

**Aus der Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und
Psychotherapie mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer**

**Körpergewicht und Serumtransaminasen im Verlauf
von Behandlungen mit Olanzapin**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Kim Kowoll
aus Marl**

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.-J. Gaertner

2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Dietz

Natur ist glücklich

Natur ist glücklich. Doch in uns begegnen
sich zu viel Kräfte, die sich wirr bestreiten:
wer hat ein Frühjahr innen zu bereiten?
Wer weiß zu scheinen? Wer vermag zu regnen?

Wem geht ein Wind durchs Herz, unwidersprechlich?
Wer fasst in sich der Vogelflüge Raum?
Wer ist zugleich so biegsam und gebrechlich
wie jeder Zweig an einem jeden Baum?

Wer stürzt wie Wasser über seine Neigung
ins unbekante Glück so rein, so reg?
Und wer nimmt still und ohne Stolz die Steigung
und hält sich oben wie ein Wiesenweg?

Rainer Maria Rilke

Für meine Eltern und Annika

Frau PD Dr. Ines Gaertner, für ihre außergewöhnliche und liebevolle Unterstützung; sie erlebte die Vollendung dieser Arbeit nicht mehr.

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung</u>	3
1.1. Geschichte der Neuroleptika	3
1.2. Wirkungsmechanismus der Neuroleptika	4
1.3. Unerwünschte Nebenwirkungen von Neuroleptika	6
1.4. Definition atypischer Neuroleptika	6
1.5. Wirkungsmechanismus von Olanzapin	7
1.6. Pharmakokinetik von Olanzapin	9
1.7. Indikation zur Therapie mit Olanzapin	10
1.8. Unerwünschte Nebenwirkung von Olanzapin	10
1.9. Kontraindikation für eine Therapie mit Olanzapin	11
1.10. Arzneimittelinduzierte Leberschädigung	11
1.10.1 Klassifizierung der Medikamente	12
1.10.2 Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten	14
1.10.3. Neuroleptikainduzierte Leberschädigungen	15
<u>2. Material und Methoden</u>	17
2.1. Ziel der Datenanalyse	17
2.2. Gruppeneinteilung des Patientenstammes	18
2.3. Statistische Auswertung: Kovarianzanalyse	19
<u>3. Ergebnisse</u>	22
3.1. Ergebnisteil des Patientengutes	22
3.1.1 Häufigkeit der Diagnose	22
3.1.2. Geschlechterverteilung	23
3.1.3. Raucherverteilung	23
3.1.4. Altersverteilung nach Geschlecht	24
3.1.5. Geschlechterverteilung der Gruppen	25
3.1.6. Raucherverteilung der einzelnen Gruppen	25
3.1.7. Altersverteilung der Gruppen	26
3.1.8. Dauer der Medikation bei Männern und Frauen	27

3.1.9. Dauer der Medikation in den einzelnen Gruppen	27
3.1.10. Mittlere Dosis Medikation bei Männern und Frauen	28
3.1.11. Mittlere Dosis Medikation in den Gruppen	29
3.1.12. Monotherapie	29
3.2. Ergebnisteil der Kovarianzanalyse	32
3.2.1. Das Körpergewicht nach der Zeit unter gleicher Medikation	32
3.2.2. Das Körpergewicht nach der kumulativen Dosis unter gleicher Medikation	37
3.2.3. Der GOT-Spiegel nach der Zeit unter gleicher Medikation	41
3.2.4. Der GOT-Spiegel nach der kumulativen Dosis unter gleicher Medikation	45
3.2.5. Der Gamma-GT-Spiegel nach der Zeit unter gleicher Medikation	48
3.2.6. Der Gamma-GT-Spiegel nach der kumulativen Dosis unter gleicher Medikation	52
3.2.7. Der GPT-Spiegel nach der Zeit unter gleicher Medikation	56
3.2.8. Der GPT-Spiegel nach der kumulativen Dosis unter gleicher Medikation	60
<u>4. Diskussion</u>	64
4.1. Bemerkungen zur vorliegenden Studie	64
4.2. Diskussion zur Kovarianzanalyse Gewicht	65
4.3. Pathophysiologie der Gewichtsregulation im Rahmen der Therapie mit Olanzapin	71
4.4. Diskussion zur Kovarianzanalyse Leberenzyme	76
<u>5. Zusammenfassung</u>	84
<u>6. Anhang</u>	88
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	101

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Neuroleptika

Anfang der fünfziger Jahre entdeckten die französischen Psychiater J. Delay und P. Deniker im Rahmen von Forschungsstudien die antipsychotische Wirkung von Chlorpromazin (Delay et al., 1952). Dieses war ein Meilenstein in der Behandlung des Krankheitsbildes der Schizophrenie. Es war nunmehr möglich, Patienten von ihrer schizophrenen Symptomatik zu befreien, und man hatte die Chance, die Schizophrenie nicht mehr als unheilbare Erkrankung, sondern als symptomatisch therapierbare Krankheit zu behandeln. Nach der Entdeckung des Chlorpromazin wurden weitere Anstrengungen unternommen, um die Entwicklung weiterer Substanzen mit antipsychotischer Wirkung voranzutreiben. P. Hansen entdeckte 1958 das Haloperidol, die Muttersubstanz der Butyrophe none.

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

Erst durch die Einführung des Clozapins im Jahre 1967 und die Beobachtung einer guten antipsychotischen Wirksamkeit der Substanz ohne gleichzeitige Auslösung der klassischen extrapyramidal-motorischen Symptomatik wurde die Auffassung revidiert und die Substanz als „atypisches Neuroleptikum“ kategorisiert (Stille et al., 1971). Die Modifizierung der klassischen Neuroleptika erfolgte zunächst im Sinne der Entwicklung selektiv-antidopaminerg wirkender Substanzen (z.B. Sulpirid) einerseits sowie vermindert antidopaminerg, jedoch verstärkt antiserotonerg und antinoradrenerg wirkender Substanzen (z.B. Clozapin) andererseits (Tamminga et al., 1987).

Die Gruppe der atypischen Neuroleptika umfasst heute eine heterogene Substanzengruppe, zu der neben dem Dibenzodiazepinderivat Clozapin und den Benzamiden (z.B. Sulpirid) und das Butryphenoderivat Melperon sowie verschiedene Phenothiazine (z.B. Thioridazin) gezählt werden (Klages et al., 1993). In den letzten Jahren ist eine Reihe von „atypischen Neuroleptika“ entwickelt worden, wie Olanzapin und Risperidon, die ein dem Clozapin ähnliches Rezeptorprofil haben.

1.2. Wirkungsmechanismus der Neuroleptika

Neuroleptika besitzen pharmakologisch gesehen eine hohe Affinität zu einer Vielzahl von verschiedenen zentralnervösen Rezeptoren und greifen dadurch in das Zusammenspiel der verschiedenen Neurone modulierend ein. Die genaue Wirkungsweise der Neuroleptika ist jedoch noch nicht ganz bekannt und daher nicht vollständig geklärt. Das klinische Wirkungsspektrum der Neuroleptika umfasst einen antipsychotischen Effekt (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen, Denk-Störungen (Stille et al., 1969)), einen psychomotorischen, sedierenden Effekt (Kapfhammer et al., 1987) sowie einen antihistaminergen Effekt (Richelson et al., 1985) und einen antiemischen Effekt (Shields et al., 1971).

Eine zentrale Bedeutung bei der Wirkungsweise der Neuroleptika spielt dabei die Hemmung der Dopaminrezeptoren, die über einen Feedback-Mechanismus die Ausschüttung von Dopamin in den synaptischen Spalt steuern (Creese et al., 1976). Aufgrund ihrer Bindungsverhalten und pharmakologischen Eigenschaften werden die dopaminergen Rezeptoren in zwei Subtypen eingeteilt: die D₁- und D₅ sowie die D₂, D₃ und D₄ Rezeptoren (Naber et al., 1999). Im ZNS existieren drei dopaminerge Systeme (Bahnen) mit unterschiedlichen Rezeptortypen und unterschiedlicher Rezeptordichte:

- das nigrostriatale System (Ursprung: Substantia nigra; Endigung: Corpus striatum).

