

**Diplomarbeit**

**Die Auswirkungen von Antidepressiva auf das  
Körpergewicht**

eingereicht von

**Selma Masic**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr.med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische  
Medizin**

unter der Anleitung von

**Ass.Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.med.univ. Andreas Baranyi**

**Priv.-Doz. Mag. Dr. Andreas Meinitzer**

Graz, am 09.08.2016

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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.*

Graz, am 09.08.2016

Selma Masic eh

## Danksagungen

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

Ein großer Dank gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer Ass.Prof. Priv. -Doz. Mag. Dr.med. univ. Andreas Baranyi. Er gab mir zahlreiche Hilfestellungen, die konstruktive Kritik und nahm sich immer Zeit für mich, wenn dies von Nöten war.

Ebenfalls möchte ich mich bei Priv. -Doz. Mag. Dr. Andreas Meinitzer, der mein zweiter Diplomarbeitsbetreuer ist, bedanken.

Meinen Freunden Nadja, Peter, Doris, Martin und Bruno danke ich besonders für den starken emotionalen Rückhalt über die Dauer meines gesamten Studiums.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Schwester, meinem Neffen und meiner Nichte bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten.

Selma Masic,

Graz, 09.08.2016

## Zusammenfassung

Die Psychopharmakatherapie mit Antidepressiva hat die Prognose und die Lebensqualität vieler psychisch Erkrankter deutlich verbessert.

Neben den Vorteilen einer Antidepressiva-Therapie sind jedoch auch einige durch Antidepressiva verursachte Nebenwirkungen zu beachten.

So wird berichtet, dass einige wenige Antidepressiva zu erheblichen Gewichtszunahmen, bis hin zur Adipositas führen und auch die Glukosehomöostase beeinträchtigen können.

Die Adipositas ist nach der Definition der WHO als eine krankhafte Zunahme von Körperfett definiert, die zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führen kann. Für die Entstehung einer Adipositas sind viele Ursachen verantwortlich wie z.B. moderner Lebensstil, Stress, Essstörungen und auch Medikamente, wie z.B. bestimmte Psychopharmaka.

Von der Klasse der Antidepressiva und deren Wirkungen an den Rezeptoren hängt es ab, ob Gewichtszunahmen oder -abnahmen erwartbar sind.

Für die Gewichtszunahmen spielen möglicherweise das serotonerge und das histaminerge System eine entscheidende Rolle.

Der Zusammenhang zwischen einer Antidepressiva-Einnahme und Gewichtsveränderungen ist auch für die klinische Praxis wichtig, da eine stärkere Gewichtszunahme u.a. zur Entwicklung von Bluthochdruck, Arthrose und koronarer Herzkrankheiten beitragen kann. Fettleibigkeit und erhöhte abdominale Adipositas sind auch die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von einem metabolischen Syndrom und Diabetes Mellitus Typ 2.

Bei depressiven Patienten sollten daher das Körpergewicht und die Blutzuckerwerte überwacht werden, da der langfristige Einsatz von einigen Antidepressiva auch mit einem erhöhten Risiko für Diabetes Mellitus Typ 2 assoziiert sein könnte.

Eine Gewichtszunahme, die durch Antidepressiva verursacht wird, ist auch häufig ein wichtiger Grund für Non-Compliance und schlechte Behandlungsergebnisse. Eine Adipositas erhöht jedoch auch zusätzlich das Risiko für die Entwicklung von Depressionen.

Essstörungen sind häufig auftretende Erkrankungen, die durch ein verändertes Essverhalten gekennzeichnet sind. Durch die Essstörungen wird das Körpergewicht beeinflusst. So führen manche Essstörungen wie z.B. die Anorexia Nervosa zu Untergewicht. Andere wie die Bulimia Nervosa, die Binge Eating Störung und das Night-Eating Syndrom sind eher mit Adipositas assoziiert. Begleiterscheinungen von Essstörungen können depressive Verstimmungen sein. Deswegen spielt häufig, neben eine Psychotherapie, auch eine psychopharmakologische Therapie mit Antidepressiva eine wichtige Rolle.

**Methodik:** Die vorliegende Diplomarbeit basiert auf einer PubMed basierten Literaturrecherche der letzten 5 Jahre (2010- 2015) unter Einbezug der wichtigsten Originalarbeiten bzgl. einer Antidepressiva-Einnahme und konsekutiven Gewichtsveränderungen.

**Schlüsselwörter:** Antidepressiva, Gewichtsveränderung, Adipositas, metabolisches Syndrom, Diabetes Mellitus Typ 2

## Abstract

Psychopharmacotherapy with antidepressants has significantly improved the prediction and quality of life for many mentally ill people.

Apart from the advantages of antidepressant therapy, there are quite a few side effects caused by antidepressants that should be noted.

Some antidepressants have been reported to cause significant increase in weight, even obesity, as well as possibly harm glucose homeostasis.

According to WHO, obesity is defined as a pathological increase of the quantity of body fat, which can result in an impairment to health. There are many causes responsible for obesity, such as modern lifestyle, stress, eating disorders, but also drugs, such as certain psychotropic drugs.

Both the class of antidepressants and their effect on the receptors determine whether an increase or loss of weight are to be expected. The serotonergic and histaminergic systems might play a prominent role in the increase of weight.

The correlation between ingestion of antidepressants and weight change is important for clinical practice, as the increase in weight might contribute to be progression of high blood pressure, diabetes, arthrosis and coronary heart disease. Obesity and increased abdominal adiposity are the main risk factors for development of metabolic syndromes and diabetes mellitus type 2.

Therefore, body weight and blood sugar levels of depressed patients should be monitored, since the long-term use of certain antidepressants is associated with higher risk of diabetes mellitus type 2.

Increase in weight caused by antidepressants is a frequent reason for patient non-compliance, or poor treatment results.

Additionally, obesity increases the risk for the development of depression.

Eating disorders are frequently occurring illnesses, marked by altered eating behavior. Eating disorders influence body weight. Some eating disorders, such as anorexia nervosa, cause underweight. Others, such as bulimia nervosa, binge eating disorder and night eating syndrome are to be rather associated with

obesity. A side effect of eating disorders could be a depressive mood. Therefore, apart from psychotherapy, psychopharmacological treatment plays a prominent role.

**Method:** The master thesis here presented is predicated on PubMed-based literary research, including publications from the last five years (2010-2015). This comprehensive review takes into consideration the most significant and original studies regarding the intake of antidepressants in connection to consecutive weight gain.

**Keywords:** Antidepressants; Weight change; Obesity; Metabolic Syndrome; Diabetes Mellitus Type 2

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>2</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>ABKÜRZUNGEN UND GLOSSAR.....</b>	<b>9</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>10</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>11</b>
<b>2 URSACHE DER ADIPOSITAS UNTER BEACHTUNG DER PSYCHO-PHARMAKA INDUZIERTEN GEWICHTSZUNAHME .....</b>	<b>12</b>
2.1 Risikofaktoren für Übergewicht und Adipositas .....	13
<b>3 MÖGLICHE SOMATISCHE FOLGEERKRANKUNGEN DER ADIPOSITAS</b>	<b>14</b>
3.1 Diabetes Mellitus Typ 2 .....	14
3.2 Metabolisches Syndrom.....	15
<b>4 ANTIDEPRESSIVA UND GEWICHTSREGULATION - DER EINFLUSS VON ANTIDEPRESSIVA IN DER GEWICHTS-REGULATION BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT ESSSTÖRUNGEN.....</b>	<b>17</b>
4.1 Binge Eating-Störung .....	17
4.1.1 Behandlung der Binge-Eating-Störung.....	18
4.2 Bulimia Nervosa.....	18
4.2.1 Behandlung der Bulimia Nervosa.....	20
4.3 Anorexia Nervosa .....	21
4.3.1 Behandlung der Anorexia Nervosa .....	22
4.4 Night- Eating-Syndrom .....	23
4.4.1 Behandlung des Night- Eating Syndrom .....	24
<b>5 BEKANNTE BIOLOGISCHE MECHANISMEN DER GEWICHTSREGULATION UND DER EINFLUSS DER ANTIDEPRESSIVA AUF DIESE MECHANISMEN .....</b>	<b>25</b>
5.1 Leptin .....	25

5.2	Ghrelin .....	27
5.3	Tumornekrosefaktor - $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) .....	27
5.4	Interleukin (IL)-6 .....	28
5.5	Adiponektin .....	29
5.6	Cortisol .....	30
6	<b>ANTIDEPRESSIVA</b> .....	31
6.1	Einteilung der Antidepressiva nach Klassen .....	31
6.2	Antidepressiva und deren Affinität zu Rezeptoren .....	31
7	<b>ANTIDEPRESSIVA UND GEWICHTSVERÄNDERUNG</b> .....	33
7.1	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI).....	33
7.1.1	Escitalopram .....	33
7.1.2	Citalopram .....	36
7.1.3	Fluoxetin .....	38
7.1.4	Paroxetin.....	42
7.1.5	Sertralin .....	44
7.2	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI).....	48
7.2.1	Reboxetin.....	48
7.3	Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI).....	50
7.3.1	Venlafaxin und Duloxetin .....	50
7.4	Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum (NaSSA) .....	53
7.4.1	Mirtazapin .....	53
7.5	Noradrenalin-Dopamin –Wiederaufnahmehemmer (NDRI) .....	56
7.5.1	Bupropion.....	56
7.6	Trizyklische Antidepressiva.....	59
7.6.1	Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin.....	59
7.7	Serotonin-5HT <sub>2</sub> -Antagonist und Wiederaufnahmehemmer (SARI) .....	63
7.7.1	Trazodon.....	63
8	<b>DISKUSSION</b> .....	64
9	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	70

## Abkürzungen und Glossar

AD.....	Antidepressiva
BMI.....	Body-Mass-Index
GAD.....	Generalisierte Angststörung
H.....	Histamin Rezeptoren
ICD.....	Internationale statistische Klassifikation
IL.....	Interleukin
5-HT.....	Serotonin- Rezeptoren
LPS.....	Lipopolysacchariden
M.....	Muskarinrezeptoren
MAO.....	Monoaminoxidase
NA.....	Noradrenalin
NaSSA.....	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NARI.....	Noradrenalin Wiederaufnahmeinhibitor
NES.....	Night-Eating-Syndrom
NDRI.....	Noradrenalin Dopamin Wiederaufnahmeinhibitor
OB.....	obese
SARI.....	Serotonin-5-HT <sub>2</sub> -Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor
SERT.....	Serotonintransporter
SSRI.....	Selektive Serotonin Wiederaufnahmeinhibitor
SNRI.....	Serotonin Noradrenalin Wiederaufnahmeinhibitor
TNF- $\alpha$ .....	Tumornekrosefaktor- $\alpha$ .
TZA.....	Trizyklische Antidepressiva

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Antidepressiva und deren hemmende Wirkung nach Beubler 2007. ...	32
Tabelle 2. Wirkung von Escitalopram auf das Körpergewicht.....	35
Tabelle 3. Wirkung von Citalopram auf das Körpergewicht.....	37
Tabelle 4. Wirkung von Fluoxetin auf das Körpergewicht.....	40
Tabelle 5. Wirkung von Paroxetin auf das Körpergewicht .....	43
Tabelle 6. Wirkung von Sertralin auf das Körpergewicht.....	46
Tabelle 7. Wirkung von Reboxetin auf das Körpergewicht .....	49
Tabelle 8. Wirkung von SNRI auf das Körpergewicht.....	52
Tabelle 9. Wirkung von Mirtazapin auf das Körpergewicht.....	55
Tabelle 10. Wirkung von Bupropion auf das Körpergewicht.....	58
Tabelle 11. Wirkung von trizyklischen Antidepressiva auf das Körpergewicht .....	61
Tabelle 12. Wirkung von Trazodon auf das Körpergewicht.....	63

# 1 Einleitung

Antidepressiva (AD) sind die am dritthäufigsten in den USA verschriebenen Medikamente. Man nimmt an, dass Frauen 2,5x häufiger AD nehmen als Männer. Circa 23% der Frauen im Alter von 40 bis 59 Jahren nehmen aktuell AD [1].

Am häufigsten werden AD in der Behandlung von Depressionen eingesetzt, aber auch bei Panikstörungen, generalisierten Angststörungen (GAD), Sozialphobien und Zwangsstörungen, bei der sich z.B. das SSRI Escitalopram in einer Dosierung von 10- 20 mg/d als wirksames Therapeutikum zeigte [2]. Weitere Anwendungsgebiete von Antidepressiva sind Essstörungen, chronische Schmerzen und auch Schlafstörungen [3].

Die Depression ist eine häufige psychiatrische Erkrankung mit vielfältigen Symptomen und hoher Komorbidität [4]. Studien aus der allgemeinen Bevölkerung haben gezeigt, dass ein erhöhtes Körpergewicht häufiger bei Personen mit bestimmten psychischen Störungen auftritt [5, 6].

Eine Metaanalyse bestätigt die wechselseitige Verbindung zwischen Depression und Adipositas. Es wurde festgestellt, dass das Risiko für depressive Episoden bei Adipositas erhöht ist und umgekehrt. Diese Assoziation war bei US-Amerikanern im Vergleich mit Europäern stärker ausgeprägt [7], und galt sowohl für Erwachsenen als auch für Kinder und Jugendlichen, wobei weibliche Jugendliche eher betroffen waren [8].

Eine psychopharmakologisch induzierte Gewichtsveränderung, in erste Linie Gewichtszunahme kann für einige depressive Patienten auch der Grund für eine Non-Compliance sein [9].

Adipositas ist ein hoher Risikofaktor bezüglich der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [10]. In Verbindung mit anderen Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus [11], Fettstoffwechselstörungen [12] oder Bluthochdruck [13] wird die Gefahr eines Metabolischen Syndroms deutlich erhöht [14].

Eine depressive Erkrankung kann mit einer zentralen Adipositas, chronischen Entzündungen und einer Insulinresistenz assoziiert sein, die ursächliche Mechanismen für die Entstehung eines metabolischen Syndroms sein können [15]. Außerdem ist bekannt, dass im Rahmen einer depressiven Erkrankung neuroendokrine Veränderungen auftreten können, die das Metabolische Syndrom Risiko durch Einwirkung auf das Bauchfett, den Glukose-Stoffwechsel und die Blutdruckregulation beeinflussen könnten [16].

Depressive Menschen neigen dazu, sich schlecht zu ernähren, unter Schlafstörungen zu leiden, und weniger körperliche Aktivität zu betreiben. Dies sind Verhaltensweisen und bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms [17].

## **2 Ursache der Adipositas unter Beachtung der Psychopharmaka induzierten Gewichtszunahme**

Adipositas wird als eine anormale oder übermäßige Fettansammlung im menschlichen Körper definiert, die eine Gefahr für die Gesundheit der Betroffenen darstellt.

Ein grobes Maß für das Vorhandensein einer Adipositas ist der Body-Mass-Index (BMI). Die BMI Berechnung erfolgt durch die folgende Formel: Körpergewicht in Kilogramm / [Körpergröße in Metern]<sup>2</sup>. Eine Person mit einem BMI von 30 oder mehr wird in der Regel als fettleibig, eine Person mit einem BMI gleich oder größer als 25 als übergewichtig gewertet [18].

Übergewicht und Adipositas sind wichtige Risikofaktoren für eine Reihe von weit verbreiteten chronischen Krankheiten wie z.B. Diabetes, Herz-Kreislauf - Erkrankungen und Krebs [18].

Früher war die Adipositas überwiegend ein Gesundheitsproblem in Ländern mit hohem Einkommen, in der letzten Zeit sind jedoch auch zunehmend Menschen aus Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen von Übergewicht und Adipositas betroffen [18]. Vermehrt tritt Adipositas im städtischen Umfeld auf. In Industrieländern kommt Übergewicht bei Personen der unteren Sozialschichten wesentlich häufiger vor, als bei Personen mit höherer Schulausbildung und hohem Haushalteinkommen [19].

Die Entwicklung von Übergewicht könnte durch beengte Wohnverhältnisse, ein wenig entwickeltes Gesundheitsbewusstsein, chronischen Stress und eine geringere Fähigkeit, die Alltagsanforderungen zu bewältigen („non-coping“) begünstigt sein [19].

Das Adipositasrisiko ist somit nicht nur durch einen ungesunden Lebensstil (z.B. Bewegungsmangel, Fehlernährung) oder durch die ständige Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln erhöht, sondern auch durch psychosoziale Faktoren wie z.B. Schulbildung, Sozialstatus, Wohnverhältnisse und Partnerschaft und durch die Einnahme von bestimmter Psychopharmaka [19].

Eine neuere Studie konnte zeigen, dass therapieresistente Patienten, die nicht ausreichend auf ihre Antidepressiva-Therapie ansprachen häufig männlich, ledig, arbeitslos und fettleibig waren. Das Vorhandensein von Stoffwechselstörungen bei Patienten mit Depressionen wurde so mit einer verminderten Ansprechrate auf die Behandlung mit Antidepressiva assoziiert [20].

## **2.1 Risikofaktoren für Übergewicht und Adipositas**

Übergewicht und Adipositas sind mit einer Reihe von Faktoren assoziiert, die teilweise als ursächlich angesehen werden. Dabei handelt es sich um biologische, psychosoziale sowie um umweltbedingte Risikofaktoren.

Folgende Faktoren können zur Entwicklung von Übergewicht und Adipositas beitragen [21,22]:

- genetische Ursachen, familiäre Disposition
- Lebensstil (z.B. Fehlernährung, Bewegungsmangel)
- ständige Verfügbarkeit von Nahrung
- Stress
- depressive Erkrankungen
- Essstörungen (z.B. Bulimia Nervosa, Binge-Eating-Störung, Night-Eating Störung)
- endokrine Erkrankungen (z. B. Hypothyreose)
- Medikamente (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Antiepileptika, Antidiabetika, Glukokortikoide, einige Kontrazeptiva)

## **3 Mögliche somatische Folgeerkrankungen der Adipositas**

### **3.1 Diabetes Mellitus Typ 2**

Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) ist eine langfristige Stoffwechselstörung, die durch hohen Blutzucker, Insulinresistenz und relativen Mangel an Insulin charakterisiert ist. Typ-2-DM ist die häufigste Form von Diabetes mellitus und Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sind meist übergewichtig [23].

Fettleibigkeit generell und eine erhöhte abdominale Adipositas sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes [24] und so zentrale Bestandteile des metabolischen Syndroms [25].

