. November 2006;11(11):980–1.
114. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical Antipsychotic Drugs Directly Impair Insulin Action in Adipocytes: Effects on Glucose Transport, Lipogenesis, and Antilipolysis. *Neuropsychopharmacol*. April 2007;32(4):765–72.
115. Matsuo T, Omori Y, Tomita T, Sadzuka Y. Olanzapine enhances adipogenesis and suppresses lipolysis in 3T3-L1 adipocytes under low-glucose and weak differentiation/maturation conditions. *Exp Ther Med*. 1. September 2022;24(5):647.
116. Zhao S, Lin Q, Xiong W, Li L, Straub L, Zhang D, u. a. Hyperleptinemia contributes to antipsychotic drug-associated obesity and metabolic disorders. *Sci Transl Med*. 22. November 2023;15(723):eade8460.
117. Khan MM. Disrupted leptin-fatty acid biosynthesis is an early manifestation of metabolic abnormalities in schizophrenia. *WJP*. 19. Juni 2022;12(6):827–42.
118. Stubbs B, Wang AK, Vancampfort D, Miller BJ. Are leptin levels increased among people with schizophrenia versus controls? A systematic review and comparative meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. Januar 2016;63:144–54.
119. Hellström L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *Journal of Internal Medicine*. April 2000;247(4):457–62.
120. Watanabe Y, Someya T, Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: Evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin Neurosci*. Juni 2010;64(3):217–30.

121. Neelamekam S, Nurjono M, Lee J. Regulation of Interleukin-6 and Leptin in Schizophrenia Patients: A Preliminary Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 28. Dezember 2014;12(3):209–14.
122. Brömel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, u. a. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry*. 1. Januar 1998;3(1):76–80.
123. Kıvırcık BB, Alptekin K, Çalışkan S, Çömlekçi A, Örük G, Tümüklü M, u. a. Effect of clozapine on serum leptin, insulin levels, and body weight and composition in patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. August 2003;27(5):795–9.
124. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, La Pia S, Maj M. Pronounced Early Increase in Circulating Leptin Predicts a Lower Weight Gain During Clozapine Treatment: *Journal of Clinical Psychopharmacology*. August 2002;22(4):424–6.
125. Wang C jie, Zhang Z jun, Sun J, Zhang X bing, Mou X dong, Zhang X rong, u. a. Serum Free Fatty Acids and Glucose Metabolism, Insulin Resistance in Schizophrenia with Chronic Antipsychotics. *Biological Psychiatry*. Dezember 2006;60(12):1309–13.
126. Pena R, Marquina D, Serrano A, Elfakih Y, Debaptista E, Carrizo E, u. a. Frequency of abnormal correlation between leptin and the body mass index during first and second generation antipsychotic drug treatment. *Schizophrenia Research*. Dezember 2008;106(2–3):315–9.
127. Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B. Plasma nitric oxide and leptin values in patients with olanzapine-induced weight gain. *Journal of Psychiatric Research*. Januar 2007;41(1–2):74–9.
128. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research*. März 2003;60(1):99–100.

129. Herrán A, García-Unzueta MT, Amado JA, De La Maza MT, Álvarez C, Vázquez-Barquero JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry*. Juli 2001;179(1):59–62.
130. Singh R, Bansal Y, Medhi B, Kuhad A. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives. *European Journal of Pharmacology*. Februar 2019;844:231–40.
131. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, u. a. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharm*. September 2010;13(08):1115–25.
132. Lee A, Morley JE. Metformin Decreases Food Consumption and Induces Weight Loss in Subjects with Obesity with Type II Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Obesity Research*. Januar 1998;6(1):47–53.
133. Kim YW, Kim JY, Park YH, Park SY, Won KC, Choi KH, u. a. Metformin Restores Leptin Sensitivity in High-Fat-Fed Obese Rats With Leptin Resistance. *Diabetes*. 1. März 2006;55(3):716–24.
134. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB, u. a. Metformin Addition Attenuates Olanzapine-Induced Weight Gain in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *AJP*. März 2008;165(3):352–8.
135. Chen CH, Chiu CC, Huang MC, Wu TH, Liu HC, Lu ML. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Mai 2008;32(4):925–31.
136. Wang C, Shi W, Xu J, Huang C, Zhu J. Outcomes and safety of concomitant topiramate or metformin for antipsychotics-induced obesity: a randomized-controlled trial. *Ann Gen Psychiatry*. Dezember 2020;19(1):68.

137. Caricilli AM, Penteado E, De Abreu LL, Quaresma PGF, Santos AC, Guadagnini D, u. a. Topiramate Treatment Improves Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling and Action and Reduces Obesity in Mice. *Endocrinology*. 1. September 2012;153(9):4401–11.
138. Nickel MK, Nickel C, Muehlbacher M, Leiberich PK, Kaplan P, Lahmann C, u. a. Influence of Topiramate on Olanzapine-Related Adiposity in Women: A Random, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Juni 2005;25(3):211–7.
139. Narula PK, Rehan HS, Unni KES, Gupta N. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*. Mai 2010;118(1–3):218–23.
140. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, u. a. Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1. Juli 2017;74(7):719.
141. Tomasik J, Rustogi N, Larsen JR, Jakobsen MI, Svensson CK, Vedtofte L, u. a. Leptin Serum Levels are Associated With GLP-1 Receptor Agonist-Mediated Effects on Glucose Metabolism in Clozapine- or Olanzapine-Treated, Prediabetic, Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin Open*. 1. Januar 2020;1(1):sgaa044.
142. Ishøy PL, Knop FK, Vilsbøll T, Glenthøj BY, Ebdrup BH. Sustained Weight Loss After Treatment With a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in an Obese Patient With Schizophrenia and Type 2 Diabetes. *AJP*. Juni 2013;170(6):681–2.
143. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, u. a. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardiometabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obesity Metabolism*. Februar 2019;21(2):293–302.

144. Vasiliu O. Therapeutic management of atypical antipsychotic-related metabolic dysfunctions using GLP-1 receptor agonists: A systematic review. *Exp Ther Med.* 1. Juni 2023;26(1):355.
145. Cortés B, Bécker J, Mories Álvarez MT, Marcos AIS, Molina V. Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* Februar 2014;68(2):127–32.
146. Zheng W, Zhang QE, Cai DB, Yang XH, Ungvari G, Ng C, u. a. Combination of Metformin and Lifestyle Intervention for Antipsychotic-Related Weight Gain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry.* Januar 2019;52(01):24–31.
147. Hiluy JC, Nazar BP, Gonçalves WS, Coutinho W, Appolinario JC. Effectiveness of Pharmacologic Interventions in the Management of Weight Gain in Patients With Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord [Internet].* 19. Dezember 2019 [zitiert 24. Februar 2025];21(6). Verfügbar unter: <https://www.psychiatrist.com/pcc/weight-gain-in-severe-mental-illness>

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

DeepL Write: Ihr KI-Schreibassistent, DeepL SE, <https://www.deepl.com/de/write>