Die nigrostriatalen Bahnen sind entscheidend an der Kontrolle von Bewegungen und Motorik beteiligt. Sie werden daher bei der Blockade der dopaminergen Rezeptoren durch die Antipsychotika für die extrapyramidalen Nebenwirkungen verantwortlich gemacht.

- Das mesolimbisch / mesokortikale System (Ursprung: Area tegmentalis ventralis; Endigung: Nucleus amygdalae, Nucleus accumbens, Cingulum, Cortex frontalis)

Die mesolimbischen Bahnen werden auch als „Hauptangriffsort“ der Antipsychotika bezeichnet. Sie sind zuständig für die Regulierung affektiver Funktionen und kognitiver Fähigkeiten.

- Das tuberoinfundibuläre System (Ursprung: Nucleus arcuatus, Endigung: Eminentia mediana).

Die tuberoinfundibulären Bahnen sind u.a. für die Regulierung der Prolaktinsekretion zuständig. Eine Blockade der dopaminergen Rezeptoren in diesem System kann zu einer vermehrten Prolaktinausschüttung führen.

Neben dem hemmenden Einfluss auf das dopaminerge System blockieren Neuroleptika in unterschiedlicher Stärke zusätzlich Serotonin, Alpha-Adreno-, Histamin- und muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren sowie in geringerem Maße noch andere Rezeptorsysteme. Dabei ist die Affinität der Neuroleptika zu den Alpha-Adreno-, Histamin- und Acetylcholin-Rezeptoren wahrscheinlich für die unerwünschten Nebenwirkungen verantwortlich und nicht für die antipsychotische Wirkung notwendig.

Atypische Neuroleptika zeichnen sich *in vitro* durch eine geringere Affinität zum D₂-Rezeptor und ein hohes Bindungsverhalten zu serotonergen 5HT₂-Rezeptoren aus. Dabei konnte bei Experimenten mit Ratten eine durch Neuroleptika induzierte Katalepsie durch die Blockade von Serotonin-Rezeptoren verhindert werden. Der hohe 5HT₂/D₂-Quotient vom atypischen Neuroleptikum Clozapin (geringe D₂-Affinität und hohe 5HT_{2A} Blockade) wurde für das Fehlen von extrapyramidalen Nebenwirkungen und gute Wirksamkeit auf negative Symptome verantwortlich gemacht (Meltzer, 1992).

Als ein weiteres Unterscheidungsmerkmal von klassischen und atypischen Neuroleptika wurde die relative Affinität einer Substanz zu Dopamin-D₂- und -D₄-Rezeptoren mit höherer Affinität zum Dopamin-D₄-Rezeptor postuliert (Möller, 1997).

Zusätzlich zeichnen sich atypische Neuroleptika durch die stärkere Blockade von mesolimbischen A10 Neuronen aus als die für die extrapyramidalen Nebenwirkungen verantwortlichen A9-Bahnen, während klassische Neuroleptika die A10 und A9 Bahnen gleichermaßen blockieren.

1.3. Unerwünschte Nebenwirkungen von Neuroleptika

Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass Neuroleptika einen Einfluss auf verschiedene Organsysteme haben und eine Reihe von Nebenwirkungen verursachen können. In Abhängigkeit vom jeweiligen Rezeptorbindungsprofil einer Substanz unterscheiden sich die Nebenwirkungsprofile. Zu den wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen: Extrapyramidalmotorische Störungen, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Gewichtszunahme und Tachykardie. Des Weiteren sind als Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Neuroleptika passagere oder überdauernde Erhöhungen der Transaminasen, anticholinerge Nebenwirkungen, Blutbildveränderungen, Arzneimittelexantheme, delirante Syndrome sowie endokrine Begleitwirkungen zu beobachten.

1.4. Definition atypischer Neuroleptika

Eine einheitliche Definition für atypische Neuroleptika konnte bis heute nicht formuliert werden. Früher wurde angenommen, dass der antipsychotische Effekt eines Neuroleptikums an extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen gebunden sei. Diese Vermutung wurde durch Clozapin widerlegt und das Präparat als „atypisches Neuroleptikum bezeichnet“ (Stille et al., 1971).

Als atypische Neuroleptika werden derzeit Substanzen bezeichnet, die eine mit typischen Neuroleptika vergleichbare antipsychotische Wirksamkeit aufweisen, jedoch im therapeutischen Dosisbereich deutlich weniger oder gar keine extra-

pyramidal-motorische Nebenwirkungen verursachen. Ein weiterer Unterscheidungspunkt der atypischen Neuroleptika gegenüber der klassischen Antipsychotika ist die gute Wirksamkeit auf die schizophrene Negativ-Symptomatik (Kinon et al., 1996). Auch andere Vorteile, wie die Wirksamkeit bei therapieresistenten Psychosen und geringes Potential zur Erhöhung des Prolaktinspiegels werden den atypischen Neuroleptika zugeschrieben (Kinon et al., 1996).

Des Weiteren werden Substanzen als atypisches Neuroleptikum bezeichnet, die eine gute Wirkung auf die kognitiven Funktionen und eine Verhinderung von kognitiven Langzeitstörungen aufweisen. Zusätzlich wird ein bestimmtes Rezeptorprofil zur Bestimmung von atypischen Neuroleptika herangeführt. Die atypischen Substanzen haben im Vergleich zu den meisten typischen Neuroleptika eine höhere Affinität zu den 5-HT₂-Rezeptoren und weisen gleichzeitig ein geringes Bindungsverhalten zu den D₂-Rezeptoren auf. Ein hoher 5-HT₂/D₂-Quotient wird für eine gute Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik sowie das Fehlen von extrapyramidalen Nebenwirkungen verantwortlich gemacht (Meltzer, 1992). Von besonderer Bedeutung soll nach Humphrey et al. die Affinität zum 5-HT_{2a}-Rezeptor sein (Humphrey et al., 1993). Clozapin und Olanzapin weisen ein starkes Bindungsverhalten beim 5-HT_{2a}-Rezeptor auf, bei gleichzeitiger niedriger Affinität zum D₂-Rezeptor. Zusätzlich ist das Bindungsverhalten der atypischen Neuroleptika zu den Dopamin-Rezeptoren von großer Bedeutung. In einer Studie konnte Markstein beobachten, dass die D₁-Rezeptoren, im Gegensatz zu den D₂-Rezeptoren, länger blockiert werden im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika, welches zu einer geringeren Auslösung von extrapyramidalen Nebenwirkungen führte. (Markstein, 1994).

1.5. Wirkungsmechanismus von Olanzapin

Olanzapin ist ein Neuroleptikum aus der Klasse der Thienobenzodiazepine. Es wurde 1996 in der Europäischen Union zur Behandlung schizophrener Störungen eingeführt. Olanzapin hat pharmakologisch gesehen eine hohe Affinität zu

einer Vielzahl von Neurotransmittersystemen, unter anderem zu dopaminergen (D-), serotonergen (5-HT), adrenergen, histaminergen (H-) und muskarinergen (m-) Rezeptoren. Pharmakologische Ergebnisse zeigen, dass bei der Schizophrenie unterschiedliche neuronale Systeme beteiligt sind, vor allem handelt es sich um eine Dysfunktion dopaminergener und möglicherweise auch serotonerger Systeme im zentralen Nervensystem. Nach Herith (1992) könnte eine Überaktivität dopaminergener Neurone im subkortikalen und limbischen System für die Ausbildung der positiven Symptomatik der Schizophrenie sein. Die Pathogenese der negativen Symptome (d.h., emotionaler und sozialer Affektverflachung und psychomotorische Hemmung) könnte nach Davis et al. (1991) in einer Unteraktivität von dopaminergen Neuronenverbänden im frontalen Kortex begründet sein.