Bei adipösen Personen, kommt es zu einer erhöhten Freisetzung von Glycerin, von Hormonen, von proinflammatorischen Zytokinen und andere Faktoren, die an der Entwicklung der Insulinresistenz beteiligt sein können [26].

Das Fettgewebe ist ein dynamisches endokrines Organ, das mehrere Mediatoren ausscheidet, die als Adipokine bekannt sind. Eine Dysregulation der Adipokin Sekretion, eine freie Fettsäuretoxizität und ortspezifische Unterschiede zwischen abdominalem und subkutanem Fettgewebe begünstigen eine abdominale Fettleibigkeit. Die abdominale Fettleibigkeit prädisponiert eine Entwicklung zur Insulinresistenz, und erhöht das Risiko an Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erkranken. Die Insulinresistenz spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des metabolischen Syndroms [27].

Personen mit metabolischen Syndrom oder DM2 zeigen ein charakteristisches Muster von Anomalien im Bereich der Serumlipide: geringe Konzentrationen an HDL und erhöhte Triglyceridwerte. Diese Dyslipidämie ist auch durch eine Erhöhung von Apolipoprotein B (apoB) gekennzeichnet [28].

Die Einnahme von einigen bestimmten Antidepressiva ist möglicherweise mit einem erhöhten relativen Risiko von Typ-2- Diabetes assoziiert [29].

## 3.2 Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom ist ein Symptomkomplex, der u.a. abdominale Fettleibigkeit, Dyslipidämie, erhöhte Nüchtern-Glukosewerte und Bluthochdruck umfasst und so mit schwerwiegenden Folgen für die körperliche Gesundheit, mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-2- Diabetes und mit einer erhöhten Mortalität, verbunden ist [30-33].

Außerdem kann das metabolische Syndrom mit einer Reihe von psychischen Symptomenkomplexen assoziiert sein z.B. mit Depressionen, mit Ängsten und mit Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten [34-36].

Nach dem NCEP-ATP-III wird das metabolische Syndrom durch das Vorhandensein von drei oder mehreren der folgenden Kriterien definiert [37]:

- Hoher Blutdruck:  $\geq 130/85$  mmHg oder antihypertensive Medikation
- Hohe Triglyceride:  $\geq 150$  mg /dl
- Niedrige HDL-Cholesterin:  $< 40$  mg /dl bei Männern  
 $< 50$  mg /dl bei Frauen
- Hohe Nüchternglukose:  $\geq 110$  mg /dl oder Antidiabetika Verwendung
- Abdominale Adipositas: Taillenumfang  $> 102$  cm bei Männern oder  
 $> 88$  cm bei Frauen

Alle der oben genannten Kriterien sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose und ergeben damit ein erhebliches Risiko für koronare Herzkrankheiten [38].

Die Fettleibigkeit und eine erhöhte abdominale Adipositas sind zentrale Bestandteile des metabolischen Syndroms [25]. Einige Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patienten mit Major Depression Symptomen höher ist [39-41].

Depressive Menschen neigen dazu, sich ungesünder zu ernähren, unter Schlafstörungen zu leiden, und weniger körperliche Aktivität zu betreiben. Alles Verhaltensweisen, die bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms sind [17].

Frauen mit einer Major Depression in der Krankengeschichte haben ein zweifach höheres Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln als Frauen ohne eine solche Vorgeschichte. Bei den Männern war die Assoziation allerdings viel schwächer ausgeprägt und erreichte keine statistische Signifikanz [39].

Eine neuere Meta-Analyse von 29 Querschnitts- und 11 prospektiven Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen der Depression und dem metabolischen Syndrom und zeigte eine bidirektionale Verbindung auf.

Patienten mit metabolischem Syndrom waren etwas älter, sie rauchten mehr, wiesen einen höheren mittleren BMI auf und waren körperlich weniger aktiv [15].

Einige wenige Antidepressiva könnten zusätzlich direkte Auswirkungen auf die verschiedenen Komponenten des metabolischen Syndroms ausüben [42].

Zum Beispiel dürfen trizyklische Antidepressiva, unabhängig von ihrer Wirkung auf das Körpergewicht, zu Insulinresistenz und zur Erhöhung der Serumlipide führen.

[38]

Einige spezifische Antidepressiva werden möglicherweise mit dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht [43].

Die Einnahme von trizyklische Antidepressiva dürfte mit erhöhter Nüchternplasmaglukose, mit Hypertonie, mit niedrigem HDL- Cholesterin [15,41] und mit erhöhten Triglyceridwerten assoziiert sein [15,37].

Selbst das SSRI Sertralin könnte eine Auswirkung auf die Körperzusammensetzung und den Kohlenhydratstoffwechsel haben [44].

Das gehäufte Vorkommen eines metabolischen Syndroms bei depressiven PatientInnen dürfte mehrere verschiedene Ursachen haben.

Es wird vermutet, dass neben neuroendokrinen- [45] und entzündlichen-Faktoren [46], auch Verhaltensfaktoren [47] und gewisse Psychopharmaka [38] hier eine Rolle spielen dürften.

## **4 Antidepressiva und Gewichtsregulation - Der Einfluss von Antidepressiva in der Gewichts- regulation bei PatientInnen und Patienten mit Essstörungen**

### **4.1 Binge Eating-Störung**

Die Binge Eating-Störung ist eine Essstörung, bei der es zu periodischen Heißhungeranfällen mit Verlust der bewussten Kontrolle über das Essverhalten kommt. Die Binge Eating-Störung ist häufig mit depressiven Episoden und Persönlichkeitsstörungen assoziiert [48].

An der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Binge-Eating-Störung ist eine Vielzahl psychischer, sozialer und biologischer Risikofaktoren beteiligt.

Folgende bekannte Faktoren erhöhen das Risiko für die Ausbildung einer Binge Eating-Störung [49]:

- häufige Diäten
- ein stark ausgeprägter Wunsch schlank zu sein
- eine Überbewertung der äußeren Erscheinung
- Eine Unzufriedenheit mit der eigenen Figur
- Vorbilder für riskantes Essverhalten (Modelllernen)
- depressive Symptome
- emotionales Essen
- ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI)
- ein niedriges Selbstwertgefühl
- eine gering ausgeprägte soziale Unterstützung

Die Binge Eating- Störung ist signifikant mit einer Fettleibigkeit und einer zentralen Adipositas assoziiert [50]

### **4.1.1 Behandlung der Binge-Eating-Störung**

In der Therapie der Binge-Eating-Störung (BES) werden Ernährungs- und Lebensstil-Änderungen erarbeitet.

Neben einer psychotherapeutischen Unterstützung werden auch psychopharmakologische Behandlungen empfohlen [51].

Wichtige Ziele bei der Behandlung der Binge Eating Störung sind eine Kontrolle der Essattacken und eine Abnahme des überschüssigen Körpergewichtes.

Darüber hinaus sollten aber auch Depressionen, soziale Ängste, Selbstwertkonflikte, Schamgefühle und Schwierigkeiten bei der Gefühlsregulation positiv beeinflusst werden [51].

SSRI und SNRI sind bei einer Binge-Eating-Störung wirksam, darüber hinaus zeigte eine Pharmakotherapie mit SSRI einen positiven Effekt für eine angestrebte Körpergewichtsreduktion, oft jedoch nur vorübergehend [52]. In einer Studie verbessert das SNRI Duloxetin nicht nur die depressive Symptomatik, sondern führte auch zu einer Verringerung des Binge-Eating, des Körpergewichtes und des BMI [52,53].

In einer weiteren Studie erzielten Escitalopram und ein Placebo ähnliche Werte in der Reduktion von Binge-Eating Episoden und von Binge Eating Tagen.

Jedoch wurde Escitalopram in dieser Studie mit einer statistisch signifikanten Gewichtsreduktion und eine Reduktion des Body-Mass-Index (BMI) assoziiert [54,55]. In einer Studie zu Fluvoxamin bewirkte dieses eine Reduktion der Binge-Eating Frequenz und der depressiven Stimmung. Zusätzlich schien Fluvoxamin einen positiven Effekt auf eine Gewichts- und BMI- Abnahme zu haben [55,56].

## **4.2 Bulimia Nervosa**

Die Bulimia Nervosa ist eine Essstörung, die durch episodische Essanfälle mit Kontrollverlust und bestimmten charakteristischen Verhaltensweisen gekennzeichnet ist.

Innerhalb kurzer Zeit werden große Mengen kalorienreicher Nahrungsmittel aufgenommen. Nach den Heißhungerattacken lösen viele bulimische Patienten

bei sich Erbrechen aus oder nehmen Laxanzien, weil sie Angst haben, durch die episodischen Essanfälle zu dick zu werden [57].

Man unterscheidet zwischen einer „Purging Form“ und einer „Nicht- Purging Form“ der Bulimie. Die erste ist mit selbstinduziertem Erbrechen und zusätzlichen Maßnahmen wie z.B. Missbrauch von Laxanzien, Diuretika, Appetitzuglern oder Schilddrusenpreparaten charakterisiert.

Bei der zweiten stehen exzessive Diäten und sportliche Bewegungen im Vordergrund [3].

Problematisch ist die Bulimia Nervosa auch wegen der extremen Verschwiegenheit bezuglich der Essattacken und des begleitenden Abfuhrmittelmissbrauchs. Patienten mit Bulimie können ein breites Spektrum von weiteren psychischen Erkrankungen aufweisen, z.B. Zwangs- und Angsterkrankungen und Depressionen, aber auch Substanzabhangigkeitsstorungen [58].

Etwa 90 % der Menschen mit diagnostizierter Bulimie sind Frauen in industriellen Ländern [59]. Die Ätiologie der Bulimia Nervosa ist komplex, aber der soziokulturelle Druck, dünn zu sein, und die ständige Entwicklung neuer Diäten scheinen das Risiko zu erhöhen [60].

Diagnostische Kriterien nach ICD 10 für eine Bulimia Nervosa (F50.2-3) sind [57]:

- wiederholte Essattacken
- übertriebene Beschäftigung mit der Kontrolle des Körpergewichts
- Anwendung aktiver Maßnahmen zur Gewichtsreduktion vor allem durch Erbrechen, Missbrauch von Medikamenten wie z. B. Abführmittel, entwässernde Medikamente oder Appetitzugler
- krankhafte Angst, dick zu werden
- mitunter anorektische Episoden

Die Bulimia Nervosa ist jene Essstörung, die mit Übergewicht assoziiert sein kann [61], wobei das Gewicht auch häufig im Normalbereich liegen kann [58].

Die aktuelle Lebenszeitprävalenz bei Frauen für die Entwicklung einer Bulimia Nervosa wird auf 1,5% geschätzt [62].

## 4.2.1 Behandlung der Bulimia Nervosa

Eine Psychotherapie stellt bei der Bulimia Nervosa eine wichtige Therapieoption dar, vor allem die kognitive Verhaltenstherapie zeigte bisher Kurz- und Langzeiterfolge.

Eine Therapie mit Antidepressiva kann jedoch zusätzlich erforderlich sein [63]. Frühere pharmakologische Behandlungen basierten auf der Verordnung von trizyklischen Antidepressiva, die Wirksamkeit bei der Verringerung von Binge-Episoden im Vergleich mit einem Placebo zeigten [64].

Die älteren Präparate wurden jedoch mit vermehrten unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert, sodass sich die psychopharmakologische Forschung heute auf die neueren SSRI konzentriert hat. So wurden z.B. die SSRI Fluvoxamin [65] und Sertralin [66] zur Reduktion der Binge / Purge Frequenz im Vergleich zu Placebos getestet.

Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit von Fluoxetin bei 150 Bulimia Nervosa Patienten. Die Autoren fanden heraus, dass nach 52 Wochen Behandlung mit Fluoxetin die Rezidivrate im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert werden konnte bzw. dass die Behandlung mit Fluoxetin den Zeitraum bis zu einem eventuellen Rezidiv verlängerte [67]. Auch reduzierte Fluoxetin die Binge / Purge Häufigkeit effektiv [67].

In einer weiteren Studie mit 91 Patienten über 16 Wochen wurden eine Gruppe mit einer kognitiven Verhaltenstherapie plus Placebo, eine Gruppe mit einer kognitiven Verhaltenstherapie plus gleichzeitige Verabreichung von Fluoxetin und eine Gruppe mit ausschließlich Fluoxetintherapie miteinander verglichen. Alle drei Interventionsmethoden waren in der Reduktion der Binge / Purge-Frequenz gleichwertig, aber eine Intervention mit Fluoxetin zeigte zusätzlich stärkere Verbesserungen der depressiven Symptomatik im Vergleich zur Placebo Intervention [68].

In einer weiteren Studie bestand die wirksamste Behandlung für eine Bulimia Nervosa aus einer Kombination von kognitiver Verhaltenstherapie und Fluoxetintherapie [62].

### 4.3 Anorexia Nervosa

Die Anorexia Nervosa oder Magersucht ist eine ernste psychische Erkrankung, bei der auf das Halten eines minimalen Gewichtes intensiv geachtet wird, mit ständig präsenter Angst vor einer Gewichtszunahme oder dick zu werden.

Gleichzeitig damit verbunden ist die intensive Beschäftigung mit der eigenen Körperform oder dem Körpergewicht („Körper-Schema Störung“).

Viele Menschen mit Anorexia Nervosa empfinden sich selbst als übergewichtig, obwohl sie eigentlich stark untergewichtig sind [69].

Eine Magersucht beginnt oft nach einer größeren Lebensveränderung oder nach Stress induzierten Ereignissen. Die Diagnose erfordert ein deutliches Untergewicht.

Die Einteilung der Schwere der Erkrankung basiert auf dem Body-Mass-Index, bei Erwachsenen mit leichter Erkrankung ist der BMI etwas mehr als 17, bei mittlerer Schwere der Erkrankung zwischen 16 und 17, und bei einer schweren Ausprägung liegt der BMI zwischen 15 und 16 oder sogar noch darunter [70].

Die Kriterien nach dem ICD-10 für eine Anorexia Nervosa sind [57,71]:

- Tatsächliches Körpergewicht liegt mindestens 15 % unter dem erwarteten Gewicht oder bei einem BMI von 17,5 oder weniger.
- Selbst herbeigeführter Gewichtsverlust durch Vermeidung von hochkalorischen Speisen durch selbstinduziertes Erbrechen, eine übertriebene körperlich gesteigerte Aktivität oder durch den Gebrauch von Appetitzüglern oder Diuretika.
- Körperschema-Störung: Eigene Gewichtsschwelle wird sehr niedrig angelegt- überwertige Angst, dick zu werden.
- Endokrine Störungen betreffen die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, bei Frauen kommt es zu Amenorrhö, bei Männern zu Libido- und Potenzverlust.
- Erhöhter Cortisolspiegel, Änderungen des Schilddrüsenhormon-metabolismus und der Insulinsekretion können vorliegen.

- Beginn der Erkrankung vor Pubertät und dadurch körperliche Entwicklungsstörung.

Die Anorexia Nervosa ist eine schwere psychische Störung mit einer relevanten biologischen Veranlagungskomponente, deren Ätiologie komplex und noch weitgehend unbekannt ist [72].

Obwohl der BMI ungewöhnlich niedrig ist, scheint es, dass die Anorexia Nervosa mit erhöhten inflammatorischen Zytokinen assoziiert ist wie z.B. Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- $\alpha$ , Interleukin (IL)-6, Interleukin (IL)-1 [73].

Erhöhte Entzündungsparameter sind auch mit depressiven und Angstsymptomen assoziiert, insbesondere gilt dies für den Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin (IL)-6 [46,74].

Die aktuelle Lebenszeitprävalenz bei Frauen für die Entwicklung einer Anorexia Nervosa wird auf 0,9% geschätzt [62].

#### **4.3.1 Behandlung der Anorexia Nervosa**

Da die Anorexia Nervosa mit dem Neurotransmitter Serotonin in Zusammenhang gebracht wird und oft komorbid mit Depressionen und Zwangsstörungen [75] auftritt, haben mehrere Studien die Wirksamkeit von SSRI geprüft, die im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva den Vorteil haben, besser verträglich zu sein [76-78]. Die Ergebnisse haben allerdings wenig Beweise für die Nützlichkeit von SSRI bei der Gewichtszunahme gezeigt [76-78].

Eine weitere Studie lieferte Hinweise, dass Fluoxetin zur Zustandsverbesserung und als Rückfallprophylaxe eventuell nützlich sein könnte [77].

Atypische Antipsychotika können helfen Angst, Unruhe und psychotische Symptome zu reduzieren und einige Präparate aus dieser Gruppe haben als häufige Nebenwirkung eine Gewichtszunahme [79]. Dies deutet darauf hin, dass diese Klasse von Arzneimitteln im Einzelfall bei der Behandlung einer Anorexia Nervosa nützlich sein könnte.

Eine andere Studie zeigte, dass Olanzapin bei der Erreichung einer schnelleren Gewichtszunahme förderlich sein könnte und eventuell zusätzliche obsessive Symptome bei Frauen mit Anorexia Nervosa mindern könnte [80].

In dieser Studie bestand die wirksamsten Behandlungen einer Anorexia Nervosa in einer Kombinationsbehandlung aus Olanzapin und Psychotherapie [80]. Eine Tierversuchstudie mit Mäusen zeigte, dass die Behandlung mit Olanzapin, aber nicht mit Fluoxetin, das Überleben bei Mäusen erhöhte. Fluoxetin erhöhte die Nahrungsaufnahme bei den Mäusen und reduzierte die dem Essen vorangehende Tätigkeit, aber sicherte nicht das Überleben [81].

#### **4.4 Night- Eating-Syndrom**

Die erste klinische Definition umfasst die Trias von Morgen-Anorexie, Abend-Hyperphagie (25% der gesamten Energieaufnahme nach 19 Uhr) und Schlaflosigkeit [82].

Eine neuere Definition lautet: „Das Night-Eating-Syndrom (NES) ist eine Essstörung, die durch ein zeitverzögertes Muster des Essens charakterisiert ist, bei dem Lebensmittel meistens am Abend und/oder in der Nacht konsumiert werden“ [83]. Das tägliche Muster des Essens, ist durch Aufnahme von mindestens 25 % der täglichen Kalorien nach dem Abendessen und nächtliches Erwachen um zu Essen bestimmt [84].