Alle Antipsychotika blockieren postsynaptische Dopamin-D₂-Rezeptoren. Die therapeutisch erwünschten antipsychotischen Effekte kommen wahrscheinlich durch Wirkung auf mesolimbische und mesokortikale dopaminerge Systeme zustande, extrapyramidale Nebenwirkungen eher durch Hemmung nigrostriataler Systeme. Olanzapin ist ein Neuroleptikum, das an D₁-, D₂-, D₃- und D₄-Rezeptoren bindet (Bymaster et al., 1996). Die Affinität zu D₂-Rezeptoren ist dabei stärker als von Clozapin, jedoch schwächer als von Haloperidol. Zudem zeigt Olanzapin starke Affinitäten zu Serotonin-5-HT_{2a}-, 5-HT_{2c}- und 5-HT₆-Rezeptoren. So scheint das therapeutische Potential atypischer Antipsychotika auch von dem Affinitätsverhältnis verschiedener Rezeptorenpaare, insbesondere dem Verhältnis der Serotonin-5-HT_{2a}- zu Dopamin-D₂-Rezeptorblockade, zusammenzuhängen.

Ausgehend von Befunden bei Clozapin wurde ein hoher 5-HT₂/D₂-Rezeptorquotient für eine gute Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik sowie das Fehlen von Extrapyramidalmotorischen Symptomen (EPS) verantwortlich gemacht (Meltzer, 1992). In einer Untersuchung des Rezeptorbindungsprofiles kamen Bymaster und Mitarbeiter zu dem Ergebnis, dass Olanzapin stärker an 5-HT_{2a}-Rezeptoren bindet als an Dopamin-Rezeptoren (Bymaster et al., 1996). Zur Erfassung der Bindungsaffinitäten von Olanzapin erhielten drei gesunde Probanden jeweils eine Einzeldosis von 10

mg Olanzapin. Die durchschnittliche D₂- Rezeptorbesetzung lag bei 60% und die mittlere Besetzung von 5-HT_{2a} Rezeptoren bei 84%. Damit war die relative 5-HT_{2a}- Rezeptorbesetzung mit der von Clozapin vergleichbar, während die relative Besetzung der D₂-Rezeptoren oberhalb der von Clozapin lag (Farde et al., 1992; Nordström et al., 1995).

Als ein weiteres Unterscheidungsmerkmal atypischer Neuroleptika wurde die relative Affinität einer Substanz zu Dopamin-D₂- und -D₄-Rezeptoren mit höherer Affinität zum D₄-Rezeptor postuliert (Van Tol et al., 1991). Seeman und Mitarbeiter (1993) entdeckten, dass die Affinität von Olanzapin zum D₄-Rezeptor (K_i von 27nM) höher war als jene zum D₂-Rezeptor (K_i von 45nM), woraus ein Verhältnis von 1,7 resultiert. Darüber hinaus haben neuere Beobachtungen in vivo aufgezeigt, dass Olanzapin, anders als bei Untersuchungen in vitro, bevorzugt muskarinerge M₂- und nicht M₁-Rezeptoren besetzt. Dies könnten die geringen anticholinergen Wirkungen von Olanzapin erklären (Raedler et al., 2000). Weiterhin weist es eine Affinität zu anticholinergen M₄-Rezeptoren und darüber hinaus noch Wirkungen auf histaminerge H₁-und Alpha₁-Rezeptoren. Als optimaler Dosisbereich wurden 10-20mg pro Tag angegeben (Tollefson et al., 1997).

1.6. Pharmakokinetik von Olanzapin

Die Bioverfügbarkeit von Olanzapin liegt im Bereich von 80-100%. Nahrungsaufnahme übt keinen Einfluss auf die Resorption aus. Die Resorption nach oraler Einnahme erfolgt durchschnittlich schnell, die maximale Plasmakonzentration wird nach 5-8 Stunden erreicht. Sie ist bei Frauen um etwa 30% höher als bei Männern. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 27 und 38 Stunden (Fulton und Goa, 1997; Ereshefsky, 1997), so dass eine einmalige tägliche Dosisgabe möglich ist. Die Proteinbindung beträgt 93%; Olanzapin wird hauptsächlich an Albumin und Glykoprotein gebunden (Ereshefsky, 1997). Steady-state Bedingungen sind nach fünf bis sieben Tagen erreicht, das Verteilungsvolumen beträgt 10,3 bis 18,4 Liter pro Kilogramm Körpergewicht (Bergstrom et al., 1995). Olanzapin wird zu mehr als 85% metabolisiert (Kassahun et al.,

1994). Die Metabolisierung von Olanzapin erfolgt hauptsächlich über das Enzym CYP1A2 des Cytochrom P450-Systems über die N-Glukuronidierung. Insgesamt sind wenigstens 10 Metaboliten identifiziert. Der Hauptmetabolit ist Olanzapin-N-Glukuronid. Weitere sind Olanzapin-4-N-Oxid und 4-N-Desmethylolanzapin (Boyd et al., 1993).

Die Ausscheidung erfolgt renal und über Faeces, die renale Clearance bleibt auch bei schweren Nierenaffektionen unbeeinflusst. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt aufgrund des dem Alterungsprozess unterliegenden Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 mit steigendem Alter zu. Zigarettenrauch ist ein potenter Induktor des CYP1A2, so dass die Halbwertszeit im Gegensatz zu Nichtrauchern um etwa 50% abnimmt. Die Arzneimittelinteraktionen sind gering: Ethanol ist ebenso wie Fluvoxamin ein Cytochrom P450-Inhibitor, die Olanzapinabsorption wird geringfügig gesteigert. Diazepam bewirkt keine pharmakinetischen Veränderungen. Carbamazepin und Phenytoin senken durch Enzyminduktion die Olanzapin-Plasmaspiegel bis zu 50%.

1.7. Indikation zur Therapie mit Olanzapin

Olanzapin, ein Antipsychotikum aus der Klasse der Thiobenzodiazepine, ist zugelassen zur Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener und schizoaffektiver Erkrankungen. Für Kinder unter 18 Jahren sowie für Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine ausreichenden Erfahrungen. Zudem bestehen positive Anwendungserfahrungen bei manischen Episoden im Rahmen von bipolar affektiven Störungen und bei mittel- bis schwergradigen Depressionen mit psychotischen Symptomen.

1.8. Unerwünschte Nebenwirkungen von Olanzapin

Als häufigste Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Olanzapin (über 10% der berichteten Nebenwirkungen) sind Gewichtszunahmen und Schläfrigkeit zu beobachten. Bei gleichzeitiger Gabe von Olanzapin und Lithium oder Valproat kam es zusätzlich häufig (über 10%) zu Mundtrockenheit und Zittern. Als eine

weitere häufige Nebenwirkung unter Medikation mit Olanzapin war ein erhöhter Prolaktinspiegel festzustellen. Bei den meisten Patienten normalisiert sich jedoch der Prolaktinspiegel im weiteren Verlauf der Behandlung.

In die Gruppe der gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen gehören erhöhte Glukosespiegel, Zunahme des Appetits sowie orthostatische Hypotonie. Häufig treten asymptomatische Erhöhungen von Lebertransaminasen (GOT, GPT, Gamma-GT) vor allem zu Beginn der Behandlung mit Olanzapin auf. Als weitere gelegentlich auftretende unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen von Olanzapin sind eine Eosinophilie im Blutbild und vorübergehende anticholinerge Effekte einschließlich Obstipation und Mundtrockenheit zu beobachten. Gelegentlich können Bradykardien mit und ohne Hypotonie auftreten. Eine weitere Nebenwirkung ist das Auftreten von Leukopenien, die Entwicklung einer Neutropenie oder einer Thrombozytopenie ist sehr selten.

1.9. Kontraindikationen für eine Therapie mit Olanzapin

Bei Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukomes sowie bekannter Überempfindlichkeit gegen Olanzapin oder einem der Hilfsstoffe sollte eine Therapie mit Olanzapin nicht durchgeführt werden. Olanzapin ist nicht zur Behandlung von Demenz-assoziierten Psychosen oder Verhaltensstörungen zugelassen und wird nicht zur Anwendung in dieser speziellen Patientengruppe empfohlen. Eine geeignete ärztliche Überwachung ist bei Patienten mit Diabetes und Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ratsam. Die Anwendung von Olanzapin wird zur Behandlung von durch Arzneimittel mit dopaminerger Wirkung ausgelösten Psychosen bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung nicht empfohlen.

1.10. Arzneimittelinduzierte Leberschädigung

Die Laborbestimmung der Enzyme GOT und GPT erfolgte nach der optimierten Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie bei einer Messtemperatur von 25°C (Anon., 1970), die der Gamma-GT nach der

Methode von Persijn und van der Slik (Persijn und van der Slik, 1976) ebenso bei einer Messtemperatur von 25°C.

	Normalwert	Oberer Grenzwert
GOT	15 U/l	30 U/l
GPT	17 U/l	34 U/l
γ-GT	18 U/l	36 U/l

Tabelle 1: Festgelegte Grenzwerte

Die Laborbestimmungen der Enzyme GOT, GPT und γ-GT erfolgte nach der optimierten Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.

1.10.1 Klassifizierung der Medikamente

Medikamente, die für eine Leberschädigung verantwortlich gemacht werden, lassen sich nach der Art ihrer Schädigung in zwei Kategorien einteilen:

a) Medikamente mit vorhersehbarer Hepatotoxizität:

- Das Ausmaß der Schädigung ist abhängig von der Dosis.
- Die Leberschädigung tritt bei allen exponierten Personen auf.
- Die Leberschädigung führt im Allgemeinen zu charakteristischen morphologischen Veränderungen.
- Die Latenzzeit, d.h. die Zeit zwischen der Aufnahme der Substanz und dem Auftreten der Leberveränderungen, ist meist kurz und konstant.
- Die Leberschädigung ist meist tierexperimentell reproduzierbar.

Eine Schädigung erfolgt über zwei wesentliche Pathomechanismen (Dölle, 1986):

- Eine direkte zerstörende Wirkung auf die Hepatozytenmembran (Peroxidation der Membranlipide durch frei Radikale und aktivierten Sauerstoff)
- Eine indirekte Wirkung durch Bindung toxischer Substanzen an Makromoleküle in der Zellmembran, die zur wesentlicher Blockade zellulärer Stoffwechselwege führt.

Die Zahl der dieser Gruppe zugehörigen Medikamente ist gering, und die Mehrzahl dieser Substanzen erzeugt in der therapeutischen genutzten Dosis keine Leberschädigung. Die toxische Leberschädigung kann einerseits durch eine fehlende oder unzureichende Entgiftung des hepatotoxischen Fremdstoffes bedingt sein. Andererseits kann durch eine Biotransformation ein primär nicht toxischer Fremdstoff in ein leberschädigendes Stoffwechselprodukt umgewandelt werden.

b) Medikamente mit nicht vorhersehbarer Hepatotoxizität (sog. Idiosynkratische Hepatotoxine):

Für die überwiegende Anzahl der Medikamente, zu denen auch Neuroleptika gerechnet werden, ist folgendes typisch:

- Sie verursachen nur bei einer geringen Zahl der exponierten Personen Zeichen einer Leberschädigung.
- Die morphologischen Veränderungen an der Leber sind nicht für ein bestimmtes Arzneimittel charakteristisch.
- Die Leberschädigung tritt nach variabler Latenzzeit auf (Tage bis Wochen).
- Im Tierexperiment ist die hepatotoxische Wirkung in der Regel nicht reproduzierbar.
- Die Leberschädigung ist weitgehend dosisunabhängig.

Die nicht vorhersehbaren Leberschädigungen werden häufig von Exanthenen, Fieber, Arthralgien und Eosinophilien begleitet.

Als Pathomechanismus werden folgende Reaktionen angenommen (Begaud, 1990):

- Bei einem allergisch-immunologischen Mechanismus fungieren das Arzneimittel bzw. seine Metaboliten als Antigen und lösen eine humorale oder zellvermittelte Immunreaktion aus. Urtikaria, Exantheme, Arthralgien und Eosinophilien weisen auf einen allergisch-immunologischen Mechanismus hin.
- Bei einem metabolischen Mechanismus führen abnorme Stoffwechselreaktionen bzw. Polymorphismen bei einer geringen Anzahl von

Personen zur Bildung toxischer Metaboliten. Der genaue Schädigungsmechanismus lässt sich im Einzelfall meist nicht aufklären.

1.10.2. Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten

Eine arzneimittelbedingte Schädigung der Leber kann sich durch verschiedene klinische Erscheinungsformen äußern. Nach Dölle und Martini (1984) können unter Berücksichtigung klinischer Befunde folgende Unterscheidungen getroffen werden:

a) Arzneimittelikterus mit Vorherrschen einer intrahepatischen Cholestase

Die cholestatische Form der Leberschädigung ist die häufigste Form des Arzneimittelikterus (Dölle und Martini, 1984) und sollte differentialdiagnostisch gegen einen mechanisch bedingten Ikterus abgegrenzt werden.

Diese Form der Leberschädigung tritt meist in der 2. oder 3. Behandlungswoche auf, kann aber mit kürzerer Latenz oder sogar erst nach Absetzen des Medikamentes auftreten (Dölle, 1986). Das morphologische Bild der cholestatischen Leberschädigung ist gekennzeichnet durch portale und periportale Entzündungsreaktionen mit meist nur geringem Parenchymschaden. Bei ausgeprägter Schädigung können sich bevorzugt in der Läppchenperipherie lokalisierte Leberzellnekrosen bilden, die so genannte „Mottenfraßnekrose“.

Laborchemisch zeigt sich:

- Erhöhung des konjugierten Bilirubins im Serum.
- Starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Gamma-GT im Serum (Cholestase anzeigende Enzyme).
- Normale oder leicht erhöhte Serumtransaminasen.
- Cholesterin – und oder Lipiderhöhung im Serum.

b) Arzneimittelikterus mit Vorherrschen einer Leberzellschädigung

Klinisch ähnelt diese Form der Leberschädigung der Form einer akuten Virushepatitis und wird auch aufgrund der reinen Leberschädigung als hepatozelluläre Form bezeichnet (Thomas, 1995). Morphologisch finden sich diffuse intra-lobuläre Nekrosen, mesenchymale Reaktionen und portale Entzündungen (Dölle und Martini, 1984). Die Zeit zwischen Therapiebeginn und Auftreten

klinischer Symptome kann zwischen Tagen und Wochen stark variieren, wobei bei der rein toxischen Form die Latenzzeit sehr kurz ist.

Laborchemisch finden sich:

- Die Transaminasen und die GLDH sind stark erhöht.
- Keine oder geringe Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase.
- Albumin und gerinnungsaktive Proteine sind vermindert.

c) Funktionsstörungen ohne Ikterus

Funktionsstörungen der Leber unter einer Therapie mit Neuroleptika führen selten zu einem Ikterus und bleiben aufgrund des subklinischen Verlaufes meist unbemerkt. Ein spezielles morphologisches Korrelat findet sich nicht.

Laborchemisch zeigt sich:

- Eine Erhöhung der Serumtransaminasen, der Gamma-GT und der alkalischen Phosphatase
- Gelegentlich eine diskrete Erhöhung des direkten Bilirubins.

d) Morphologische und funktionelle Veränderungen ohne Ikterus

Als funktioneller Ausdruck der morphologischen Veränderungen finden sich Transaminasenerhöhungen im Serum. Ein Ikterus ist hierbei nicht festzustellen. Häufig sind Mischformen einer intrahepatischen Cholestase und einer Leberzellschädigung in unterschiedlicher Ausprägung vorzufinden. Man kann Ausprägungen mit klinischer Manifestation und Ikterus von subklinischen Verlaufsformen abgrenzen, die nur durch eine laborchemische Untersuchung erfasst werden kann.

1.10.3. Neuroleptikainduzierte Leberschädigungen

Für alle chemischen Klassen der Neuroleptika sind Leberfunktionsstörungen beschrieben worden (Bürki, 1983). Hierbei finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zu der Art der Leberfunktionsstörung bei den verschiedenen Neuroleptika. Am häufigsten drücken sich diese Leberfunktionsstörungen unter Neuroleptikatherapie in einem Anstieg der Transaminasen und der Gamma-GT aus, gelegentlich auch durch eine Steigerung der alkalischen

Phosphatase als Zeichen der Stauungssymptomatik. In der Mehrzahl der Fälle sind diese vorübergehend und normalisieren sich teilweise auch unter Weiterführung der Therapie. In vielen Fällen ist die Grenze zwischen einer funktionellen Reaktion der Leber auf das Neuroleptikum im Sinne eines physiologischen Adaptationsvorganges und einer echten Leberschädigung mit morphologischen Veränderungen aber nur passageren Leberwerterhöhung nicht eindeutig. Ein Versagen der Adaptation des Stoffwechsels der Leber auf die Neuroleptikatherapie könnte letztendlich in einem fließenden Übergang zu einer Hepatotoxizität mit Schädigung von Zellorganellen führen.