Nach Alison et al. (2010) sind mindestens drei der folgenden Merkmale notwendig, um das klinische Bild zu bestätigen [84]:

- Das Vorhandensein eines starken Drangs zwischen Abendessen und Schlafbeginn oder während der Nacht zu essen
- Der Glaube, dass man essen muss, um einzuschlafen zu können
- Schlaflosigkeit, in vier oder mehr Nächten pro Woche
- Mangelnder Wunsch mindestens viermal pro Woche am Morgen zu frühstücken
- Die Stimmung am Abend ist oft depressiv

Die Symptomatik muss mindestens 3 Monate andauern [84].

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass nächtliches Essen mit Fettleibigkeit assoziiert sei [82]. Einige Studien fanden auch tatsächlich eine starke positive Assoziation des NES mit Adipositas [83,85], andere Studien zeigten eine negative

Verbindung zum BMI und zur Adipositas [86], wobei es möglich ist, dass der Zusammenhang zwischen nächtlichem Essen und Übergewicht nur bei Erwachsenen beobachtet werden könnte.

Häufiges nächtliches Naschen dürfte mit einem erhöhten Risiko für psychische Störungen verbunden sein [83]. So zeigte sich in einigen Studien, dass das Night-Eating-Syndrom mit Depressionen, mit geringem Selbstwertgefühl [87] und mit Angststörungen [85] verbunden sein kann. Nächtliches Essen wurde häufiger bei der männlicheren Population beobachtet [83], es war stärker bei jungen Erwachsenen (18 bis 30 Jahren) vertreten, wurde aber sehr selten auch bei älteren Personen über 65 Jahren [86] registriert.

#### **4.4.1 Behandlung des Night- Eating-Syndroms**

Die bisher bekannten Behandlungsmethoden bei NES umfassen pharmakologische und psychologische Interventionen sowie Gewichtsverlust und Ernährungsumstellung [88].

Das NES ist durch einen verzögerten zirkadianen Rhythmus der Nahrungsaufnahme und durch spezifische neuroendokrine Funktionen gekennzeichnet [89]. Die Funktion der Serotonintransporter (SERT) ist erhöht. Bei der NES Therapie wird durch die Reduktion der SERT-Aktivität versucht, die postsynaptische Serotoninübertragung zu erhöhen um damit die NES Symptomatik zu verringern [89]. Es wurden positive Erfahrungen mit dem Einsatz von Antidepressiva bei der Behandlung von NES gemacht [90,91].

Allison et al. (2013) fanden in ihrer Open-Label Studie, dass Escitalopram eine signifikante Reduktion der Symptome bei NES induzierte [90].

Stunkard et al. (2006) bestätigten die Wirksamkeit von Sertralin bei der Behandlung von NES [91]. In dieser Studie wird von einer signifikanten Reduktion der Abend-Hyperphagie, einer Reduktion des nächtlichen Erwachens um zu essen und von einer Verbesserung der Stimmung und der Lebensqualität unter Sertralin-Behandlung berichtet.

Auch das Gewicht konnte deutlich bei übergewichtigen und fettleibigen Teilnehmern reduziert werden.

## **5 Bekannte biologische Mechanismen der Gewichtsregulation und der Einfluss der Antidepressiva auf diese Mechanismen**

In mehreren Studien der letzten Jahre wurde gezeigt, dass die bei Übergewicht in der Anzahl vermehrte und hypertrophierte Fettzellen als „endokrines Organ“ durch die Ausschüttung freier Fettsäuren und verschiedener Proteine (Adipokine), entscheidend zur Entwicklung von Glucosestoffwechselstörungen beitragen dürften. Insbesondere wurde belegt, dass die Adipokine Interleukin (IL)-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) eine Insulinresistenz hervorrufen können, während Adiponektin als endogener Insulinsensitizer erscheint. Darüber hinaus ist das adipozytensekretierte Protein Leptin bei der Appetitregulation besonders wichtig [92,93]. Weitere Studien zeigen, dass Adiponektin, IL-6 und Leptin bei Menschen eine pathogenetisch wichtige Rolle bezüglich des metabolischen Syndroms spielen dürften [94].

### **5.1 Leptin**

Verschiedene Gene werden mit der Entwicklung von Adipositas ätiologisch in Zusammenhang gebracht. Leptin, das Produkt der OB (Obese) Gene scheint dabei besonders wichtig zu sein [95].

Der Leptinrezeptor ist ein einzelnes Membran Spanning- Protein, das strukturelle Ähnlichkeit mit der Klasse der 1 Zytokinrezeptorfamilie zeigt [96].

Leptin ist ein zirkulierendes Peptidhormon, das von Adipozyten sezerniert wird, und die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Es wirkt wie ein Feedback-Signal: Es informiert den Hypothalamus (Nucleus arcuatus) über die körpereigenen Fettdepots und beeinflusst so das Körpersättigungsgefühl und den körpereigenen Energiehaushalt. Eine weitere Gewichtszunahme sollte so verhindert werden.

Die Konzentration von Leptin im Blut spiegelt den „Füllstand“ der weißen Fettzellen wieder und ist somit ein Indikator für die langfristige Verfügbarkeit von Energie [95].

Leptin könnte in Zukunft eine wichtige Rolle in der Behandlung von Adipositas und möglicherweise auch in der Behandlung von depressiver Erkrankung spielen. So dürften Menschen sowohl mit Adipositas als auch Patienten mit einer Depression niedrigere zirkulierende Leptinspiegel aufweisen [97].

Übergewicht ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen. Wobei Frauen 3 bis 4x mehr Leptin als Männer ausscheiden und in der Regel keinen erhöhten sympathischen Tonus bei Fettleibigkeit aufweisen.

Man findet bei Frauen jedoch häufig übermäßig erhöhte Aldosteronspiegel, die positiv mit einer Fettleibigkeit und hohem Blutdruck korreliert sind.

Eine Hypothese besagt, dass Leptin bei Frauen über aldosteronabhängige Mechanismen Bluthochdruckveränderung und eine endotheliale Dysfunktion verursacht [98].

Die Reduktion der Fettmasse während einer Gewichtsabnahme führt zu verminderten Leptinkonzentrationen [99]. Wenn der Leptinspiegel sinkt, werden der Energieverbrauch, der Sympathikotonus und die Schilddrüsenhormone beeinflusst, und es kommt in der Folge zu einer Gewichtszunahme [100].

Neue Studien zeigen, dass niedrigere Leptinspiegel mit vermehrten depressiven Symptomen bei Frauen in Verbindung gebracht werden können. Leptin zeigte bei männlichen Nagetieren auch eine Antidepressiva-ähnliche Wirkung. In Folge der Verabreichung von Leptin nahm der Antrieb zu [101].

Auch Liu et al. (2015) wiesen in ihre Studie an depressiven Patienten eine Abnahme des Leptinspiegels im Gehirn nach [102]. Eine andere Studie zeigte, dass die Behandlung mit Antidepressiva wie z.B. Mirtazapin und Amitriptylin die Plasmaleptinkonzentrationen erhöhten, während der Plasmaleptinspiegel unter Paroxetin und Venlafaxin Therapie unverändert blieb [103].

## 5.2 Ghrelin

Ghrelin ist ein appetitanregendes Hormon, das in der Magenschleimhaut und der Bauchspeicheldrüse produziert wird. Neben der Appetitanregung hat das Hormon eine Reihe anderer Wirkungen z.B. reguliert es die Sekretion von Wachstumshormonen [104]. In Hungerphasen steigt der Ghrelinspiegel im Blut an, nach dem Essen sinkt er wieder ab.

In einigen Studien zeigte sich unter einer Medikation mit Antidepressiva eine Ghrelin-erhöhung [104]. Eine Gruppe Forscher setzten Versuchstiere für zehn Tage auf Diät. Die Folge war ein deutlicher Anstieg des Ghrelinspiegels.

In Irrgärten und anderen Standardtests zu Diagnostik von depressiven Symptomen und von Angstreaktionen schnitten die hungrigen Tiere besser als die wohlgenährten Tiere der Kontrollgruppe ab. Die gleiche Wirkung hatten subkutane Injektionen von Ghrelin. Auch sozialer Stress zeigte Auswirkungen. Wenn die Versuchstiere Besuch von aggressiven Mäusen bekamen, stiegen die Ghrelinspiegel an. Die Reaktion auf Ghrelin hilft den Tieren mit Stress umzugehen, indem sie anxiolytische und antidepressive Verhaltensanpassungen entwickeln [105].

Eine Studie über die Auswirkung von niedrigen Amitriptylin-Dosen auf die Magen-Darm-Funktion bei gesunden chinesischen Versuchspersonen zeigte deutliche Erhöhung der Ghrelinspiegel [106].

## 5.3 Tumornekrosefaktor - $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

Der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  ist ein proinflammatorisches Zytokin.

Er wird hauptsächlich von Makrophagen, aber auch von Mastzellen, Lymphozyten und Endothelzellen, sowie im Fettgewebe, im Herzen und im neuronalen Gewebe gebildet. Eine Adipositas ist häufig mit einer Insulinresistenz und einer anormalen Glukose-Homöostase assoziiert. Neuere Studien in Tiermodellen haben gezeigt, dass TNF- $\alpha$  eine wichtige Rolle bei der Insulin-Resistenz durch seine Überexpression im Fettgewebe bei adipösen Patienten spielt [107].

Die Neutralisation von erhöhten TNF- $\alpha$  Spiegeln von adipösen Ratten verursachte eine signifikante Zunahme der peripheren Aufnahme von Glucose als Reaktion auf Insulin. Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung von TNF- $\alpha$  für die

Gewichtregulation und für die Entwicklung einer Insulinresistenz und von Diabetes, die oft eine Fettleibigkeit begleiten [108].

Antidepressiva wie z.B. das SSRI Fluoxetin besitzen eine antientzündliche Wirkung in der Peripherie und könnten einen Lipopolysaccharidinduzierten Anstieg des TNF- $\alpha$  Spiegels abschwächen.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Entzündungs-Reaktion eine wichtige Rolle bei der Entstehung depressiver Symptome spielen dürfte, und eine Hemmung der Inflammation mit dem Rückgang einer depressiven Symptomatik assoziiert sein könnte [109].

## **5.4 Interleukin (IL)-6**

Das IL-6 wurde ursprünglich als ein durch weiße Blutkörperchen sezerniertes proinflammatorisches Protein beschrieben. Jedoch zeigten verschiedene Studien, dass ca.30 % des zirkulierenden IL-6 durch das Fettgewebe produziert wird und es damit auch als Adipokin zu klassifizieren ist [110,111].

Patienten mit Diabetes, Insulinresistenz oder einem metabolischen Syndrom zeigten höhere Konzentrationen von IL-6 und TNF- $\alpha$  im Vergleich mit Probanden mit normalem Glukosehaushalt [111].

Depressive Episoden können von signifikanten Veränderungen im Bereich der zellvermittelten und der humoralen Immunität begleitet werden.

Die Plasmakonzentrationen von IL-6 waren bei depressiven Patienten in mehreren Studien signifikant höher als bei gesunden Vergleichspersonen der Kontrollgruppe. Eine langfristige Behandlung mit Antidepressiva wie z.B. Fluoxetin oder mit trizyklische Antidepressiva änderte nicht bedeutend die Plasma-IL-6 Konzentration [112].

Besonders bedeutsam ist auch, dass die IL-6 Konzentration im Serum einen prädiktiven Wert bezüglich der Entstehung eines Diabetes-mellitus Typ 2 haben dürfte. So hatten Probanden mit erhöhten IL-6-Spiegeln im Vergleich zu Personen mit normalen IL-6-Werten ein signifikant höheres Risiko eine Diabetes Erkrankung zu entwickeln [113].

## 5.5 Adiponektin

Adiponektin gehört zu den Fettgewebshormonen (Adipokine). Es reguliert zusammen mit anderen Adipokinen (wie z.B. Leptin, Insulin und mit anderen Hormonen) das Hungergefühl und die Nahrungsaufnahme. Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Energiestoffwechsels [44,114].

Eine Studie über die Konzentration von Adiponektin im Serum von PatientInnen mit Major Depression zeigte einen niedrigen Adiponektin-Blutspiegel.

Regressionsmodelle mit einer Anpassung bezüglich Alter, Übergewicht, mehrerer sozioökonomischer Faktoren, koronarer Herzkrankheit und metabolischem Syndrom zeigten, dass jede Verringerung um 5,0 ug/ml der Adiponektinserumkonzentration, die Wahrscheinlichkeit einer Major Depression um etwa 20% ( $p=0,01$ ) erhöhte [115].

In Tierversuchsstudien an Mäusen, bei denen das Adiponektin-Gen spezifisch ausgeschaltet wurde, ist darüber hinaus erkennbar, dass Adiponektin nicht nur die Insulinempfindlichkeit erhöht, sondern auch die Ausbildung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen unterdrückt [116,117].

So war die Intima der Gefäße von Mäusen ohne Adiponektin signifikant dicker, verglichen mit der von Kontrolltieren. Diese Ergebnisse legen eine Funktion von Adiponektin als endothelprotektiven Faktor nahe [116,117].

Eine Reduktion der Adiponektin-Konzentration ist beim Menschen mit Insulinresistenz, Dyslipidämie und Atherosklerose positiv assoziiert [118].

Eine neuere Studie zeigte auch, dass eine Behandlung mit dem SSRI Sertralin den zirkulierenden Adiponektinspiegel bei depressiven Affen beeinflusste, ohne jedoch gleichzeitig die Fettmassen oder das Körpergewicht zu beeinflussen [44].

## 5.6 Cortisol

Cortisol oder auch Hydrocortison ist ein Stresshormon, das katabole Stoffwechselfvorgänge aktiviert und so dem Körper energiereiche Verbindungen zur Verfügung stellt. Es erhöht den Blutzucker durch Gluconeogenese, unterdrückt das Immunsystem und unterstützt den Metabolismus von Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten [119].

Soziale Stressoren aktivieren die HPA-Achse. In der Folge kommt es zur Freisetzung von Glucocorticoiden, die in Tiermodellen mit der Entwicklung von depressiven Verhaltensweisen assoziiert sein dürfte [120].

Eine aktuelle Meta-Analyse der menschlichen Daten deutet darauf hin, dass erhöhte Corticotropin-Releasing-Hormone und der basale Cortisolspiegel am Morgen, mittags und abends wichtige Marker der Major Depression bei Erwachsenen sein dürften [121].

Jugendliche, die höhere morgendliche Cortisol-Spiegel aufweisen, und eine weniger effiziente Herunterregulierung von Cortisol über den Tag aufweisen, dürften ein höheres Risiko haben im Verlauf eine depressive Episode zu entwickeln [122].

Ältere Erwachsene mit generalisierter Angststörung, die sowohl das SSRI Escitalopram und gleichzeitig eine kognitive Verhaltenstherapie erhielten, zeigten eine signifikante Reduktion der Spitzencortisolspiegel im Vergleich mit einer Gruppe, die ohne kognitive Verhaltenstherapie Escitalopram erhielt [123].

Viele Studien legen nahe, dass der Cortisolspiegel durch die Behandlung mit Antidepressiva wie z.B. Fluoxetin (Abreu et al., 2014) oder Escitalopram (Sarubin et al. 2014) inhibiert werden dürfte [124,125].

## 6 Antidepressiva

### 6.1 Einteilung der Antidepressiva nach Klassen

Es gibt verschiedene Klassen von Antidepressiva, die unterschiedliche Neurotransmittersysteme beeinflussen können wie z.B. Serotonin, Dopamin, Noradrenalin. Dementsprechend werden die Antidepressiva nach ihren Wirkungen eingeteilt [126].

Die wichtigsten Klassen von Antidepressiva sind [126,127]:

- Selektive Serotonin- Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)  
Vertreter- z.B. Escitalopram, Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin
- Serotonin - Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)  
Vertreter- z.B. Venlafaxin, Duloxetin
- Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA)  
Vertreter- Mirtazapin
- Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)  
Vertreter- z.B. Reboxetin
- Serotonin- 5-HT<sub>2</sub> -Antagonist und Wiederaufnahmeinhibitor (SARI)  
Vertreter- Trazodon
- Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI)  
Vertreter- Bupropion
- Trizyklische Antidepressiva (TZA)  
Vertreter- z.B. Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin
- Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer)

### 6.2 Antidepressiva und deren Affinität zu Rezeptoren

In Tabelle 1. wird gezeigt, dass die relative Affinität zu den unterschiedlichen Rezeptoren, wie z.B. Serotonin, Noradrenalin, Muskarin etc. für die einzelne AD-Klassen unterschiedlich sind [126]. Eine unterschiedliche Serotonin (5HT) -, Noradrenalin (NA) -, Histamin (H) und Adrenozeptoren ( $\alpha$ )-Rezeptorblockade könnte die Gewichtsregulation beeinflussen [128,129].

**Tabelle 1. Antidepressiva und deren hemmende Wirkung nach Beubler 2007.**

Gruppe	AD	NA	5-HT	M	$\alpha_1$	$\alpha_2$	H <sub>1</sub>	5-HT <sub>2A</sub>
SSRI	Fluoxetin	+	+++	-	-	-	-	-
	Citalopram	-	+++	-	-	-	-	-
SNRI	Venlafaxin	++	+++	-	-	-	-	-
NaSSA	Mirtazapin	-	-	+	+	+++	+++	+++
NARI	Reboxetin	+++	-	-	-	-	-	-
SARI	Trazodon	-	+	-	+++	++	+	++
TZA	Amitriptilin	++	++	++	++	+	++	++

**Legende:**

AD: Antidepressiva, NA: Noradrenalin-Rezeptoren, HT: Serotonin Rezeptoren,

M: Muscarinrezeptor,  $\alpha$ : Adrenozeptoren, H: Histamin-Rezeptor

Die wichtigsten Rezeptoren, deren Blockade mit Gewichtszunahme in Verbindung gebracht werden kann, sind H<sub>1</sub> und 5-HT<sub>2A</sub> [126].

Die Neurotransmitter wie etwa Serotonin, Dopamin und Noradrenalin sind zur Regulation des Hungers und der Sättigung im Hypothalamus zuständig [129].

## 7 Antidepressiva und Gewichtsveränderung

### 7.1 Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

SSRI sind einige der weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamente [130]. Als Wirkmechanismus wird eine Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt angenommen, da die Wiederaufnahme von Serotonin gehemmt wird. SSRI haben nur schwache Affinität für den Noradrenalin- und Dopamin-Transporter [131].

#### 7.1.1 Escitalopram

Die Gewichtsveränderungen unter Escitalopram wurden in eine Reihe von Studien dokumentiert (Tabelle 2.).