2. Material und Methoden

2.1. Ziel der Datenanalyse

Durch die Untersuchung von Aufenthalten von 98 Patienten, die an der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum von 1998-2001 mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin (Zyprexa) behandelt worden waren, soll retrospektiv der Verlauf des Körpergewichtes ausgewertet werden. Von 9 Patienten war nicht genügend Datenmaterial vorhanden, so dass schließlich die Daten von 89 Patienten ausgewertet wurden.

Mittels einer Kovarianzanalyse sollen diejenigen Faktoren untersucht werden, welche den Verlauf des Gewichtes und der Leberenzyme GOT, GPT und Gamma-GT der mit Olanzapin behandelten Patienten wesentlich beeinflussen. Den Ausgangspunkt bilden die Krankenblätter der 89 erfassten Patienten, aus diesen wurden patientenspezifische Angaben verwendet:

- Geburtsdatum des Patienten
- Geschlecht
- Aufnahme- und Entlassungsdatum
- Körpergewicht
- Raucher oder Nichtraucher
- Serum-GOT in Units pro Liter (U/l)
- Serum-GPT in Units pro Liter (U/l)
- Gamma-GT im Serum in Units pro Liter (U/l)
- Olanzapineinnahme (ja/nein)
- Wenn ja – Olanzapindosis (in mg)
- Komedikation mit gewichtssteigernder oder hepatotoxischer Nebenwirkung (ja/nein)
- Diagnose nach ICD-10

Es wurden nur die Therapieverläufe in der Auswertung berücksichtigt, welche mindestens drei Beobachtungen (Gewicht; Leberenzyme: GOT, GPT, Gamma-

GT) in diesem Zeitraum beinhalteten, um so einen Verlauf (Anstieg, Abfall, Stagnation) dokumentieren zu können.

2.2. Gruppeneinteilung des Patientenstammes

Für die Auswertung erfolgte eine Trennung in Patienten, die eine Monotherapie mit Olanzapin erhielten, sowie in Patienten, die eine Kombinationstherapie mit mindestens einem weiteren Medikament erhielten, welches ebenfalls eine Transaminasenerhöhung oder eine Gewichtszunahme hervorrufen kann. Bei den Patienten, die in einer Kombinationstherapie mit Olanzapin behandelt wurden, waren unterschiedliche Therapieverläufe zu beobachten. Für die Auswertung der Daten wurden folgende Therapieverläufe definiert:

Therapieverlauf a)

Gruppe 01 (Komedikation ohne Olanzapin): Patienten erhielten am Anfang ihres stationären Aufenthaltes eine medikamentöse Therapie ohne Olanzapin (Komedikation), wobei meist nach 3-6 Wochen das atypische Neuroleptikum Olanzapin eingeschlichen wurde. Mit Beginn der Einnahme von Olanzapin wechselten die Patienten in die Gruppe 11. Der Trend der Verläufe von Leberenzymen (GOT, GPT, Gamma-GT) sowie des Körpergewichtes der Gruppen 01 und 11 wurden dokumentiert.

Gruppe 11 (Kombinationstherapie): Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, erhielten zusätzlich eine zusätzliche medikamentöse Therapie, welche ebenfalls eine Erhöhung der Leberenzyme oder einen Anstieg des Körpergewichtes hervorrufen kann. Diese wurden der Gruppe 11 zugeordnet. Patienten, die vorher eine alleinige Medikation ohne Olanzapin erhalten hatten, wechselten mit Beginn der Einnahme von Olanzapin in die Gruppe 11.

Verlauf b)

Gruppe 11: Diese Patienten wurden von Beginn an mit Olanzapin behandelt, zusätzlich erhielten sie eine medikamentöse Therapie, welche ebenfalls eine

Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT, Gamma-GT) oder einen Anstieg des Körpergewichtes hervorrufen kann.

Gruppe 10: In dieser Gruppe erhielten die Patienten eine Monotherapie mit Olanzapin.

Wie im Verlauf a) erklärt, können einzelne Patienten zuerst zur Gruppe 01 und dann der Gruppe 11 angehören. Dieses erklärt die 105 Beobachtungen bei 89 Patienten, die in die statistische Auswertung berücksichtigt wurden. Die beobachteten Daten der untersuchten Variablen Körpergewicht, GOT, GPT und Gamma-GT der Patientenstämme wurden in ein Koordinatensystem übertragen. Auf der Ordinate wurde die Zielgröße (die untersuchten Variablen Körpergewicht, GOT, GPT und Gamma-GT) eingetragen, auf der Abszisse die Dauer der Medikation in Tagen. Aus den eingetragenen Daten wurde eine Linie gezeichnet, welche die Erhöhung und das Niveau der Zielgrößen im zeitlichen Verlauf dokumentiert.

2.3. Statistische Auswertung: Kovarianzanalyse

Für die statistische Auswertung wurden mittels einer Kovarianzanalyse diejenigen Faktoren erstens festgestellt und zweitens quantitativ untersucht, welche den Verlauf der Zielgrößen der mit Olanzapin behandelten Patienten wesentlich beeinflussen. Die Kovarianzanalyse dieser Untersuchung beinhaltet die Faktoren: Geschlecht, Raucher/ Nichtraucher, Gruppe *grp*, und entweder die Variable Tage Medikation oder die Variable kumulative Dosis. Faktoren sind nominalskaliert, Variablen in der Regel stetig. Die abhängige Variable sind die beschriebenen Zielgrößen.

Bei einer mehrfaktoriellen Analyse ist die Beobachtung der Interaktion zwischen den einzelnen Faktoren wichtig. In der vorliegenden Auswertung werden neben Wechselwirkungen der Faktoren auch die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faktoren und den Variablen Tage Medikation und kumulativer Dosis untersucht.

Die Kovarianzanalyse dieser Untersuchung wurde zur Beantwortung folgender Fragen eingesetzt, hier dargestellt mit der abhängigen Variable Gewicht:

- Gibt es einen Unterschied in der Zunahme des Körpergewichtes zwischen den einzelnen Gruppen?
- Ist ein solcher Unterschied geschlechtsspezifisch?
- Hat das Rauchen eine Wirkung auf die Erhöhung des Körpergewichtes, die sich zwischen Männern und Frauen unterscheidet?
- Nehmen Raucher und Nichtraucher im gleichen Ausmaß zu?
- Besitzt das Rauchen einen Einfluss auf die Erhöhung des Körpergewichtes, welches sich zwischen den einzelnen Gruppen unterscheidet?
- Hat die Dauer der Medikation einen Einfluss auf die Erhöhung des Körpergewichtes?
- Besitzt die Dauer der Medikation eine Wirkung auf die Erhöhung des Körpergewichtes, die sich geschlechtsspezifisch unterscheidet?
- Gibt es einen Unterschied in der Zunahme des Körpergewichtes abhängig vom Zeitraum der Medikation, der sich zwischen Rauchern und Nichtrauchern unterscheidet?
- Beeinflusst die Dauer der Medikation die Gewichtszunahme in den einzelnen Gruppen?
- Hat das Rauchen einen geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Körpergewicht, welches sich in den einzelnen Gruppen unterscheidet?
- Gibt es einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Zunahme des Gewichtes zwischen den einzelnen Gruppen, der abhängig ist von der Dauer der Medikation?
- Besitzen das Rauchen und die Tage der Medikation eine Wirkung auf die Steigerung des Körpergewichtes, welches sich zwischen Männern und Frauen unterscheidet?
- Haben das Rauchen und die Dauer der Medikation einen Einfluss auf die Erhöhung des Körpergewichtes, der sich gruppenspezifisch unterscheidet?