Allison et al. (2013) fanden in der Therapie von PatientInnen mit Night-Eating-Syndrom eine signifikante Gewichtsabnahme von -1,6 kg nach 12 Wochen [90]. In einer prospektiven Studie, bzgl. SSRI induzierter metabolischer Veränderungen bei PatientInnen mit ersten Episoden einer generalisierten Angststörung, berichteten Beyazyüz et al. (2013) nach einer 16-wöchigen Behandlung mit Escitalopram von keinen signifikanten Gewichtsveränderungen ( $-0,74 \text{ kg} \pm 0,64$ ) [132]. Obwohl es bei diesen PatientInnen zu keinen signifikanten Gewichtsveränderungen kam, waren die Triglyceridwerte signifikant erhöht und zwar bei jenen PatientInnen, die Escitalopram für 16 Wochen erhielten ( $p < 0,001$ ) [132].

Eine deskriptive Querschnittsstudie von Uguz et al. (2015), die sich mit langfristigen gesundheitlichen Folgen einer Behandlung mit Antidepressiva beschäftigt, zeigte hingegen, dass Escitalopram eine signifikante Gewichtszunahme von  $+5,82 \text{ kg} \pm 0,05$  nach  $12,75 \pm 8,55$  Monaten zur Folge hatte [133].

Im Unterschied zu Beyazyüz et al. (2013), beschrieben Ravindran et al. (2015), eine statistisch signifikante Erhöhung des durchschnittlichen BMI bei einer 26-wöchigen Monotherapie mit Escitalopram [134]. Eine Co-Medikation von

Bupropion und Escitalopram zeigte einen deutlich höheren Anstieg des BMI (+1,31 ± 2,15) im Vergleich zu einer Monotherapie mit Escitalopram (+0,58 ± 1,87). Die Escitalopram Kohorte hatte einen signifikant höheren BMI Anstieg als die Bupropion Kohorte ( $p < 0,001$ ) [134]. Es zeigte sich in dieser Studie auch, dass schon ursprünglich höhere BMI-Ausgangswerte das Vorhandensein einer Hyperlipidämie und ein höheres Lebensalter mit einer größeren BMI Erhöhung verbunden dürfte [134].

Uher et al. (2011) konnten in ihrer mehrmonatigen Studie zeigen, dass das Gewicht von mit Escitalopram behandelten PatientInnen relativ stabil geblieben ist. In den ersten 12 Wochen kam es zu keinen signifikanten Gewichtsveränderungen (+0,14 kg; 95%CI: -0,001 bis 0,10). Ebenfalls keine signifikanten Gewichtsveränderungen wurden nach 24 Wochen (+0,34 kg) festgestellt [136].

Seretti et al. (2010) berichteten, dass Escitalopram in den ersten 12 Wochen der Behandlung keine signifikanten Gewichtsveränderungen (-0,33 kg; 95%CI: -0,58 bis - 0,07) bewirkt, auch nach mehr als 4 Monaten Behandlung kam es zu keinen signifikanten Gewichtsveränderungen (+0,65 kg; 95% CI: -0,16 bis -1,45) [140].

**Tabelle 2 . Wirkung von Escitalopram auf das Körpergewicht**

Studie	N	Einnahmezeitraum	Dosis (mg)	Art der psychischen Erkrankung	Alter (Jahre)	Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Allison et al. (2013) [90]	31	12 W	10-20 mg	Night-Eating-Syndrom		-1,6 kg* nach 12 W	
Beyazyüz et al. (2013) [132]	19	16 W	15,5 mg ±7,3	Generalisierte Angststörung	20-41 J	-0, 74 kg n.s. ±0, 64 nach 16W	
Uguz et al. (2015) [133]	76	12,75 M ±8,55	16,86 mg ±5,51	Depression	18–65 J	+5,82 kg* ±0,05 nach 12,75 M± 8,55	
Ravindran et al. (2015) [134]	1622	26 W	10-20 mg	Depression	54 J ±17		Anstieg des BMI von +0,58* ± 1,87 im Beobachtungszeitraum von 26 W
Uher et al. (2011) [136]	384	24 W	20 mg	Depression	42,8 J	+0,14 kg n.s. nach 12 W [95%CI: -0,001 bis 0,10] +0,34 kg n.s.nach 26 W	
Serretti et al. (2010) [140]	310	4-12 W	10-20 mg	Depression		-0,33 kg n.s.nach 12 W [95%CI: -0,58 bis - 0,07]	
	944	>4 M				+0,65 kg n.s. nach 4M [95%CI: -0,16 bis -1,45]]	

**Legende:**

N: Fallzahl, BMI: Body Mass Index, W: Woche, M: Monat, J: Jahre, n.s.: nicht signifikant, \*: signifikant, \*\*: sehr signifikant

## 7.1.2 Citalopram

Alle folgenden Ergebnisse unter Citalopram Therapie werden in der Tabelle 3. dokumentiert.

In einer Studie von Beyazyüz et al. (2013) waren die Triglyceridwerte nach 6-wöchiger Citaloprambehandlung signifikant erhöht ( $p=0,001$ ). Die anderen möglichen Parameter, die das Risiko eines metabolischen Syndroms erhöhen, waren im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung am Ende des Beobachtungszeitraumes nicht signifikant verändert (z.B. keine signifikante Gewichtsveränderung ( $+0,39 \text{ kg} \pm 0,39$ ;  $p=0,336$ ) [132].

Uguz et al. (2015), fanden in der Citalopram-Gruppe nach  $12,20 \pm 8,73$  Monaten eine Gewichtszunahme von  $+5,52 \text{ kg} \pm 3,42$ . Bei 10,5% der PatientInnen gab es sogar eine Gewichtszunahme von 20% oder mehr [133].

Ravindran et al. (2015) beobachteten eine signifikante Erhöhung des durchschnittlichen BMI bei PatientInnen mit Citalopram Monotherapie nach 26 Wochen Behandlungsdauer [100]. Patienten mit einer Citalopram-Monotherapie zeigten einen signifikanten Anstieg des BMI um  $+0,49 \pm 1,80$ , der höher war als der BMI Anstieg bei einer Kombinationsbehandlung aus Citalopram und Bupropion [134].

Mansoor et al. (2013) beschrieben eine signifikante Gewichtszunahme von  $+4,7 \text{ kg}$  (95% CI: 3,86 bis 9,80) nach 24-wöchiger Behandlung bei Adoleszenten mit therapieresistenter Depression [135].

Während einer Behandlung mit Citalopram über 12 Wochen beobachteten Seretti et al. (2010) eine Gewichtsabnahme von  $-0,64 \text{ kg}$  (95% CI:  $-0,89$  bis  $-0,38$ ;  $p<0,001$ ). Aber über einen längeren Behandlungszeitraum von 6 Monaten, konnten keine signifikanten Gewichtsveränderungen festgestellt werden. Die beobachtete mittlere Gewichtsveränderung von  $+1,69 \text{ kg}$  (95% CI:  $-0,97$  bis  $4,34$ ) war nicht signifikant [140]

**Tabelle 3. Wirkung von Citalopram auf das Körpergewicht**

Studie	N	Einnahmezeitraum	Dosis (mg)	Art der psychischen Erkrankung	Alter (Jahre)	Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Beyazyüz et al. (2013) [132]	18	16 W	31,1 mg ± 8,2	Generalisierte Angststörung	20-41 J	+0,39 kg n.s. ±0,39 nach 16 W	
Uguz et al. (2015) [133]	19	14,89 M ±9,15	25,57 mg ±5,01	Depression	18-65 J	+5,52 kg* ±3,42 nach 14,89 M ±9,15	
Ravindran et al. (2015) [134]	1744	26 W	20-40 mg	Depression	54 J± 17		Anstieg des BMI um +0,49* ± 1,80 Beobachtungszeitraum von 26 W
Mansoor et al. (2013) [135]	84	24 W	20-40 mg	Depression	12-18 J	+4,7 kg* nach 24 W [95% CI: 3,68 bis 9,80]	
Serretti et al. (2010) [140]	368	4-12 W				-0,64 kg** nach 12 W [95% CI: -0,89 bis -0,38]	
	286	>4 M	20-40 mg	Depression		+1,69 kg n.s. nach 6 M [95% CI: -0,97 bis 4,34]	

**Legende:**

N: Fallzahl, BMI: Body Mass Index W: Woche, M: Monat, J: Jahre, n.s.: nicht signifikant, \*: signifikant, \*\*: sehr signifikant

### 7.1.3 Fluoxetin

Die Gewichtsveränderungen unter Fluoxetin wurden in eine Reihe von Studien dokumentiert (Tabelle 4.).

In ihren prospektiven Studien beschreiben Beyazyüz et al. (2013) eine signifikante Gewichtsabnahme nach 16 Wochen Fluoxetineinnahme ( $-3,25 \text{ kg} \pm 0,81$ ;  $p < 0,001$ ) [132]. Am Ende der Follow-up-Periode, gab es eine signifikante Reduzierung des Gewichtes ( $p < 0,001$ ), des BMI ( $p < 0,001$ ), des Taillenumfanges ( $p < 0,001$ ), des Gesamtcholesterins ( $p = 0,001$ ), von LDL ( $p < 0,001$ ) und der Triglyceride ( $p = 0,016$ ) [132].

In der deskriptiven Querschnittsstudie von Uguz et al. (2015) wurden keine signifikanten Gewichtsveränderungen unter Fluoxetin ( $-0,14 \text{ kg} \pm 1,55$ ) über  $12,20 \pm 8,73$  Monaten festgestellt. So zeigten in dieser Studie nur 13,8% der PatientInnen eine minimale Gewichtsveränderung [133].

Ravindran et al. (2015) hingegen, fanden bei PatientInnen mit einer Fluoxetinbehandlung einen BMI-Anstieg (Anstieg um  $+0,50 \pm 1,83$ ;  $p < 0,001$ ) nach 26 Wochen im Vergleich zu anderen untersuchten Antidepressiva dieser Studie (SSRI, SNRI). Ein höherer BMI-Ausgangswert war mit einem größeren BMI Anstieg verbunden [134].

Shahsavand et al. (2013) berichteten nach 4-wöchiger Therapie mit Fluoxetin von keinen signifikanten Gewichtsveränderungen ( $-0,02 \text{ kg} \pm 0,04$ ), und nach einem Zeitraum von 8 Wochen kam es auch zu keiner signifikanten Gewichtsveränderung ( $-0,47 \text{ kg} \pm 0,7$ ). Eine Auswirkung von Fluoxetin auf die Triglyceridspiegel bei Männern wurde beobachtet. In Woche 4 war die Veränderung noch nicht signifikant ( $p = 0,07$ ), nach 8 Wochen zeigte sich jedoch eine signifikante Abnahme der Triglyceridwerte von  $154,60 \text{ mg/dl} \pm 29,39$  auf  $128,70 \text{ mg/dl} \pm 34,96$  ( $p = 0,006$ ) [137].

Kachowski et al. (2012) schätzen Fluoxetin als einen zentral wirkenden Appetitzügler ein und sie berichteten bei Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten von einem deutlichen Gewichtsverlust von -3,4 kg (95% CI: -1,7 bis -5,2) nach 8 bis 16 Wochen, von - 5,1 kg (95% CI: -3,3 bis -6,9) Gewichtsverlust nach 24 bis 30 Wochen und von -5,8 kg (95% CI: -0,8 bis -10,8) Gewichtsabnahme nach 52 Wochen der Behandlungsdauer. Der Gewichtsverlust war somit bei längerer Beobachtungszeit größer [138].

In einer Studie von Ye et al. (2011) über die Auswirkungen von Fluoxetin auf den Stoffwechsel bei PatientInnen mit Diabetes Mellitus Typ 2 zeigte sich, dass Fluoxetin zu einem signifikanten Gewichtsverlust von -4,27 kg (95% CI 2,58 bis 5,97,  $p < 0,00001$ ) innerhalb von 6-12 Monaten führte. Ebenso zeigte sich eine Reduktion der Nüchtern-Plasma-Glukose ( $p = 0,02$ ) und der Triglyceridwerte ( $p = 0,00001$ ) bei den Diabetes Mellitus Typ 2 PatientInnen [139].

Eine Fluoxetin -Therapie bewirkte auch eine Abnahme des HbA1c um 0,78% aber dieser Effekt war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,13$ ) [139].

Während einer Behandlung mit Fluoxetin beobachteten Seretti et al. (2010) in den ersten 12 Wochen eine signifikante Gewichtsabnahme von -0,94 kg (95% CI: -1,24 bis -0,65), aber es wurden keine signifikanten Effekte über einen längeren Behandlungszeitraum von etwa 6 Monaten beobachtet. Die Gewichtsveränderungen in dieser längerfristigen Phase waren nicht signifikant (-0,31 kg; 95% CI: -1,04 bis 0,43) [140].

Aggarwal et al. (2016) beschreiben in ihre Tiermodellstudie mit Albinoratten signifikante Gewichtsabnahmen innerhalb 12-wöchiger Behandlung, aber mit unterschiedlicher Dosierung (-13,1g  $\pm$  7,21 nach 12 Wochen mit 10 mg;  $p < 0,05$ ; -21,1g  $\pm$  10,05 nach 12 Wochen mit 20 mg;  $p < 0,01$ ; -15,8 g  $\pm$  9,57 nach 2 Wochen mit 40 mg;  $p < 0,05$ ) [141].

**Tabelle 4. Wirkung von Fluoxetin auf das Körpergewicht**

Studie	N	Einnahmezeitraum	Dosis (mg)	Art der psychischen Erkrankung	Alter (Jahre)	Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Beyazyüz et al. (2013) [132]	20	16 W	28,5 mg ±9,3	Generalisierte Angststörung	20-41 J	-3,25 kg** ± 0,81 nach 16 W	
Uguz et al. (2015) [133]	29	12,20 M ±8, 73	23,96 mg ±8,38	Depression	18-65 J	-0, 14 kg n.s. ± 1, 55 nach 12,20 M ± 8, 73	
Ravindran et al. (2015) [134]	1546	26 W	20-40 mg	Depression	53 J ± 15		Anstieg des BMI um +0,50* ± 1,83 im Zeitraum von 26 W
Shahsavand et al. (2013) [137]	51	8 W	20-40 mg	Depression	18-70 J	-0,02 kg n.s. ± 0,04 nach 4 W -0,47 kg n.s. ± 0,7 nach 8 W	
Kachowski et al. (2012) [138]	296	16-52 W	60 mg	Diabetes Mellitus Typ2/ Adipositas	57 J	-3,4 kg* nach 8-16 W [95% CI: -1,7 bis -5,2] -5,1 kg* nach 24-30 W [95% CI: -3,3 bis -6,9] -5,8 kg* nach 52 W [95% CI: -0,8 bis -10,8]	

Ye et al. (2011) [139]	91	6-12 M	60 mg	Diabetes Mellitus Typ 2/ Adipositas	44-67 J	- 4,27 kg** nach 6-12 M [95% CI: 2,58 bis 5,97]	
Serretti et al. (2010) [140]	2219	4-12 W	20-80 mg	Depression		-0,94 kg** nach 12 W [95% CI: -1,24 bis -0,65]	
	616	>4 M				-0,31 kg n.s. nach 6 M [95% CI: -1,04 bis 0,43]	
Aggarwal et al. (2016) [141]	72	12 W	10/20/40 mg	Keine Erkrankung bei Albinoratten		-13,1 g* ±7,21 nach 12 W mit 10 mg -21,1 g** ±10,05 nach 12 W mit 20 mg -15,8 g* ± 9,57 nach 2 W mit 40 mg	

**Legende:**

N: Fallzahl, BMI: Body Mass Index, W: Woche, M: Monat, J: Jahre, n.s.: nicht signifikant, \*: signifikant, \*\*: sehr signifikant

#### 7.1.4 Paroxetin

Die folgenden Gewichtsveränderungen unter Paroxetin wurden in eine Reihe von Studien dokumentiert und werden in Tabelle 5. näher dargestellt.

Beyazyüz et al. (2013) berichteten nach 16-wöchiger Behandlung mit Paroxetin von einem signifikanten Anstieg des Körpergewichts (+2,61 kg  $\pm$ 0,46;  $p < 0,001$ ), des BMI ( $p < 0,001$ ), des Taillenumfanges ( $p = 0,002$ ), der Nüchtern-Glukose ( $p < 0,001$ ), des Gesamtcholesterins ( $p < 0,001$ ), LDL ( $p < 0,001$ ) und der Triglyceridwerte ( $p < 0,001$ ). Das HDL war vor und nach der Behandlung in etwa gleich hoch [132].

Uguz et al. (2015), beschrieben signifikante Gewichtszunahmen +6,01 kg  $\pm$ 0,42 nach mehr monatiger Paroxetin Behandlung, die Gewichtszunahme wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten beobachtet (73,8%) [133].

Nach Ravindran et al. (2015) zeigte sich bei einer Kombinationsbehandlung von Paroxetin und Bupropion der höchste Anstieg des BMI (Anstieg von +0,78 kg/m<sup>2</sup>), die Monotherapie mit Paroxetin zeigte niedrigere BMI-Werte nach 26 Wochen der Behandlung (Anstieg von +0,66  $\pm$  1,84) [134]. Höhere BMI-Ausgangswerte waren mit einem größeren BMI Anstieg verbunden [134].

Mansoor et al. (2013) beschrieben eine signifikante Gewichtszunahme von +2,8 kg nach 24-wöchiger Behandlung bei Adoleszenten mit resistenten Depression [135].

Seretti et al. (2010) fanden, dass Paroxetin während der Akutbehandlung über 4-12 Wochen keine signifikanten Gewichtsveränderungen (-0,28 kg; 95% CI: -0,46 bis -0,09) hervorruft, aber mittelfristig mit einer Gewichtszunahme verbunden ist. So wurde eine signifikante Gewichtszunahme nach 8 Monaten der Behandlung beobachtet (+2,73 kg; 95% CI: 0,78 bis 4,68) [140].

Portman et al. (2014) fanden in einer Placebo-kontrollierten Studie mit niedrig-dosiertem Paroxetin (7,5 mg) bei postmenopausalen Frauen mit Vasomotorischem Syndrom, keinen signifikanten Gewichtsveränderung Unterschied nach 12 Wochen (+0,17 kg/m<sup>2</sup>, 95% CI: -9,56 bis 9,21,  $p = 0,1124$ ) oder nach 24 Wochen (+0,48 kg/m<sup>2</sup>, 95% CI: -18,6 bis 14,89,  $p = 0,2941$ ) im Vergleich zu Placebogruppe [142]. Nur im Placebogruppe wurde ein signifikanten BMI-Anstieg im Vergleich zu Paroxetingruppe nach 4 Woche beobachtet ( $p = 0,0002$ ).

**Tabelle 5 . Wirkung von Paroxetin auf das Körpergewicht**

Studie	N	Einnahmezeitraum	Dosis (mg)	Art der psychischen Erkrankung	Alter (Jahre)	Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Bevazyüz et al. (2013) [132]	20	16 W	28,8mg ±8,8	Generalisierte Angststörung	20-41 J	+2,61 kg **± 0,46 nach 16 W	
Uguz et al. (2015) [133]	80	14,57 M ±8,96	23,43 mg ±7,77	Depression	18-65 J	+6,01 kg* ±0,42 nach 14,57 ±8,96 M	
Ravindran et al. (2015) [134]	854	26 W	10-20 mg	Depression	58 J ± 16 J		Anstieg des BMI von 0,66* ±1,84 im Beobachtungszeitraum von 26 W
Mansoor et al. (2013) [135]	41	24 W		Depression	12-18 J	+2,82 kg* nach 24 W	
Serretti et al. (2010) [140]	631	4-12 W	20-50 mg	Depression		-0,28 kg n.s. nach 14W [95% CI: -0,46 bis -0,09]	
	399	>4 M				+2,73 kg** nach 8 M [95% CI: 078 bis 4,68]	
Portman et al. (2014) [142]	585	24 W	7,5 mg	Vasomotorisches Syndrom	40- 73 J	0,0 kg n.s. nach 4 W [95% CI: -8,13 bis 11,11]; +0,17 kg n.s. nach 12 W [95% CI: -9,56 bis 9,21 +0,48 kg n.s. nach 24 W [95% CI: -18,6 bis 14,89]	

**Legende:**

N: Fallzahl, BMI: Body Mass Index, W: Woche, M: Monat, n.s.: nicht signifikant, \*: signifikant, \*\*: sehr signifikant

### 7.1.5 Sertralin

Die folgenden Gewichtsveränderungen unter Sertralin wurden in eine Reihe von Studien dokumentiert und werden in Tabelle 6. präsentiert.

In einer Tierversuchsstudie von Silverstein- Mezler et al. (2016) wurde nach 18-monatiger Sertralinmedikation keine signifikante Körpergewichtsveränderung, des visceralem Fettgewebes und des Insulins beobachtet [44].

Beyazyüz et al. (2013) beschrieben nach 16-wöchiger Sertralinbehandlung keine signifikanten Gewichtsveränderungen ( $-0,05 \text{ kg} \pm 0,13$ ;  $p=0,180$ ). Alle anderen Parameter des metabolischen Syndroms, einschließlich des BMI, Taillenumfang, LDL, TG, Blutdruck, Nüchtern glukose und HDL, waren vor und nach der Behandlung ähnlich [132].

Uguz et al. (2015) fanden im Rahmen einer Langzeitbehandlung mit Sertralin nach 13,03  $\pm$  8,56 Monaten eine signifikante Gewichtszunahme von  $+2,26 \text{ kg} \pm 0,05$  [133].

Ravindran et al. (2015) fanden signifikante BMI-Erhöhungen (Anstieg des BMI von  $0,45 \pm 1,86$ ) unter Sertralin- Therapie nach 26 Wochen [134]. In dieser Gruppe waren ein höheren Basis-BMI und ein höheres Lebensalter mit einer größeren BMI-Erhöhung assoziiert.

Während der Behandlung mit Sertralin beobachteten Seretti et al. (2010) eine signifikante Gewichtsabnahme von  $-0,87$  (95% CI:  $-1,4$  bis  $-0,70$ ) kg nach 12 Wochen, aber keinen signifikanten Effekt über einen längeren Behandlungszeitraum von etwa 4 Monaten ( $-0,12 \text{ kg}$ , 95% CI:  $-1,65$  bis  $1,42$ ) [140].

Calandra et al. (2012) stellten in einer Studie an depressiven Patienten mit Binge Eating Störung nach 24 Behandlungswochen eine signifikante Gewichtsabnahme fest. In den ersten 6 Wochen kam es zu einer Gewichtsabnahme von  $-1,1 \text{ kg} \pm 0,59$  ( $p<0,001$ ), nach 12 Wochen zu einer Gewichtsabnahme von  $-2,4 \text{ kg} \pm 1,17$  ( $p<0,001$ ), und nach 18 Wochen zu einer Gewichtsabnahme von  $-2,0 \text{ kg} \pm 1,45$  ( $p<0,001$ ). Am Ende der Beobachtungsperiode von 24 Wochen reduzierte sich das

Körpergewicht um  $-1,9 \text{ kg} \pm 1,25$  ( $p < 0,001$ ) [143]. Außerdem reduzierte Sertralin die ängstlich-depressiven Symptome und die Binge- Frequenz [143].

Auch eine andere Studie von Arterburn et al. (2016) zeigte auch nach Langzeitbehandlung mit Sertralin über 2 Jahren eine signifikante Gewichtszunahme von  $+ 2,6 \text{ kg}$  im Vergleich zu Fluoxetin-Behandlung [144].

Eine weitere Studie untersuchte depressive PatientInnen mit Diabetes Mellitus Typ 2 [145]. Karaiskos et al. (2011) beobachteten keine signifikante Gewichtsveränderung ( $+2,6 \text{ kg} \pm 1,2$ ) am Ende des 4. Behandlungsmonates mit Sertralin [145].

Kesim et al. (2011) fanden keine signifikante Gewichtsveränderung nach der 12. Behandlungswoche bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 unter Sertralintherapie ( $+0,04 \text{ kg} \pm 0,25$ ). Nach 8 und 12 Behandlungswochen wurden aber erhöhte Triglyceridspiegel im Vergleich mit den Vorbehandlungswerten festgestellt ( $p < 0,05$ ) [146].

**Tabelle 6. Wirkung von Sertralin auf das Körpergewicht**

Studie	N	Einnahme- zeitraum	Dosis (mg)	Art der psychischen Erkrankung	Alter (Jahre)	Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Silverstein-Metzler et al. (2016) [44]	19	18 M	20 mg	Depression bei Affen	20-41 J	Keine Gewichtszunahme nach 18 M	Kein BMI Anstieg nach 18 M
Beyazyüz et al. (2013) [132]	20	16 W	77,5 mg ±19,7	Generalisierte Angststörung		-0,05 kg n.s. ±0,13 nach 16 W	
Uguz et al.(2015) [133]	80	13,03 M ±8,56	81,56 mg ±39,12	Depression	18-65 J	+2,26 kg * ±0,05 nach 13,03 M ±8,56	
Ravindran et al. (2015) [134]	1895	26 W	20-100 mg	Depression	54 J ± 17		Anstieg des BMI von +0,45* ±1,86 im Beobachtungszeitraum von 26 W
Serretti et al. (2010) [140]	885	4-12 W	50-200 mg	Depression		-0,87 kg** nach 12 W [95% CI: -1,4 bis -0,70]	
	239	>4 M				-0,12 kg n.s. nach 4 M [95% CI: -1,65 bis 1,42]	
Calandra et al. (2012) [143]	15	24 W	200 mg	Binge Eating/ Depression	41,7 J	-1,1 kg** ±0,59 nach 6 W -2,4 kg ** ±1,17 nach 12 W -2,0 kg** ±1,45 nach 18 W	



## 7.2 Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)

### 7.2.1 Reboxetin

Reboxetin ist ein selektiver noradrenerger Wiederaufnahmehemmer, der keine wesentlichen Auswirkungen auf histaminerge, cholinerge und adrenerge Rezeptoren hat [147].

In den letzten 5 Jahren wurden zwei für dieses Thema wesentliche Studien über Reboxetin verfasst. In der ersten Open-Label-Studie wurden 25 Kindern und Jugendliche mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) und komorbiden Angststörungen untersucht [148]. In dieser Studie von Riahi et al. (2010), gab es im Vergleich zu den Ausgangswerten eine deutliche Reduktion der Gesamtpunktzahl bzgl. ADHS und Angststörungen ( $p < 0,001$ ) am Ende der beobachteten Behandlungsdauer. Es wurden keine signifikanten Veränderungen des Körpergewichtes festgestellt ( $+0,5 \text{ kg} \pm 0,35$  nach 2 Wochen und  $+0,84 \text{ kg} \pm 0,67$  nach 4 Wochen, siehe Tab.7) [148]

Die häufigsten Komplikationen waren Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit [148].

Die zweite Studie von First et al. (2013), ist eine Tiermodellstudie an Ratten. Sie untersuchte die Wirkung von chronischem mildem Stress und die Wirkung von Reboxetin auf die Verhaltensparameter der Ratten. Die Studie ergab, dass verglichen mit der Kontrollgruppe Reboxetin bei depressiven Ratten zu einem verminderten Körpergewicht nach 5 Wochen führt ( $p < 0,01$ ; siehe Tab.7) [149].

**Tabelle 7. Wirkung von Reboxetin auf das Körpergewicht**

<b>Studie</b>	<b>N</b>	<b>Einnahmezeitraum</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Art der psychischen Erkrankung</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm</b>
Riahi et al. (2010) [148]	25	4 W	4 mg	ADHS/ Angststörung	6-16 J	+0,51 kg n.s. ±0,35 nach 2 W +0,84 kg n.s. ±0,67 nach 4 W
First et al. (2013) [149]	5	6 W	5 mg	Depression bei Ratten		** Gewichtsabnahme nach 5 W

**Legende:**

N: Fallzahl, W: Woche, J: Jahre, n.s.: nicht signifikant, \*\*: sehr signifikant, ADHS - Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Stö

## 7.3 Serotonin-und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

### 7.3.1 Venlafaxin und Duloxetin

Alle Ergebnisse bzgl. der SNRI sind in der Tabelle 8. ausführlich dargestellt.

Duloxetin und Venlafaxin sind beide Wiederaufnahmehemmer von Serotonin und von Noradrenalin [126]. Die starke Affinität für Histamin-H1, adrenerge, Dopamin-D2 und für Serotonin-Rezeptoren fehlt [150]. Deshalb sind im Vergleich mit den SSRI weniger gewichtsverändernde Effekte zu erwarten.

Eine langfristige Einnahme von Venlafaxin bewirkte nach Uguz et al. (2015), eine Gewichtszunahme von  $+7,44 \text{ kg} \pm 1,85$  nach Monaten davon hatten 6% der PatientInnen eine Gewichtszunahme von 20% und mehr [133].

In dieser Studie wurde ein niedriger BMI zu Beginn der Studie, eine Familiengeschichte von Fettleibigkeit und ein niedrigeres Bildungsniveau unabhängig voneinander, mit einer stärkeren Antidepressiva induzierten Gewichtszunahme assoziiert [133].

Mansoor et al. (2013) hingegen berichten von keinen signifikanten Gewichtsveränderungen ( $-0,01 \text{ kg}$ ) nach 12-wöchiger Venlafaxintherapie. Nach 24 Wochen Behandlungsdauer kam es weiterhin zu keiner signifikanten Gewichtsveränderung ( $+1,3 \text{ kg}$ ). Eine Gewichtszunahme ( $> 7 \%$ ) wurde bei 18.6 % der mit Venlafaxin behandelten PatientInnen nachgewiesen [135].

Seretti et al. (2010) berichteten ebenfalls, dass Venlafaxin in einer Beobachtungsphase von 12 Wochen keine signifikanten Gewichtsveränderungen ( $-0,5 \text{ kg}$ ; 95% CI:  $-0,74$  bis  $-0,27$ ) bewirkt [140].

Uguz et al. (2015) fanden einen signifikanten Anstieg des Körpergewichtes nach 12,08  $\pm 7,60$  Monaten Duloxetin Behandlung ( $+2,92 \text{ kg} \pm 0,41$ ). Von den untersuchten PatientInnen hatten 33,3 % eine Gewichtszunahme von mehr als 7% [134].

Die Studie von Ravindran et.al (2015) zeigte, dass die Duloxetin Kohorte einen signifikant BMI Anstieg ( $+0,46 \pm 2,00$ ;  $p < 0,001$ ) nach 26 Wochen Behandlungsdauer aufwies. Eine Kombinationsbehandlung mit zusätzlich Bupropion wies den höchsten Anstieg des BMI ( $p=0,53$ ) auf. Höhere BMI-Ausgangswerte vor Studienbeginn, ein bestehender Alkoholkonsum und ein höheres Lebensalter waren mit einem größeren BMI Anstieg verbunden [134].

Seretti et al. (2010) beobachteten hingegen nach 12-wöchiger Duloxetin Behandlung eine minimale Gewichtsabnahme von  $-0,55$  kg (95% CI:  $-0,77$  bis  $-0,33$ ;  $p < 0,0001$ ), aber keine signifikanten Gewichtsveränderungen ( $+0,71$  kg; 95% CI:  $-0,23$  bis  $1,65$ ) waren unter langfristiger Therapie feststellbar [140].

Die Studie von Lai et al. (2010) zu Depressionstherapie mit niedrig dosiertem Duloxetin (30- 60 mg) zeigte eine signifikante Gewichtsabnahme schon in der ersten Woche ( $-1,6$  kg), nach 4-wöchiger Behandlung ( $-1,8$  kg) und nach 8 Wochen ( $-1,4$  kg) [151].

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie von Strawn et al. (2015) bzgl. Duloxetin in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit generalisierter Angststörung zeigte, dass das mittlere Gewicht für die Duloxetin-gruppe ( $-0,1$  kg in 18 Wochen,  $p \leq 0,01$ ) signifikant niedriger war als jenes der Placebo-Gruppe ( $+1,1$  kg) [152].

Guerdjikova et al. (2012) zeigten bei der Behandlung von PatientInnen mit Binge-Eating- Störung und gleichzeitigen depressiven Episoden, dass Duloxetin im Vergleich mit Placebos die wöchentliche Frequenz von Essattacken ( $p = 0,04$ ) und Essanfällen ( $p = 0,02$ ) reduzierte. Auch das Körpergewicht wurde günstig beeinflusst ( $p = 0,04$ ). Nach 12-wöchiger Behandlung war das Körpergewicht im Durchschnitt signifikant um  $-2,8$  kg  $\pm 0,3$  reduziert [153]

**Tabelle 8 . Wirkung von SNRI auf das Körpergewicht**

Studie	Medikament	N	Einnahme- zeitraum	Dosis (mg)	Art der psychischen Erkrankung	Alter (Jahre)	Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Uguz et al. (2015) [133]	Venlafaxin	49	17,93 M ±10,76	126,56 mg ±49,30	Depression	18-65 J	+7,44 kg* ±1,85 nach 17,93 M ±10,76	
Mansoor et al. (2013) [135]	Venlafaxin	146	24 W	150 mg	Depression	12-18 J	-0,01 kg n.s. nach 12 W  +1,3 kg n.s. nach 24 W mit relative Tendenz zu einer Gewichtszunahme	
Serretti et al. (2010) [140]	Venlafaxin	1326	4-12 W	75-375 mg	Depression		-0,50 kg n.s. nach 12 W [95% CI: -0,74 bis -0,27]	
Uguz et al.(2015) [133]	Duloxetin	12	12,08 M ±7,60	57,50 mg ±8,66	Depression	18-65 J	+2,92 kg* ±0,41 nach 12,08 M ±7,60	
Ravindran et al. (2015) [134]	Duloxetin	1047	26 W	30- 60 mg	Depression	55 J ± 15		Anstieg des BMI von +0,46* ±2,0 im Beobachtungszeitraum von 26 W
Serretti et al. (2010) [140]	Duloxetin	2652	4-12 W	60-120 mg	Depression		-0,55 kg** nach 12 W [95% CI: -0,77 bis -0,33]	
		1471	>4 M				+0,71 kg n.s. nach 4 M [95% CI: -0,23 bis 1,65]	
Lai et al. (2010) [151]	Duloxetin	24	8 W	30 -60 mg	Depression	40.8 J ± 13.8	-1,6 kg* nach 1 W -1,8 kg* nach 4 W -1,4 kg* nach 8 W	
Strawn et al. (2015) [152]	Duloxetin	135	18 W	30–120 mg	Generalisierte Angststörung	7-17 J	-0,1 kg* nach 18 W	
Guerdjikova et al. (2012) [153]	Duloxetin	20	12 W	78,7 mg	Binge Eating	44,4 J	-3,4 kg* nach 12 W	

**Legende:** N: Fallzahl, W: Woche, J: Jahre, BMI: Body-Mass-Index, n.s.: nicht signifikant, \*: signifikant, \*\*: sehr signifikant

## 7.4 Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum (NaSSA)

### 7.4.1 Mirtazapin

Mirtazapin verbessert die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission indem es als Antagonist an den zentralen  $\alpha$ -2-adrenergen-Autorezeptoren und durch eine Blockade der postsynaptischen 5-HT<sub>2</sub> und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren wirkt. Die Blockade der  $\alpha$ -2-Rezeptoren und die Affinität für die Histamin-H1-Rezeptoren könnte eine Gewichtszunahme unter der Behandlung mit Mirtazapin erklären [154].

Die folgenden Gewichtsveränderungen unter Mirtazapin wurden in der Tabelle 9. dokumentiert.

Unabhängig davon, ob es sich um eine Kurzzeit- oder Langzeitstudie handelt, könnte man feststellen, dass Mirtazapin zu Gewichtszunahme führen kann [133, 140, 155-157].

So betrug nach Seretti et al. (2010), nach 4-12 Wochen die durchschnittliche Gewichtszunahme +1,4 kg (95% CI: 1,28 bis 2,2) und nach 8 Monaten +2,59 kg (95% CI: -0,23 bis 5,41) [140].

Nach 13 Monaten lag die Gewichtszunahme nach Uguz et al. (2015) bei ca. +10,41 kg [133]. Uguz et al. (2015) beschrieben, dass 88,2% der Probanden eine allgemeine Gewichtszunahme zeigten und 17,6 % sogar eine Gewichtszunahme von mehr als 20% aufwiesen. In dieser Studie war ein niedriger BMI zu Beginn der Studie, eine Familiengeschichte von Fettleibigkeit und ein geringeres Bildungsniveau unabhängig voneinander mit der Gewichtszunahme nach der Verwendung von Mirtazapin assoziiert aber es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Endgewicht und der verordneten Dosis.

Die Probanden mit Gewichtszunahme waren in erster Linie weiblich und hatten ein niedrigeres Lebensalter [133].