- Beeinflussen das Rauchen und die Dauer der Medikation die Erhöhung des Körpergewichtes, welche sich geschlechtsspezifisch und gruppenspezifisch unterscheiden?

Der Faktor Patient wird als zufälliger Faktor berücksichtigt wie auch seine Wechselwirkung mit der jeweiligen Kovariablen als zufällige Steigung berücksichtigt wird.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisteil des Patientengutes

3.1.1 Häufigkeit der Diagnose

Eine exakte Aufstellung der einzelnen Diagnosen nach ICD-10 Kriterien ist in Tabelle 2 dargestellt.

Diagnose	Männer	Frauen
Schizoaffective Störung	4	8
Paranoide Schizophrenie	8	7
Undifferenzierte Schizophrenie	2	—
Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose	1	
Paranoide Psychose	4	7
Rezidivierende depressive Störung	1	3
Paranoid-halluzinatorische Psychose	2	4
Wahnhafte Störung	1	2
Schizoaffective Psychose	3	6
Schwere wahnhafte Depression	1	—
Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis	2	1
Schizophrenes Residuum	1	—
Depressive Symptome mit psychotischen Symptomen	1	4
Psychotische Reaktion	1	—
Bipolare affektive Störung	1	—
Paranoide halluzinatorische Schizophrenie	2	1
Ersterkrankung einer juvenilen Psychose	1	—
Wahnhafte Depression	1	—
Akute psychotische	3	1

Episode		
Persönlichkeitsstörung	-	1
Dysthymia	1	
Schizodepressive Störung	—	2
Katatone Schizophrenie	1	—
Gesamt:	42	47

Tabelle 2: Häufigkeit der einzelnen Diagnosen des Patientenkollektivs

3.1.2. Geschlechterverteilung

Unter den 89 untersuchten Patienten befanden sich 42 Männer (47,2%) und 47 Frauen (52,8%).

3.1.3. Raucherverteilung

Nach Geschlechtern getrennt ergab sich folgende Verteilung der Raucher und Nichtraucher für das untersuchte Patientengut:

	Nichtraucher	Raucher	Gesamt
Männer	20	22	42
Frauen	28	19	47
Gesamt	48	41	89

Tabelle 3: Kontingenztabelle Geschlecht und Rauchverhalten

Von den 42 beobachteten Männern waren 22 Raucher (52,4%) und 20 Nichtraucher (47,6%). 28 der 47 untersuchten Frauen waren Nichtraucherinnen (59,6%), 19 Patientinnen waren Raucherinnen (40,4%).

3.1.4. Altersverteilung nach Geschlecht

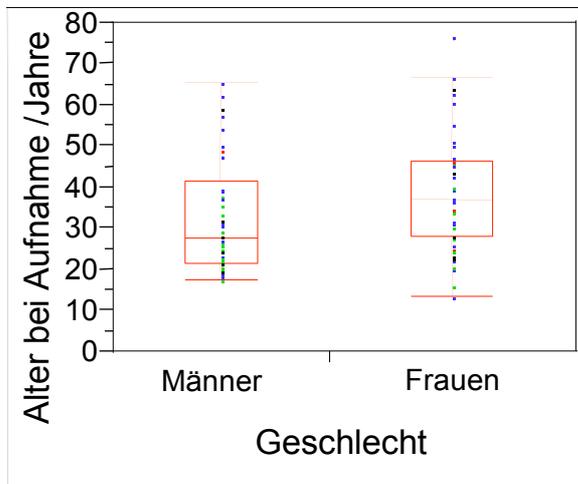


Abbildung 1: Altersverteilung nach Geschlecht

Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt 33,1 Jahre alt, die Standardabweichung betrug 14,3 Jahre; der Median betrug 27,8 Jahre. Bei den weiblichen Patienten lag der Altersdurchschnitt bei 39,2 Jahren, die Standardabweichung betrug 14,3 Jahre; der Median 37,1 Jahre.

Gruppeneinteilung des Patientenstammes:

Für die Auswertung erfolgte eine Definition der Behandlungsgruppen. Es gab eine Trennung in Patienten, die eine Monotherapie mit Olanzapin erhielten (*grp 10*) sowie in Patienten, die eine Kombinationstherapie mit mindestens einem weiteren Medikament erhielten, welches ebenfalls eine Transaminasenerhöhung oder eine Gewichtszunahme hervorrufen kann (*grp 11*).

Bei den Patienten, die mit einer Kombinationsbehandlung mit Olanzapin behandelt wurden, waren unterschiedliche Therapieverläufe bzw. Therapieabschnitte zu beobachten. Für die Auswertung des Patientengutes wurden die Verläufe der medikamentösen Therapie in Abschnitte unterteilt. Wie in Verlauf a) erklärt, können einzelne Patienten zuerst zur Gruppe 01 (*grp 01*) und dann der Gruppe 11 (*grp 11*) angehören. Dieses erklärt die 105 Beobachtungen bei 89 Patienten, die in die statistische Auswertung mit eingeflossen sind.

3.1.5. Geschlechterverteilung in den Gruppen

	Männer	Frauen	Gesamt
grp 01	13	10	23
grp 10	18	10	28
grp 11	26	28	54
Gesamt	57	48	105

Tabelle 4: Kontingenztabelle Geschlecht und Gruppenverteilung

Von den 105 untersuchten Episoden fanden sich 55 beschriebene Beobachtungen von Männern (52,4%) und 50 Untersuchungen von Frauen (47,6%). Davon entfielen 23 Beobachtungen in die Gruppe *grp 01* (21,9%), wobei 11 der Beobachtungen bei männlichen Patienten (47,8%) und 12 bei weiblichen Patienten notiert wurden (52,2%). Die Gruppe *grp 10* umfasste 28 Patienten (26,7%), unter ihnen fanden sich 17 Männer (60,7%) und 11 Frauen (39,3%). In Gruppe *grp 11* wurden 54 Patienten zusammengefasst (51,4%), von denen 22 Männer (40,7%) und 32 Frauen waren (59,3%).

3.1.6. Raucherverteilung der einzelnen Gruppen

	Nichtraucher	Raucher	Gesamt
Grp 01	11	12	23
Grp 10	17	11	28
Grp 11	22	32	54
Gesamt	50	55	105

Tabelle 5: Kontingenztabelle Rauchverhalten und Gruppenverteilung

Unter den 105 untersuchten Episoden befanden sich 57 Nichtraucher (54,3%) und 48 Raucher (45,7%). Davon entfielen 23 in die Gruppe *grp 01*, wobei 13 der Beobachtungen bei Nichtrauchern (56,5%) und 10 bei Rauchern notiert

wurden (47,5%). Die Gruppe *grp 10* umfasste 28 Patienten (26,7%), unter ihnen fanden sich 18 Nichtraucher (64,3%) und 10 Raucher (35,7%). In Gruppe *grp 11* wurden 54 Patienten zusammengefasst (51,4%), von denen 26 Nichtraucher (48,1%) und 28 Raucher waren (51,9%).

3.1.7. Altersverteilung der Gruppen

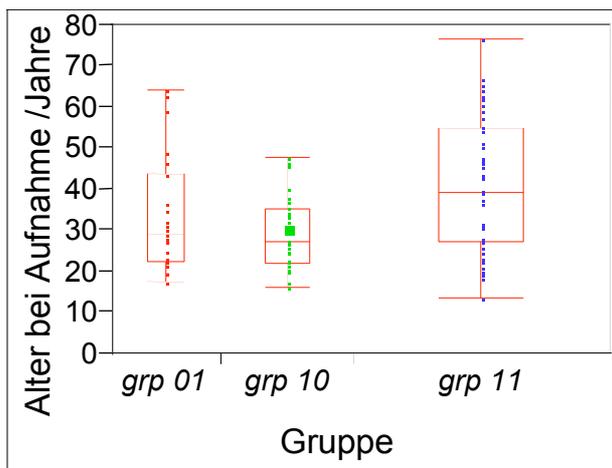


Abbildung 2: Altersverteilungen in den Gruppen

Bei der Gruppe *grp 01* betrug der Mittelwert 33,4 Jahre, Standardabweichung 14,3 Jahre, der Median ergab 28,9 Jahre zu beobachten. Der Mittelwert der Gruppe *grp 10* lag bei 29,3 Jahren, die Standardabweichung betrug 9,0 Jahre und der Median 27,3 Jahre. Bei der Gruppe *grp 11* betrug das durchschnittliche Alter 40,9 Jahre bei einer Standardabweichung von 16,0 Jahren und einem Median von 39,5 Jahren.