Song et al. (2014) zeigten, dass Mirtazapin auch den BMI von Diabetes-Patienten nach 6-monatiger Behandlung signifikant erhöht (Anstieg von  $1,0 \pm 0,6$ ) [155].  
Bet et al. (2013) haben auch gezeigt, dass das Risiko einer Gewichtszunahme nach 6 Monaten bei Frauen deutlich erhöht war (OR=1,76; p=0,004) [156].

In einer weiteren Studie über funktionelle Dyspepsie mit Gewichtsverlust ermitteln Jiang et al. (2016) nach 8-wöchiger Behandlung mit Mirtazapin eine mittlere Gewichtszunahme von  $+3,58 \text{ kg} \pm 1,57$  [157]. 80% der PatientInnen nahmen schon nach 4 Wochen der Behandlung zu und bei 95 % kam es bis zum Ende der Behandlung zu einer weiteren Gewichtszunahme.

**Tabelle 9. Wirkung von Mirtazapin auf das Körpergewicht**

Studie	N	Einnahmezeitraum	Dosis (mg)	Art der psychischen Erkrankung	Alter (Jahre)	Mittlere Gewichtsveränderung In Kilogramm	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Uguz et al. (2013) [133]	17	13,47 M ±9,74 M	29,11 mg ±11,2	Depression	18-65 J	+10,41 kg* ± 2,45 nach 13,47 M ±9,74	
Seretti et al. (2010) [140]	1173	4-12 W	15-45 mg	Depression		+ 1,74 kg ** nach 12 W [95% CI: 1,28 bis 2,20)	
	559	>4 M				+ 2,59 kg**nach 8 M [95% CI: -0,23 bis 5,41)	
Song et al. (2014) [155]	33	6 M	24,3 ± 14,0 mg	DM2/ Depression			Anstieg von 1,0 ** ±0,6 nach 6 M
Bet et al. (2013) [156]	58	6 M	15-45 mg	Depression/ Angst	19-67 J	*Gewichtszunahme bei Frauen nach 6 M	
Jiang et al. (2016) [157]	20	8 W	30 mg	Funktionelle Dyspepsie/Depression	18-65 J	+ 3,58 kg * ±1,57 nach 8 W	

**Legende:**

N: Fallzahl, W: Woche, M: Monat, J: Jahre, BMI: Body-Mass-Index, n.s.: nicht signifikant, \*: signifikant, \*\*: sehr signifikant

## 7.5 Noradrenalin-Dopamin –Wiederaufnahmeinhibitor (NDRI)

### 7.5.1 Bupropion

Bupropion kann selektiv die Dopamin und Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen, und könnte auch die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin verändern. Es zeigt aber keine Auswirkungen auf die postsynaptischen Rezeptoren (einschließlich der histaminergen, der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -adrenergen, Serotonin-, Dopamin-Rezeptoren, schwache Auswirkung an nikotinische Rezeptoren) [158].

Die in Tabelle 10. dargestellten Studien zeigten für Bupropion sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeitbeobachtung Gewichtsabnahmen [134, 140, 143, 144, 159].

In einer Vergleichsstudie von Ravindran et al. (2015) über 25 Wochen führte Bupropion zu einer signifikanten Gewichtsabnahme von  $-0,02 \text{ kg} \pm 2,16$  [134]. Nach 4 bis 12-wöchiger Therapie von depressiven PatientInnen kam es nach Seretti et al. (2010) zu einer signifikanten Gewichtsabnahme von  $-1,13 \text{ kg}$  (95% CI:  $-1,41$  bis  $-0,84$ ), nach etwas mehr als 4 Monaten sinkt das Körpergewicht um  $-1,87 \text{ kg}$  (95% CI:  $-2,37$  bis  $-1,37$ ) [140].

Zur Behandlung einer Binge Eating-Störung im Zusammenhang mit einer Depression wurden zwei Medikamente verglichen: Sertralin und Bupropion. Bupropion dürfte mit mehr Gewichtsverlust in Verbindung gebracht werden können und man konnte eine Gewichtsabnahme feststellen (Messungen alle 6 Wochen; 4 Zeitpunkte T1- T4, Ergebnisse: T1:  $-1,2 \text{ kg} \pm 1,02$ ,  $p < 0,001$ ; T2:  $-2,2 \text{ kg} \pm 1,92$ ,  $p < 0,001$ ; T3:  $-3,8 \text{ kg} \pm 2,74$ ,  $p < 0,001$ ; T4:  $-5,5 \text{ kg} \pm 3,68$ ,  $p < 0,001$ ) [143]. 60 % der Probanden (9 von 15) der Bupropionbehandlungsgruppe verloren > 5 % ihres Gewichts in den ersten 6 Wochen. Die höchste Reduktion in der Bupropiongruppe betrug 16 kg [143]. PatientInnen mit einem höheren BMI vor Therapiebeginn hatten einen höheren Gewichtsverlust gezeigt [143].

In einer prospektiven 2-Jahres-Follow-up-Studie im Vergleich mit Fluoxetin, war Bupropion das einzige Medikament, das eine wesentliche Gewichtsveränderung ergab [144]. Es zeigte sich in dieser Studie, dass Nichtraucher unter Bupropion Behandlung im Durchschnitt -3,2 kg verloren im Vergleich mit Nichtrauchern unter Fluoxetin Behandlung (95% CI: -11,3 bis -2,8;  $p < 0,01$ ). Im Gegensatz dazu verloren Raucher unter Bupropion-Therapie nur -0,997g im Vergleich mit Rauchern unter Fluoxetin-Therapie (95% CI: -2,3 bis 6,8;  $p = 0,33$ ) [144]. White et al. (2013) fanden bei übergewichtigen oder fettleibigen PatientInnen mit Binge-Eating-Störung eine signifikante Gewichtsabnahme von -1,68 kg nach 8-wöchiger Therapiedauer ( $p=0,002$ ) [159].

**Tabelle 10. Wirkung von Bupropion auf das Körpergewicht**

Studie	N	Einnahmezeitraum	Dosis (mg)	Art der psychischen Erkrankung	Alter (Jahre)	Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Ravindran et al. (2015) [134]	606	25 W	100-150 mg	Depression			Senkung des BMI von -0,02 ±2,16* im Beobachtungszeitraum von nach 25 W
Serretti et al. (2010) [140]	2129	4-12 W	150 mg	Depression		-1,13 kg** nach 12 W [95% CI: -1,41 bis 0,84]	
	637	>4 M				-1,87 kg ** nach >4 M [95% CI: -2,37 bis -1,37]	
Calandra et al. (2012) [143]	15	24 W	150 mg	Binge Eating	39,2 J	-1,2 kg** ±1,02 nach 6 W -2,2 kg** ±1,92 nach 12 W -3,8 kg** ±2,74 nach 18 W -5,5 kg** ±3,68 nach 24 W	
Arterburn et al. (2016) [144]	877	2 J	150 mg	Depression	18-65 J	-3,2 kg** nach 2 J bei Nichtraucher im Vergleich zu Fluoxetin- Nichtraucher [95% CI: -11,3 bis -2,8] -0,997 g n.s.bei Raucher im Vergleich zu Fluoxetin-Raucher [95% CI: -2,3 bis 6,8]	
White et al. (2013) [159]	61	8 W	300 mg	Binge Eating	18-65 J	-1,68 kg* nach 8 W	

**Legende:**

N: Fallzahl, BMI: Body Mass Index, W: Woche, M: Monat, J: Jahr, n.s.: nicht signifikant, \*: signifikant, \*\*: sehr signifikant

## 7.6 Trizyklische Antidepressiva

### 7.6.1 Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin

Die therapeutische Wirkung der trizyklischen Antidepressiva läuft über eine Hemmung der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme [126].

Amitriptylin zeigt wiederaufnahmehemmende Eigenschaften für 5-HT- und NA-Rezeptoren, während Nortriptylin vorzugsweise ein NA-Wiederaufnahmehemmer ist. Beide sind 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten [160].

Nach Seretti et al. (2010) kam es nach 12 Wochen Behandlungsdauer mit Amitriptylin zu einer Gewichtszunahme (+1,52 kg; 95% CI: 1,08 bis 1,95), nach mehr als 8 Monaten Behandlung kam es zu einer signifikanten Gewichtszunahme (von +2,24 kg; 95% CI: 1,82 bis 2,66) [140].

In der Studie von Blumentahl et al. (2014) wurde nach einer 12-monatigen Amitriptylin Behandlung eine geringe Gewichtszunahme von +0,9 kg ± 5,1 beobachtet, die sich aber im Vergleich zur Gewichtszunahme unter Citalopram als geringer zeigte. Der Unterschied war signifikant (p=0,001) [162].

Nicht nur bei der Behandlung von Depressionen, sondern auch bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen, kann Amitriptylin zur Gewichtszunahme führen [161]. Liu et al. (2014) zeigten, dass Amitriptylin im Vergleich zu Nortriptylin nach 3-monatiger Einnahmedauer eine Gewichtsveränderung (+0,5 kg ±0,9) bewirkt. Nach 6 Monaten kam es zu einer Gewichtszunahme (+1,2 kg ±1,4) bei der Behandlung von PatientInnen mit neuropathischem Schmerz im Vergleich zu Nortriptylin [161].

In derselben Studie kann man sehen, dass Nortriptylin weniger Gewichtsveränderung im Vergleich zu Amitriptylin hervorruft (+0,4 kg ±0,7 nach 3 Monaten, +0,9 kg ±1,1 nach 6 Monaten) [161]. Es ist möglich, dass die Gewichtszunahme häufiger unter Amitriptylin-Therapie auftreten kann [161].

In der Studie von Blumentahl et al. (2014) wurde nach einer 12-monatigen Nortryptilin Behandlung eine geringe Gewichtszunahme beobachtet (+0,3 kg  $\pm$ 5,9). Die Gewichtszunahme war jedoch geringer als die unter Citalopramtherapie (+1,2 kg  $\pm$  5,3). Der Unterschied war sehr signifikant ( $p < 0,001$ ) [162]. Es wurde beobachtet, dass das Risiko für Gewichtszunahmen bei jüngeren Männern, bei niedrigeren BMI Werten und bei PatientInnen, die in den ersten 6 Monaten an Gewichts verloren hatten, erhöht ist [162].

Uher et al. (2011) zeigten in ihrer 6-monatige Studie, dass PatientInnen während der Behandlung mit Nortriptylin im Durchschnitt +1,22 kg (95% CI: 0,37 bis 0,51) im Laufe der ersten 12 Wochen zugenommen haben.

Nach dem Ende der 6 Monate kam es zu einer weiteren Gewichtszunahme von +1,82 kg. Nach 6 Monaten nahmen 95 (38,6 %) 2 kg zu, nur 6 (2,4%) nahmen 2 kg ab. Alle Gewichtszunahmen waren statistisch signifikant [136].

Seretti et al. (2010) fanden es nach 12 Wochen Behandlungsdauer mit Nortriptylin zu einer signifikanten Gewichtszunahme (+2,0 kg; 95% CI: 0,74 bis 3,25), nach mehr als 4 Monaten der Behandlung kam es zu keiner signifikanten Gewichtszunahme (+1,24 kg; 95% CI: - 0,51 bis 2,99) [140].

Shahsavand et al. (2013) zeigten, dass es bei mit Imipramin behandelten PatientInnen mit depressiven Episoden zu signifikanten Körpergewichtserhöhungen kam (nach 4 Wochen +1,42 kg  $\pm$ 0,06, nach 8 Wochen +2,6 kg  $\pm$ 0,21) [137].

Seretti et al. (2010) fanden weder kurz- noch längerfristig signifikante Auswirkung von Imipramin auf das Körpergewicht (-0,02 kg nach 12 Wochen, 95% CI: -0,77 bis 0,38 und -0,04 kg nach 4 Monaten; 95% CI: -1,36 bis 1,2) [140].

**Tabelle 11. Wirkung von trizyklischen Antidepressiva auf das Körpergewicht**

Studie	Medikament	N	Einnahmezeitraum	Dosis (mg)	Art der psychischen Erkrankung	Alter (Jahre)	Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm
Uher et al. (2011) [136]	Nortriptylin	384	24 W	150 mg	Depression	42,8 J	+1,22 kg** nach 12 W [95% CI: 0,37 bis 0,51]
							+1,82 kg* nach 24 W
Seretti et al. (2010) [140]	Nortriptylin	80	4-12 W	150 mg	Depression		+2,0 kg* nach 12 W [95% CI: 0,74 bis 3,25]
		100	>4 M				+1,24 kg n.s. nach >4 M [95% CI: -0,51 bis 2,99]
Liu et al. (2014) [161]	Nortriptylin	50	6 M	41,3 mg ± 27,7	Neuropatischer Schmerz	60 J ± 9	+0,4 kg± 0,7 nach 3 M +0,9 kg ± 1,1 nach 6 M weniger Gewichtszunahme als unter Amitriptylin
Blumenthal et al. (2014) [162]	Nortriptylin	937	12 M	150 mg	Depression	18-65 J	+0,3 kg* ± 5,9 nach 12 M weniger Gewichtszunahme als Citalopram (p<0,001)
Seretti et al. (2010) [140]	Amitriptylin	710	4-12 W	150 mg	Depression		+1,52 kg ** nach 12 W [95% CI: 1,08 bis 1,95]
		170	>4 M				+2,24 kg ** nach 8 M [95% CI: 1,82 bis 2,66]

Liu et al. (2014) [161]	Amitriptylin	42	6 M	63,3 mg ± 31,9	Neuropatischer Schmerz	58 J ± 11	+0,5 kg ± 0,9 nach 3 M +1,2 kg ± 1,4 nach 6 M mehr Gewichtszunahme als unter Nortriptylin
Blumenthal et al. (2014) [162]	Amitriptylin	2205	12 M	150mg	Depression	18-65 J	+0,9 kg* ± 5,1 nach 12 M weniger Gewichtszunahme als Citalopram (p=0,001)
Shahsavanad et al. (2013) [137]	Imipramin		8 W	75-200 mg	Depression	18-70 J	+1,42 kg* nach 4 W +2,6 kg* nach 8 W
Serretti et al. (2010) [140]	Imipramin	751	4-12 W		Depression		-0,02 kg n.s. nach 12 W [95% CI: -0,77 bis 0,38]
		360	<4 M			-0,04 kg n.s. nach >4 M [95% CI: 1,36 bis 1,2]	

**Legende:**

N: Fallzahl, W: Woche, M: Monat, J: Jahre, n.s.: nicht signifikant, \*: signifikant, \*\*: sehr signifikant

## 7.7 Serotonin-5HT<sub>2</sub>-Antagonist und Wiederaufnahmehemmer (SARI)

### 7.7.1 Trazodon

Trazodon ist ein Antagonist von 5-HT<sub>2A</sub> und 5-HT<sub>2C</sub> serotoninen Rezeptoren,  $\alpha$ -1 und  $\alpha$ -2 adrenergen Rezeptoren sowie H1-histaminerge Rezeptoren, mit minimal anticholinerge Wirkung [163].

Seretti et al. (2010) haben keine signifikante Wirkung auf das Körpergewicht in der Behandlung von 155 Patienten innerhalb von 12 Wochen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe beobachtet (-0,20 kg) [140]. (Tab.12)

Arterburn et al. (2016) fanden bei der Langzeitbehandlung mit Trazodon (weniger als 1 Jahr) keine signifikante Gewichtsveränderung (+0,36 kg) [144]. (Tab.12)

**Tabelle 12. Wirkung von Trazodon auf das Körpergewicht**

Studie	N	Einnahmezeit	Dosis (mg)	Alter (Jahre)	Art der psychischen Erkrankung	Mittlere Gewichtsveränderung in Kilogramm
Seretti et al. (2010) [140]	155	4-12 W	200 mg		Depression	-0,20 kg n.s. nach 12 W
Arterburn et al. (2016) [144]	281	< 1J		18-65 J	Depression	+0,36 kg n.s. in weniger als 1 Jahr

**Legende:**

N: Fallzahl, W: Woche, n.s.: nicht signifikant

## 8 Diskussion

Mehrere frühere Studien lieferten Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer depressiven Erkrankung und Fettleibigkeit [4, 5, 7,164]. Dieser Zusammenhang zeigte sich stärker bei Frauen [133,156]. Außerdem war die Gewichtszunahme mit einer familiären Häufung, einem geringeren Bildungsniveau [133, 134], mit Alkoholkonsum [134] und der Einnahmedauer von Antidepressiva [144, 156, 162] assoziiert. Blumenthal et al. (2014) fanden aber auch stärkere Gewichtszunahmen bei jüngeren Männern und bei Personen mit niedrigerem BMI [162]. Mehrere unterschiedliche Antidepressiva können teilweise auch zu erheblichen Gewichtszunahmen in der Langzeittherapie führen [133-136, 144-146, 156,162].

Ziel dieser Diplomarbeit war den Einfluss den Antidepressiva auf die Gewichtsregulation und das Körpergewicht aufzuzeigen. Es konnte an Hand von mehreren Studien in dieser Arbeit aufgezeigt werden, dass einige Präparate aus der Gruppe der Antidepressiva vermutlich mit Gewichtsveränderungen und metabolischen Veränderungen in Verbindung gebracht werden können.

SSRI sind Antidepressiva, die häufig zu Beginn einer Behandlung einen leichten Gewichtsverlust hervorrufen können [131], jedoch hat auch eine Reihe von früheren Studien gezeigt, dass die längerfristige Einnahme von bestimmten SSRI mit einem etwas erhöhten Risiko für eine Gewichtszunahme verbunden sein kann [164-168].

Eine Gewichtszunahme während der Behandlung mit Antidepressiva kann entweder ein Zeichen für eine Zustandsverbesserung bei PatientInnen, die an depressionsbedingtem Gewichtsverlust leiden, sein oder es handelt sich um ein Residualsymptom bei PatientInnen, die depressionsbedingt zu viel essen [169]. Möglicherweise spielt Serotonin (5HT) eine Rolle bei der Verringerung der Kohlenhydrataufnahme und trägt so zur Regulierung des Appetits bei [170].

In dieser Diplomarbeit zeigen sich bei den SSRI (z.B. Escitalopram, Citalopram und Sertralin) ähnliche Ergebnisse: gelegentliche leichte, aber signifikante

Gewichtsabnahmen oder keine signifikanten Gewichtsveränderungen in den ersten Wochen der Behandlung. Als Spätfolge nach mehreren Wochen oder Monaten Behandlung könnte es bei einigen spezifischen SSRI allerdings auch zu einer geringen aber signifikanten Gewichtszunahme kommen [132-134,136, 140, 143,145, 146].