3.1.8. Dauer der Medikation bei Männern und Frauen

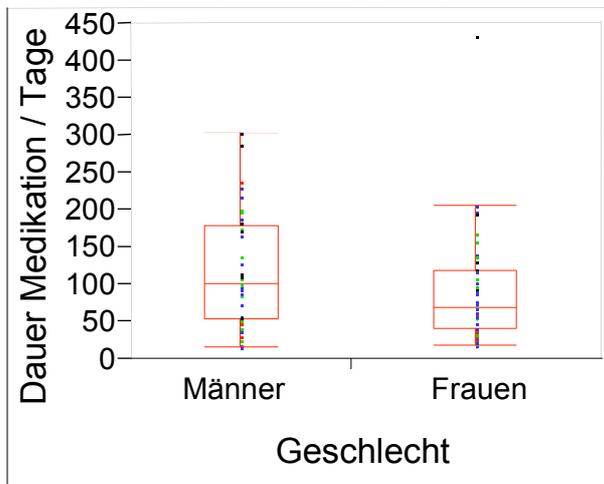


Abbildung 3: Dauer der Medikation bei Männern und Frauen

Bei den Männern ergab sich bei der Dauer der Medikation ein Median von 100,5 Tagen, bei den Frauen betrug der Median 69 Tage in der Dauer der Medikation.

3.1.9. Dauer der Medikation in den einzelnen Gruppen

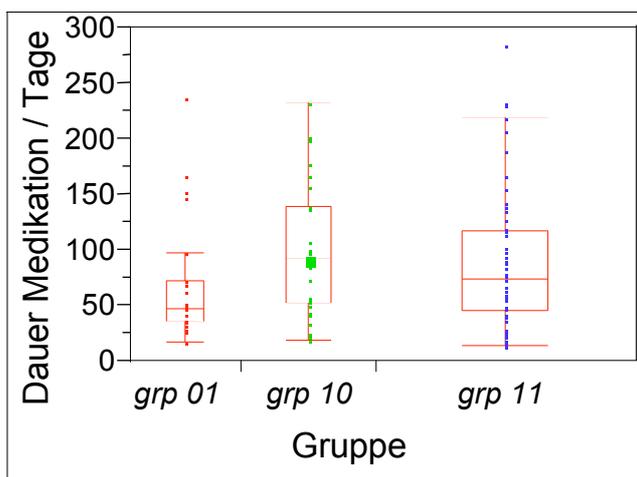


Abbildung 4: Dauer der Medikation in den einzelnen Gruppen

Bei der Gruppe *grp 01* ergab sich eine durchschnittliche Medikationsdauer von 70,3 Tagen bei einer Standardabweichung von 55,1 Tagen und einem Median

von 48 Tagen. Die Gruppe *grp 10* erhielt im Durchschnitt über einen Zeitraum von 97,8 Tagen Medikation, die Standardabweichung betrug 59,1 Tage, der Median 92 Tage. Die durchschnittliche Medikationsdauer der Gruppe *grp 11* betrug 89,5 Tage, die Standardabweichung ergab einen Wert von 62,3 Tagen, der Median 75 Tage.

3.1.10. Mittlere Dosis Olanzapin bei Männern und Frauen

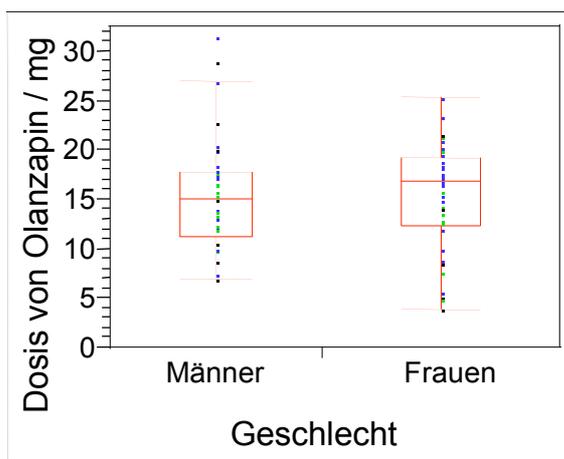


Abbildung 5: Verteilungen der durchschnittlichen Dosis Olanzapin von Männern und Frauen

Die durchschnittliche Dosis der Olanzapin-Medikation wurde wie folgt berechnet: Summe der verordneten Olanzapin-Medikation dividiert durch die Anzahl der Tage, die Olanzapin verordnet wurde.

Bei den Männern ergab sich eine durchschnittliche Dosis von 15,32 mg Olanzapin bei einer Standardabweichung von 5,74 mg und einem Median von 15,16 mg Olanzapin. Die durchschnittliche Dosis von Olanzapin bei den Frauen betrug 15,41 mg. Die Standardabweichung ergab einen Wert von 5,39 mg und der Median betrug 16,9 mg Olanzapin.

3.1.11. Mittlere Dosis Medikation in den Gruppen

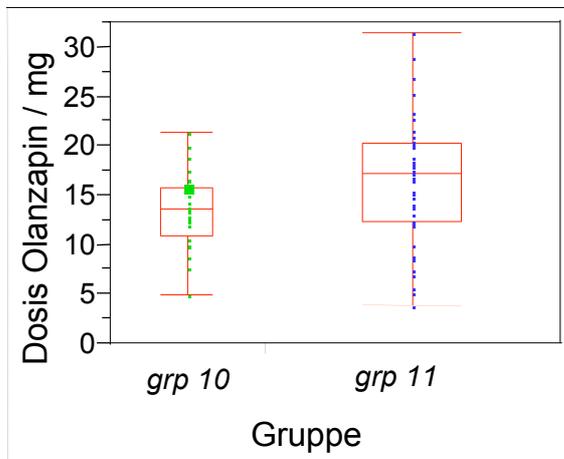


Abbildung 6: Durchschnittliche Dosis der Gruppen

In der Gruppe *grp 10* (Monotherapie) ergab sich in der Medikation mit Olanzapin eine durchschnittliche Dosis von 13,61 mg. Die Standardabweichung betrug 3,84 mg und der Median zeigte einen Wert von 13,67 mg Olanzapin. Die durchschnittliche Dosis Olanzapin der Gruppe *grp 11* (Kombinationstherapie) betrug 16,33 mg, die Standardabweichung ergab einen Wert von 5,96 mg und der Median einen Wert von 17,2 mg Olanzapin.

3.1.12. Monotherapie

Raucherverteilung

	Nichtraucher	Raucher	Gesamt
Männer	10	7	17
Frauen	8	3	11
Gesamt	18	10	28

Tabelle 6: Kontingenztafel Rauchverhalten und Geschlecht für die Monotherapie

Von den 17 Männern unter Monotherapie waren 7 Raucher (41,2%) und 10 Nichtraucher (58,2%). 8 der 11 nur mit Olanzapin behandelten Frauen waren Nichtraucherinnen (72,7%), 3 dieser Patientinnen waren Raucherinnen (27,3%).

Altersverteilung:

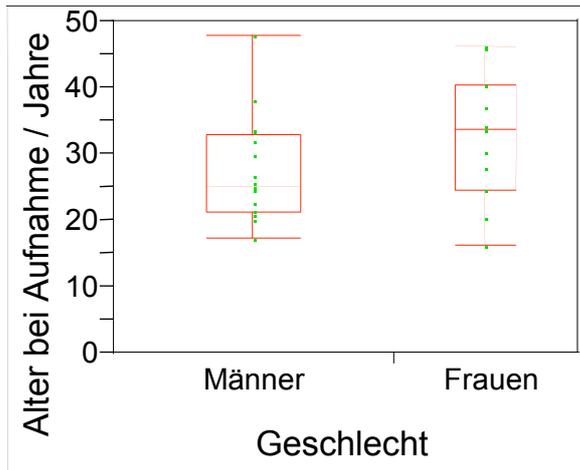


Abbildung 7: Altersverteilung

Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt 27,0 Jahre alt, die Standardabweichung betrug 8,0 Jahre und der Median war 25,0 Jahre. Bei den weiblichen Patientinnen lag der Altersdurchschnitt bei 32,5 Jahren, die Standardabweichung betrug 9,9 Jahre, der Median ergab den Wert von 33,8 Jahren.