In einer Tiermodellstudie bei Affen, zeigte sich nach 18 Monaten unter Sertralin-Therapie keine signifikanten Gewichtsveränderungen [44].

Arterburn et al. (2016) fanden in einer SSRI Vergleichsstudie etwas höhere SSRI induzierte Gewichtszunahmen unter eine Langzeittherapie mit Sertralin [144].

Ravindran et al. (2015) zeigten, dass eine Co-Medikation von Bupropion und Escitalopram einen bedeutend höheren Anstieg des BMI als eine Monotherapie zur Folge hatte [134].

Im Unterschied zu den anderen SSRI zeigten Fluoxetin und Paroxetin vermutlich konstantere Gewichtsveränderungen.

So zeigte eine Behandlung mit Fluoxetin in vielen Studien eine konstante Gewichtsabnahme [132,133, 137-140]. Fluoxetin hat eine Affinität für den 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor. Diese dürfte bei der Unterdrückung des Appetits eine Rolle spielen [131]. In einer Studie von Seretti et al. (2010) zeigten sich bereits nach 12-wöchiger Fluoxetinbehandlung geringe aber signifikante Gewichtsabnahmen [140]. Die Studie von Ravindran et al. (2015) hingegen fand nach 26 Wochen einen signifikanten BMI- Anstieg unter Fluoxetin-Therapie [134].

Paroxetin dürfte hingegen gelegentlich eine Gewichtszunahme bewirken [132-134, 140]. Bei langfristiger Einnahme über einen Zeitraum von 2 Jahren kam es in einer Studie ebenfalls zu Gewichtszunahmen [133]. Portman et al. (2014) beobachteten hingegen in ihrer Studie an postmenopausalen Frauen nach 24 Wochen Paroxetintherapie keine signifikanten Gewichtsveränderungen, möglicherweise wegen der Verordnung nur niedriger Dosen von Paroxetin [142].

Die teilweise widersprüchlichen Studienergebnisse könnten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign, der Stichprobengröße und Zusammensetzung, der Dauer der Studie, genetischer Faktoren, zusätzlicher Krankheiten etc. bedingt sein.

Reboxetin ist ein selektiver noradrenerger Wiederaufnahmehemmer, der keine wesentlichen Auswirkungen auf histaminerge, cholinerge und adrenerge Rezeptoren hat [171]. Deshalb wäre eigentlich zu erwarten, dass Reboxetin keine wesentlichen Auswirkungen auf das Körpergewicht hat. Dies zeigte sich auch in einige früheren Studien [172, 173]. In einer Tierversuchsstudie bewirkte Reboxetin eine signifikante Gewichtsabnahme [149]. In eine andere Studie an Kindern mit ADHS zeigten sich keine wesentlichen Gewichtsveränderungen [148].

Bei Duloxetin fehlt die signifikante Affinität für muskarinerge, Histamin-1,  $\alpha$ 1-adrenerge und 5-HT<sub>2C</sub> -Rezeptoren die mit einer Gewichtszunahme assoziiert sind [174]. Eine frühere Analyse von 10 klinischen Studien zeigte, dass eine kurzfristige Behandlung mit Duloxetin zu einem leichten Gewichtsverlust führen kann, eine langfristige Behandlung könnte jedoch auch gelegentlich mit geringen Gewichtssteigerungen verbunden sein [175].

Diese Diplomarbeit zeigt, dass Duloxetin zu einer leichten Reduktion des Körpergewichts im Zeitraum bis zu 18 Wochen nach Beginn der Behandlung führen kann [133,134, 140, 152, 153]. Die Gewichtsabnahme bei Kurzzeitbehandlung könnte mit vermindertem Appetit verbunden sein [175].

Bei Venlafaxin gab es Hinweise in ältere Studien für eine Gewichtsabnahme in der Kurzzeitbehandlung [176]. Venlafaxin zeigte in den in dieser Diplomarbeit erwähnten Studien in der Behandlungszeitspanne von 4 bis 24 Wochen minimale Gewichtsabnahmen, die aber nicht signifikant waren [135,140]. Nach 18-monatiger Behandlungsdauer kam es in der Studie von Uguz et al. (2015) zu einer Gewichtszunahme [133].

Die Blockade der  $\alpha$ -2 Rezeptoren, die Affinität für Histamin-H1-Rezeptoren und eine geringe Affinität für dopaminerge D1 und D2-Rezeptoren könnte eine Gewichtszunahme unter der Behandlung mit Mirtazapin erklären [140].

Die Studien in dieser Diplomarbeit liefern Hinweise, dass Mirtazapin eine signifikante Gewichtszunahme verursachen dürfte [133, 140,156, 157].

Jiang et al. (2016) berichteten in ihrer Studie über Gewichtszunahme bei 80% der Patienten schon nach 4-wöchiger Behandlung [157].

Bupropion wurde in früheren Studien entweder als gewichtsneutral oder als ein Antidepressivum, das leichte, aber statistisch signifikante Gewichtsverluste verursachen kann, beschrieben [177,178]. Der genaue Mechanismus hierfür ist noch unbekannt [134]. Es wird jedoch vermutet, dass die dopaminerge und noradrenerge Wirkung von Bupropion eine wichtige Rolle bei der Regulation des Appetits, der Sättigung und dem Verlangen nach Essen spielen [179].

Auch die in dieser Diplomarbeit angeführten Studien liefern Hinweise für Gewichtsabnahmen unter Bupropion [134,140, 143,144]. Arterburn et al. (2016) berichteten über keine bedeutende Gewichtsabnahme bei RaucherInnen nach 2 Jahren unter Bupropion-Therapie [144]. Grund dafür könnte eine signifikant verminderte Dopamin-Rezeptor-Verfügbarkeit nach dem Rauchen sein [180].

Die trizyklischen Antidepressiva werden häufig im Zusammenhang mit Antidepressiva induzierter Gewichtszunahmen genannt [181, 182, 183].

Diese Assoziation mit einer Gewichtszunahme könnte eventuell mit Hilfe der anticholinergen-, der antimuscarinergen (M1), der  $\alpha$ -1-adrenergen antagonistischen und der antihistaminergen Aktivität (H1) erklärt werden [184].

Eine vermehrte Kohlenhydratbegierde und gesteigerter Appetit werden im Zusammenhang mit Amitriptylin und Imipramin erwähnt. Die Histamin-H-1-Rezeptor-Blockade könnte hier eine wichtige Rolle spielen [185]. Auch das Diabetes Mellitus Typ 2 Risiko [186] und das Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms könnten erhöht sein [187].

In der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva dürfte Amitriptylin eine Substanz mit höherem Risiko für eventuelle Gewichtszunahmen darstellen. In den dargestellten Studien wurden signifikante Gewichtszunahmen im Zeitraum von 12 Wochen bis zu einem Jahr beobachtet [140, 161, 162]. Die Ergebnisse bzgl. Nortriptylin ähneln denen von Amitriptylin. Die Studie von Liu et al. (2014) fand, dass die Gewichtszunahme häufiger unter Amitriptylin-Therapie als bei Nortriptylin-Therapie auftreten kann [161]. Mögliche Ursache dafür könnte eine erhöhte Prävalenz der Mundtrockenheit bei der Nortriptylin-Therapie sein.

Blumenthal et al. (2014) ermitteln jedoch eine geringere Gewichtszunahme unter 12-monatiger Amitriptylin- und Nortriptylin-Therapie im Vergleich mit einer Citalopramtherapie. Der Unterschied war signifikant [162]. Shahsavanad et al. (2013) fanden schon nach 4-wöchiger Imipramintherapie eine signifikante Gewichtszunahme [137].

Im Gegensatz dazu berichteten Seretti et al. (2010) über keine signifikanten Gewichtsveränderungen nach 4-monatiger Imipramintherapie [140].

In den in dieser Diplomarbeit dargestellten Studien zeigten sich keine signifikante Beeinflussung des Körpergewichtes durch Trazodon [140,144].

In dieser Diplomarbeit wurde nicht nur die Gewichtsveränderungen unter Antidepressiva, sondern auch die Wirkung von Antidepressiva auf metabolische Parameter wie z.B. den Glukosehaushalt und Beeinflussung den Fettstoffwechsel beschrieben. Die Verbindung von Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 und metabolischen Syndrom wurde aufgezeigt.

Bayazyüz et al. (2013) wiesen in ihre Studie nach 16-wöchiger Sertralintherapie einen erhöhten Gesamtcholesterinspiegel nach. In der Citalopram-Gruppe zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Triglyceridwerte und in der Paroxetin-Gruppe zeigte sich ein Anstieg des Gesamtcholesterins, des LDL, der Triglyceride und der Nüchtern-Glukose [132]. Auch Kesim et al. (2011) berichteten in ihrer Studie über Erhöhungen der Triglyceridspiegel nach 12-wöchiger Sertralin-Behandlung [146]. Im Gegensatz dazu fanden Raeder et al. (2006) in einer älteren Studie etwas andere Ergebnisse, bei denen Paroxetin mit Adipositas aber nicht mit Hypercholesterinämie assoziiert war. Sertralin ging mit Adipositas und Hypercholesterinämie einher und Citalopram zeigte keine Verbindung zu metabolischen Parametern [43].

Zur Verhinderung der möglichen Gefahr einer Entwicklung eines metabolischen Syndroms dürfte Fluoxetin das sicherste SSRI sein [132]. So zeigten die in dieser Diplomarbeit geschilderten Studien unter Fluoxetin-Therapie eine Absenkung der Triglycerid-, der Gesamtcholesterin und der LDL-Werte, sowie der Nüchtern-Glukose auf [132, 137, 139]. Früheren Studien bzgl. Fluoxetin lieferten jedoch widersprüchliche Ergebnisse [43].

Einige Studien deuten darauf hin, dass die Einnahme einiger SSRI, von Mirtazapin und von TZA mit einer erhöhten Rate von Adipositas und Diabetes mellitus verbunden seien [29, 43, 190].

Die hier präsentierten Daten legen nahe, dass Sertralin Effekte auf die Körperzusammensetzung und Kohlenhydratstoffwechsel haben könnte, beides sind Komponenten des metabolischen Syndroms [146]. Kesim et al. (2011) berichteten über signifikant leicht erhöht Insulinspiegel nach 12-wöchiger Sertralin-Behandlung jedoch ohne gleichzeitige Veränderung der Blutzuckerspiegel [146]. Die Ergebnisse von früheren Studien hierzu waren unterschiedlich. Eine Studie von Gomez et al. (2001) zeigte ähnliche Hinweise [188]. Im Gegensatz hierzu konnte Goodnick et al. (2001) keine Effekte von Sertralin auf den Insulinspiegel nachweisen [189].

Nach Ye et al. (2011) kam es unter einer Fluoxetin-Behandlung zu einer Reduktion der Nüchtern-Plasmaglukose, der HbA1c Wert blieb jedoch unverändert [108]. Goodnik (2001) und Ghaeli et al. (2004) fanden auch reduzierte Nüchtern-Plasmaglukosewerte bei einer Fluoxetin-Behandlung [189,190].

Das Risiko einer Gewichtszunahme ist ein wichtiger Faktor für die Akzeptanz und Verträglichkeit von Antidepressiva. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass das Körpergewicht und eventuelle Körpergewichtsveränderungen nicht ignoriert werden sollen. Die klinische Entscheidung über die Behandlung mit Antidepressiva sollte gut durchdacht werden, weil die Gewichtszunahme neben einer gesundheitlichen Beeinträchtigung auch zu einer negativen Beeinflussung der Compliance führen kann.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Pratt LA, Brody DJ. Depression in the U.S. household population. 2009-2012. NCHS Data Brief. 2014;(172):1-8.
2. Pelissolo A. Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review. *Encephale*. 2008; 34(4):400-8.
3. Rotenhäusler. Kompendium Praktische Psychiatrie: und Psychotherapie. 2. Auflage Wien; 2012
4. Bergner CL, Smolinsky AN, Hart PC et al. Mouse Models for Studying Depression-Like States and Antidepressant Drugs. *Methods Mol Bio*. 2016;1438: 255-69.
5. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management. *Encéphale*. 2005;31(4Pt1):507–16.
6. Barry D, Pietrzak RH, Petry NM. Gender differences in associations between body mass index and DSMIV mood and anxiety disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Ann Epidemiol*. 2008;18(6):458–66.
7. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, et al. Overweight, obesity, and depression a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67(3): 220–9.
8. Korczak DJ, Lipman E, Morrison K, Szatmari P. Are children and adolescents with psychiatric illness at risk for increased future body weight? A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(11):980-7.
9. Ashton AK, Jamerson BD, L Weinstein W, Wagoner C. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005;66(2):96-106.
10. Figueroa AL, Takx RA, MacNabb MH et al. Relationship Between Measures of Adiposity, Arterial Inflammation, and Subsequent Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4): e004043.
11. Zhang T, Li Y, Zhang H, Sun D et al. Insulin-sensitive adiposity is associated with a relatively lower risk of diabetes than insulin-resistant adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Endocrine*. 2016;pp 1-8.

12. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013;7(4):304-83.
13. Wang Z, Zeng X, Chen Z, Wang X, Zhang L, Zhu M, Yi D. Association of visceral and total body fat with hypertension and prehypertension in a middle-aged Chinese population. *J Hypertens.* 2015;33(8):1555-62.
14. Olvera RL, Williamson DE, Fisher-Hoch SP, Vatcheva KP, McCormick JB. Depression, obesity, and metabolic syndrome: prevalence and risks of comorbidity in a population-based representative sample of Mexican Americans. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(10):e1300-5.
15. Pan A, Keum N, Okereke OI, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care.* 2012;35(5):1171-80.
16. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2692-270.
17. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(2):127-137.
18. <http://www.who.int/topics/obesity/en/> (aufgerufen am 23.03.2016)
19. Hauner H. Obesity--a somatic or psychological condition or both? *Herz.* 2006; 31(3):207-12.
20. Woo YS, McIntyre RS, Kim JB, Lee MS, Kim JM, Yim HW, Jun TY. Association of treatment response with obesity and other metabolic risk factors in adults with depressive disorders: Results from a National Depression Cohort study in Korea (the CRESCEND study). *J Affect Disord.* 2016;203:190-8.
21. Deutsche Adipositasgesellschaft, Evidenzbasierte Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas (S3-Leitlinie Version 2014), (zitiert am 10.08.2016). URL:[http://www.adipositasgesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3\\_Adipositas\\_Praevention\\_Therapie\\_2014.pdf](http://www.adipositasgesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf) (aufgerufen am 10.08.2016)
22. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=39283> (aufgerufen am 12.08.2016)

23. Stefan Silbernagel, Florian Lang. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. korrigierte Auflage. 2005
24. Gautier A, Balkau B, Lange C et al. Risk factors for incident type 2 diabetes in individuals with a BMI of <27 kg/m<sup>2</sup>: the role of gamma-glutamyl-transferase. Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetologia*. 2010;53(2):247-53.
25. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-1053.
26. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
27. Phillips LK, Prins JB. The link between abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(2):156-64.
28. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003;115(suppl 8A):24S-28S.
29. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, et al. Antidepressant Medication Use, Weight Gain, and Risk of Type 2 Diabetes: A population-based study. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2611-16.
30. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
31. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(10):812-19.
32. Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402-11.
33. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1898-904.
34. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med*. 2014;44(10):2017-2028.
35. Goldbacher EM, Matthews KA. Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature, *Ann Behav Med*. 2007; 34(3):240-252.

36. Siervo M, Harrison SL, Jagger C, et al. Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):151-16.
37. National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-421.
38. Chokka P, Tancer M, Yeragani VK. Metabolic syndrome: relevance to antidepressant treatment. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2006;31(6): 414.
39. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med.* 2004;66(3): 316-22.
40. Akbaraly TN, Kivimäki M, Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG, Singh-Manoux A, Ferrie JE. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care.* 2009;32(3):499-504.
41. Crichton GE, Elias MF, Robbins MA. Association between depressive symptoms, use of antidepressant medication and the metabolic syndrome: the Maine-Syracuse Study. *BMC Public Health.* 2016;16:502.
42. McIntyre RS, Park KY, Law CW, et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs.* 2010; 24(9):741-753
43. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: The Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(12):1974-82.
44. Silverstein-Metzler MG, Shively CA, Clarkson TB, Appt SE, Carr JJ, Kritchevsky SB, Jones SR, Register TC. Sertraline inhibits increases in body fat and carbohydrate dysregulation in adult female cynomolgus monkeys. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;68:29-38.
45. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome-a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr.* 2000;83 Suppl 1:S49-57.

46. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C - reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009;71(2):171-86.
47. Kang SW, Yoo JS. Health-promoting lifestyle and depression in metabolic syndrome patients in Korea. *Int J Nurs Pract.* 2012;18(3):268-74.
48. De Zwaan M. Binge eating disorder and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25 Suppl 1:S51-5.
49. Stice E, Presnell K, Spangler D. Risk factors for binge eating onset in adolescent girls: a 2-year prospective investigation. *Health Psychol.* 2002;21(2):131-8.
50. Morales A, Gómez A, Jiménez B, Jiménez F, León G, Majano A, Rivas D, Rodríguez M, Soto C. Binge Eating Disorder: Prevalence, Associated Factors and Obesity in University Students. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2015;44(3):177-82.
51. Crow S. Treatment of Binge Eating Disorder. *Curr Treat Options Psychiatry.* 2014;1(4):307-14.
52. Ramacciotti CE, Coli E, Marazziti D, Segura-García C, Brambilla F, Piccinni A, Dell'osso L. Therapeutic options for binge eating disorder. *Eat Weight Disord.* 2013;18(1):3-9.
53. Leombruni P, Lavagnino L, Gastaldi F et al. Duloxetine in obese binge eater outpatients: preliminary results from a 12-week open trial. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(6):483-88.
54. Guerdjikova AI, McElroy SL, Kotwal R, Welge JA, Nelson E, Lake K, Alessio DD, Keck PE Jr, Hudson JI. High-dose escitalopram in the treatment of binge-eating disorder with obesity: a placebo-controlled monotherapy trial. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(1):1-11.
55. Aigner M, Treasure J, Kaye W et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(6):400-43.
56. Reas DL, Grilo CM. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity.* (Silver Spring) 2008;16(9):2024-2038.
57. <http://www.icd-code.de/icd/code/F50.2.html> (Aufgerufen am 03.08.2016)
58. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry.* 2007;61(3):348-58.

59. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(4):389-94.
60. Stice E. Risk and maintenance factors for eating pathology: a meta-analytic review. *Psychol Bull*. 2002;128(5):825-48.
61. Flament MF, Henderson K, Buchholz A, Obeid N, Nguyen HN, Birmingham M, Goldfield G. Weight status and DSM-5 diagnoses of eating disorders in adolescents from the community. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 2015;54(5):403-11.
62. Brown TA, Keel PK. Current and Emerging Directions in the Treatment of Eating Disorders. *Substance Abuse: Research and Treatment*. 2012;6:33-61.
63. De Zwaan M, Karwautz A, Strnad A. Therapie von Eßstörungen. 1996;41(5):275-287.
64. McCann UD, Agras WS. Successful treatment of nonpurging bulimia nervosa with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 1990;147(11):1509-13.
65. Milano W, Siano C, Putrella C, Capasso A. Treatment of bulimia nervosa with fluvoxamine: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2005;22(3):278-83.
66. Milano W, Petrella C, Sabatino C, Capasso A. Treatment of bulimia nervosa with sertraline: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2004;21(4):232-7.
67. Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, Koke SC, Lee JS. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):96-102.
68. Walsh BT, Fairburn CG, Mickley D, Sysko R, Parides MK. Treatment of bulimia nervosa in a primary care setting. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):556-61.
69. Attia E. Anorexia nervosa: current status and future directions. *Annual Review of Medicine*. 2010;61:425-435.
70. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5ed.). Washington: American Psychiatric Publishing. 2013;pp.338-345.
71. <http://www.panikattacken.at/essstoerungen/bulimie.htm> (aufgerufen am 03.08.2016)
72. Klump KL, Bulik CM, Kaye WH, Treasure J, Tyson E. Academy for eating disorders position paper: eating disorders are serious mental illnesses. *Int J Eat Disord*. 2009;42(2):97-103.

73. Solmi M, Veronese N, Favaro A, Santonastaso P, Manzano E, Sergi G, Correll CU. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:237-52.
74. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012;139(3):230-9.
75. Kaye W, Gendall K, Strober M. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*. 1998;44(9):825-38.
76. Attia E, Haiman C, Walsh BT, Flater SR. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry*. 1998;155(4):548-51.
77. Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Depress Biol Psychiatry*. 2001;49(7):644-52.
78. Fassino S, Leombruni P, Daga GA, et al. Efficacy of citalopram in anorexia nervosa: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12(5):453-9.
79. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-96.
80. Bissada H, Tasca GA, Barber AM, Bradwejn J. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2008;165(10):1281-8.
81. Klenotich SJ, Seiglie MP, McMurray MS et al. Olanzapine, but not fluoxetine, treatment increases survival in activity-based anorexia in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(7):1620-31.
82. Stunkard A, Grace W, Wolff H. The night-eating syndrome; a pattern of food intake among certain obese patients. *Am J Med*. 1955;19(1):78-86.
83. Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(11):1722-30.

84. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, et al. Proposed Diagnostic Criteria for Night Eating Syndrome. *The International journal of eating disorders*. 2010;43(3): 241-247.
85. De Zwaan M, Müller A, Allison KC, Brähler E, Hilbert A. Prevalence and Correlates of Night Eating in the German General Population. Kavushansky A, ed. *PLoS ONE* 2014;9(5):e97667.
86. Striegel-Moore RH, Franko DL, Thompson D, Affenito S, Kraemer HC. Night eating: prevalence and demographic correlates. *Obesity*. 2006;14:139-47.
87. Gluck ME, Geliebter A, Satov T. Night Eating Syndrome Is Associated with Depression, Low Self-Esteem, Reduced Daytime Hunger, and Less Weight Loss in Obese Outpatients. *Obesity Research*. 2001;9:264-267.
88. Vander Wal JS. The Treatment of Night Eating Syndrome: A Review and Theoretical Model. *Curr Obes Rep*. 2014;3(1):137-44.
89. Stunkard AJ, Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP. A biobehavioural model of the night eating syndrome. *Obesity Reviews*. 2009;10:69-77.
90. Allison KC, Studt SK, Berkowitz RI, Hesson LA, Moore RH, Dubroff JG, Newberg A, Stunkard AJ. An open-label efficacy trial of escitalopram for night eating syndrome. *Eat Behav*. 2013;14(2):199-203.
91. Stunkard AJ, Allison KC, Lundgren JD, Martino NS, Heo M, Etemad B, O'Reardon JP. A paradigm for facilitating pharmacotherapy at a distance: sertraline treatment of the night eating syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10): 1568-72.
92. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-6.
93. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*. 2003;46(12):1594-603.
94. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):29-33.
95. Licinio J, Caglayan S, Ozata M et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(13):4531-6.

96. Lee GH, Proenca R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*. 1996;379(6566): 632-5.
97. Haleem DJ. Drug Targets for Obesity and Depression: From Serotonin to Leptin. *Curr Drug Targets*. 2016;17(16):1282-1291.
98. Huby AC, Otvos L Jr, Belin de Chantemèle EJ. Leptin Induces Hypertension and Endothelial Dysfunction via Aldosterone-Dependent Mechanisms in Obese Female Mice. *Hypertension*. 2016;67(5):1020-8.
99. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003;11(9):1048-54.
100. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, Gallagher D, Mayer L, Murphy E, Leibel RL. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3579-86.
101. Carrier N, Wang X, Sun L, Lu XY. Sex-Specific and Estrous Cycle-Dependent Antidepressant -Like Effects and Hippocampal Akt Signaling of Leptin. *Endocrinology*. 2015;156(10):3695-705.
102. Liu W, Wang H, Wang Y, Li H, Ji L. Metabolic factors-triggered inflammatory response drives antidepressant effects of exercise in CUMS rats. *Psychiatry Res*. 2015;228(3):257-64.
103. Schilling C, Gilles M, Blum WF, Daseking E, et al. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(1):99-103.
104. Tunçel ÖK, Akbaş S, Bilgici. Increased Ghrelin Levels and Unchanged Adipocytokine Levels in Major Depressive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 [a head print].
105. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci*. 2008;11(7):752-3.
106. Huang W, Jiang SM, Jia L, You LQ, Huang YX, Gong YM, Wang GQ. Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: a double-blind trial. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4214-20.

107. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409-15.
108. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
109. Zhu L, Wei T, Gao J, Chang X, He H, Miao M, Yan T. Salidroside attenuates lipopolysaccharide (LPS) induced serum cytokines and depressive-like behavior in mice. *Neurosci Lett*. 2015;606:1-6.
110. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4196-4200.
111. Marques-Vidal P, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). *Clin Endocrinol*. 2013;78(2):232-241.
112. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord*. 1995;34(4):301-9.
113. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286(3):327-34.
114. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived protein adiponectin in human disease: an update. *Mini Rev Med Chem*. 2010;10(9):856-69.
115. Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, et al. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(3):209-15.
116. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277(29):25863-6.
117. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2003; 278(4):2461-68.

118. Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta*. 2013;417:80-84.
119. Silbernagel Stefan, Despopoulos Agamemnon. *Taschenatlas der Physiologie*. 5. Auflage. 2001
120. Bodnoff SR, Humphreys AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *The Journal of Neuroscience*. 1995;15(1Pt1):61-9.
121. Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V, Masotti M, Atti AR, Mellacqua Z, Zanetidou S. HPA axis and aging in depression: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;41:46-62.
122. Owens M, Herbert J, Jones PB, Sahakian BJ, Wilkinson PO, Dunn VJ, Goodyer IM. Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(9):3638-43.
123. Rosnick CB, Wetherell JL, White KS, Andreescu C, Dixon D, Lenze EJ. Cognitive-behavioral therapy augmentation of SSRI reduces cortisol levels in older adults with generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2016; 84(4):345-52.
124. Abreu MS, Koakoski G, Ferreira D, Oliveira TA, Rosa JG, Gusso D, Giacomini AC, Piato AL, Barcellos LJ. Diazepam and fluoxetine decrease the stress response in zebrafish. *PLoS One* 2014;9(7):e103232.
125. Sarubin N, Nothdurfter C, Schmotz C, Wimmer AM, Trummer J, Lieb M, Uhr M, Baghai TC, Wetter TC, Bühner M, Rupprecht R, Schüle C. Impact on cortisol and antidepressant efficacy of quetiapine and escitalopram in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;39:141-51.
126. Beubler. *Kompendium der Pharmakologie, Gebräuliche Arzneimittel in der Praxis*, 2. Auflage. 2007
127. Linde K, Kriston L, Rucker G, et al. Efficacy and Acceptability of Pharmacological Treatments for Depressive Disorders in Primary Care: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Annals of Family Medicine*. 2015; 13(1):69-79.

128. Stunes AK, Reseland JE, Hauso O, Kidd M, Tommeras K, Waldum HL, Gustafsson BI. Adipocytes express a functional system for serotonin synthesis, reuptake and receptor activation. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:551-8.
129. Harvey B BC. Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(2):90-97.
130. Kirsch I. Antidepressants and the Placebo Effect. *Zeitschrift Fur Psychologie.* 2014;222(3):128-34.
131. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong M-L. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Translational Psychiatry.* 2016;6(3):e759.
132. Beyazyüz M, Albayrak Y, Eğılmez OB, Albayrak N, Beyazyüz E. Relationship between SSRIs and Metabolic Syndrome Abnormalities in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Prospective Study. *Psychiatry Investig.* 2013;10(2):148-54.
133. Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, Aksoy F, Askin R. Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37(1):46-8.
134. Ravindran PP, Zang W, Renukunta S, Mansour R, Denduluri S. Effect of comedication of bupropion and other antidepressants on body mass index. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2015;5(3):158-65.
135. Mansoor B, Rengasamy M, Hilton R, et al. The Bidirectional Relationship Between Body Mass Index and Treatment Outcome in Adolescents with Treatment-Resistant Depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2013;23(7):458-67.
136. Uher R, Mors O, Hauser J, Rietschel M et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(3):367-75.
137. Shahsavand Ananloo E, Ghaeli P, Kamkar MZ, Sadeghi M. Comparing the effects of fluoxetine and imipramine on total cholesterol, triglyceride, and weight in patients with major depression. *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013; 21(1):4.

138. Kachowski L, Over DR, Qiu K. FFIN's clinical inquiries. Medications for weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2012; 85(6):633-5.
139. Ye Z, Chen L, Yang Z, et al. Metabolic Effects of Fluoxetine in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. Sesti G, ed. *PLoS ONE* 2011;6(7):e21551.
140. Seretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1259-72.
141. Aggarwal A, Jethani SL, Rohatgi RK, Kalra J. Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs) Induced Weight Changes: A Dose and Duration Dependent Study on Albino Rats. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(3):AF01-3.
142. Portman DJ, Kaunitz AM, Kazempour K, Mekonnen H, Bhaskar S, Lippman J. Effects of low-dose paroxetine 7.5 mg on weight and sexual function during treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2014; 21(10):1082-90.
143. Calandra C, Russo RG, Luca M. Bupropion versus sertraline in the treatment of depressive patients with binge eating disorder: retrospective cohort study. *Psychiatr Q*. 2012;83(2):177-85.
144. Arterburn D, Sofer T, Boudreau DM, Bogart A, Westbrook EO, Theis MK, Simon G, Haneuse S. Long-Term Weight Change after Initiating Second-Generation Antidepressants. *J Clin Med*. 2016;5(4):48.
145. Karaiskos D, Tzavellas E, Ilias I, Liappas I, Paparrigopoulos T. Agomelatine and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2013;67(3):257-60.
146. Kesim M, Tiryaki A, Kadioglu M, Muci E, Kalyoncu NI, Yaris E. The effects of sertraline on blood lipids, glucose, insulin and HBA1C levels: A prospective clinical trial on depressive patients. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2011;16(12):1525-31.
147. Gupta S, Nihalani N, Masand P: Duloxetine: review of its pharmacology, and therapeutic use in depression and other psychiatric disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(2):125-32.
148. Riahi F, Tashakori A, Izadi-Mazidi S, Salehi-Veysi M. Effectiveness of Reboxetine in Treatment of Outpatient Children and Adolescents with Attention

Deficit-Hyperactivity Disorder with Comorbid Anxiety Disorders. Iranian Journal of Psychiatry. 2013;8(4):195-200.

149. First M, Gil-Ad I, Taler M, Tarasenko I, Novak N, Weizman A. The effects of reboxetine treatment on depression-like behavior, brain neurotrophins, and ERK expression in rats exposed to chronic mild stress. Journal of Molecular Neuroscience. 2013;50(1):88-97.

150. Carter NJ, McCormack PL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of generalized anxiety disorder. CNS Drugs. 2009;23(6):523-41.

151. Lai CH. Observational Study of the Impact of Short-Term Duloxetine Treatment on Body Weight in Patients With Major Depressive Disorder: A Taiwanese Perspective. Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry. 2010;12(1):PCC.08100768.

152. Strawn JR, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Stroud CE, Cai N, Findling RL. A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2015;54(4):283-293.

153. Guerdjikova AI, McElroy SL, Winstanley EL, Nelson EB, Mori N, McCoy J, Keck PE, Hudson JI. Duloxetine in the treatment of binge eating disorder with depressive disorders: A placebo-controlled trial. International Journal of Eating Disorder. 2012;45(2):281-289.

154. <http://www.chemie.de/lexikon/Mirtazapin.html> (aufgerufen am 12.08.2016)

155. Song HR, Woo YS, Wang HR, Shim IH, Jun TY, Bahk WM. Does mirtazapine interfere with naturalistic diabetes treatment? Journal of Clinical Psychopharmacology. 2014;34(5):588-594.

156. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. European Neuropsychopharmacology. 2013;23(11):1443-1451.

157. Jiang SM, Jia L, Liu J, Shi MM, Xu MZ. Beneficial effects of antidepressant mirtazapine in functional dyspepsia patients with weight loss. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(22):5260-5266.

158. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. Pharmacol Res. 2014;84:1-11.

159. White MA, Grilo CM. Bupropion for Overweight Women with Binge Eating Disorder: Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(4):400-406.
160. Sánchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cellular and molecular neurobiology*. 1999;19(4):467-489.
161. Liu WQ, Kanungo A, Toth C. Equivalency of tricyclic antidepressants in open-label neuropathic pain study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014;129(2):132-141.
162. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, Weilburg JB, Erb JL, Churchill SE, Kohane IS, Smoller JW, Perlis RH. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(8):889-896.
163. Jarema M, Dudek D, Landowski J, Heitzman J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. Trazodon--the antidepressant: mechanism of action and its position in the treatment of depression. *Psychiatria Polsk*. 2011;45(4):611-625.
164. Grundy A, Cotterchio M, Kirsh VA, Kreiger N. Associations between Anxiety, Depression, Antidepressant Medication, Obesity and Weight Gain among Canadian Women. Laks J, ed. *PLoS ONE* 2014;9(6):e99780.
165. Patten S, Williams J, Lavorato D, Brown L, McLaren L, Eliasziw M. Major depression, antidepressant medication and the risk of obesity. *Psychother Psychosom*. 2009;78(3):182-186.
166. Cascade E KA, Kennedy SH. Real-world data on SSRI antidepressant side effects. *Psychiatry*. 2009;6(2):16-18.
167. Dannon P II, Lowengrub K, Gonopolsky Y, Musin E, Grunhaus L, Kotler M. A naturalistic long-term comparison study of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. *Clin Neuropharmacology*. 2007;30(6):326-334.
168. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1170-1176.
169. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 Suppl 11:37-41.
170. Leibowitz SF. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs*. 1990;

39(suppl 3):33–48

171. Brunello N, Racagni G. Rationale for the development of noradrenaline reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol*. 1998;13:13-19.

172. Lu TY, Kupa A, Easterbrook G, Mangoni AA. Profound weight loss associated with reboxetine use in a 44-year-old woman. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):218-20.

173. Silveira RO, Zanatto V, Appolinário JC, Kapczinski F. An open trial of reboxetine in obese patients with binge eating disorder. *Eat Weight Disord*. 2005;10(4):e93-6.

174. Turcotte JE, Debonnel G, de Montigny C, Hébert C, Blier P. Assessment of the serotonin and norepinephrine reuptake blocking properties of duloxetine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(5):511-21.

175. Wise TN, Perahia DG, Pangallo BA, Losin WG, Wiltse CG. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(5):269-78.

176. Nihalani N, Schwartz TL, Siddiqui UA, Megna JL. Weight Gain, Obesity, and Psychotropic Prescribing. *Journal of Obesity*. 2011;2011:893629.

177. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R, Metz A. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clinical Therapeutics* 2002;24(4):662-72.

178. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner HR 2nd, Logue EJ, Drezner MK, Krishnan KR. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res*. 2001;9(9):544-51.

179. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6:159-166.

180. Weinstein AM, Freedman N, Greif J, Yemini Z, Mishani E, London E, Chisin R, Bocher M. Negative association of pretreatment cigarette use with smoking-induced striatal dopamine release in smokers receiving bupropion treatment. *Am J Addict* 2016 [a head of print]

181. Fernstrom MH, Kupfer DJ. Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res*. 1988;26(3):265-71.

182. Nobrega JN, Coscina DV. Effects of chronic amitriptyline and desipramine on food intake and body weight in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987;27(1):105-112.
183. Hecht-Orzack M, Cole JO, Friedman L, Bird M, Mc Eachern J. Weight changes in antidepressants: a comparison of amitriptyline and trazodone. *Neuropsychobiology.* 1986;15 Suppl 1:28-30.
184. Yıldız A, Gönül AS, Tamam L. Mechanism of actions of antidepressants: beyond the receptors. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2002;12(4):194-200.
185. Yeragani VK, Pohl R, Aleem A, Balon R, Sherwood P, Lycaki H. Carbohydrate craving and increased appetite associated with antidepressant therapy. *Can J Psychiatry.* 1988;33(7):606-10.
186. Moosa MY, Panz VR, Jeenah FY, Joffe BI. African women with depression: the effect of imipramine and fluoxetine on body mass index and leptin secretion. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(6):549-52.
187. Van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, Van Veen T, Zitman FG, Penninx BW. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(1):30-9.
188. Gomez R, Huber J, Lhullier F, Barros HM. Plasma insulin levels are increased by sertraline in rats under oral glucose overload. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(12):1569-72.
189. Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry.* 2001;13(1):31-41.
190. Ghaeli P, Shahsavand E, Mesbahi M, Kamkar MZ, Sadeghi M, Dashti-Khavidaki S. Comparing the effects of 8-week treatment with fluoxetine and imipramine on fasting blood glucose of patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(4):386-8.