Dauer der Medikation von Olanzapin bei Monotherapie

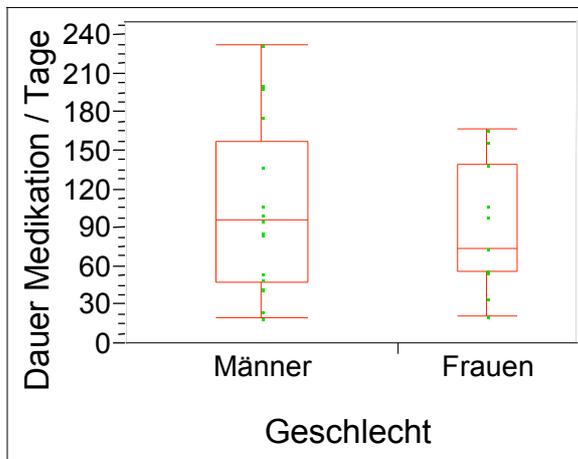


Abbildung 8: Dauer Medikation Olanzapin bei Monotherapie

Bei den Männern ergab sich bei der Dauer der Medikation ein Median von 97 Tagen. Bei den Frauen betrug der Median 75 Tage in der Dauer der Medikation bei einer Monotherapie mit Olanzapin.

Mittlere Dosis Medikation bei Monotherapie Olanzapin

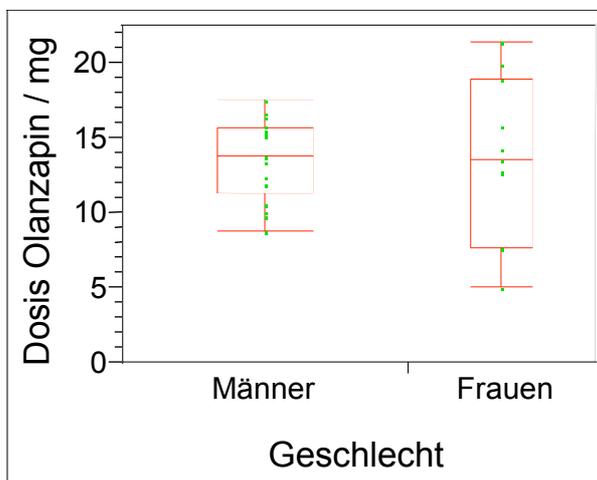


Abbildung 9: Mittlere Dosis Olanzapin bei Monotherapie in mg

Bei den Männern ergab sich eine durchschnittliche Dosis von 13,58 mg Olanzapin bei einer Standardabweichung von 0,66 mg und einem Median von 13,76 mg Olanzapin in einer Monotherapie mit Olanzapin. Die durchschnittliche Dosis

von Olanzapin bei den Frauen betrug 13,64 mg bei einer Monotherapie. Die Standardabweichung ergab einen Wert von 1,6 mg, der Median betrug 13,58 mg Olanzapin.

3.2. Ergebnisteil der Kovarianzanalyse

Die in der Einleitung dargestellten Fragen sollen nun anhand der Tests auf gleiche Steigung und deren Schätzung aus der Kovarianzanalyse beantwortet werden. Dabei wird der Anstieg des Körpergewichtes in Kilogramm pro Zeiteinheit oder Olanzapin-Dosis, die Steigungen oder die Abfälle der Leberenzymwerte im Serum bei den einzelnen Patientengruppen in Prozentzahlen angegeben, welche sich auf eine Zeit von 28 Tagen oder 56 Tagen und einer kumulativen Dosis von 1000 mg beziehen. Weitere Parameter der Modelle, etwa die Achsenabschnitte der einzelnen Patientengruppen, sind den zugehörigen Abbildungen zu entnehmen.

3.2.1. Das Körpergewicht nach der Zeit unter gleicher Medikation

Das Modell zufälliger Steigungen erklärte fast die gesamte Varianz ($R^2= 0,98$) in den 991 Gewichtsbestimmungen an 89 Patienten. Das Durchschnittsgewicht der beobachteten Patienten betrug 70,8 kg, bei Frauen 62,9 kg, bei Männern 78,7 kg. Die bedingte Standardabweichung war 1,73 kg.

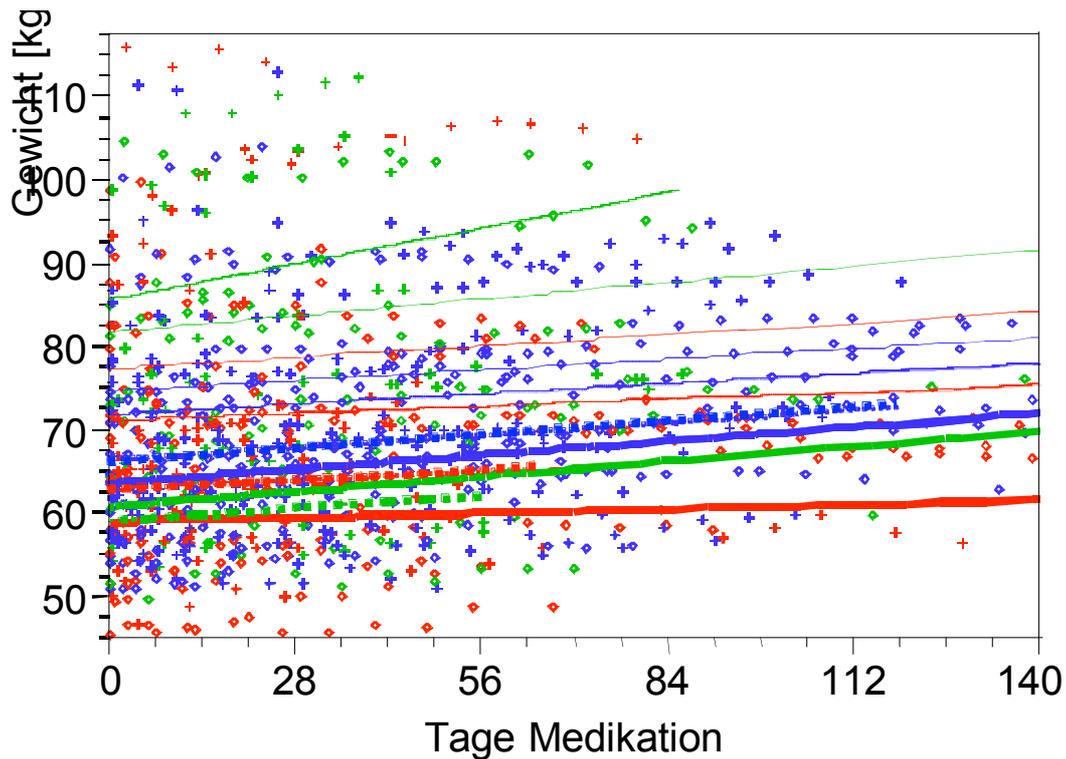


Abbildung 10: Körpergewicht der 89 Patienten nach Geschlecht (dünne Linien, + Männer; dicke Linien, o Frauen), Rauchverhalten (gestrichelte Linien: Raucher, durchgezogene Linien: Nichtraucher), Behandlung (Monotherapie mit Olanzapin, Kombinationstherapie mit Olanzapin, Therapie ohne Olanzapin) und Dauer der Behandlung vergleichbarer Medikation. Der steilste Anstieg der mittleren Regressionsgeraden zeigt sich bei Patienten unter einer Monotherapie mit Olanzapin.

Die Dauer der Medikation beeinflusste die Zunahme des Körpergewichtes signifikant (Tage Medikation p -Wert = 0,0001). Die durchschnittliche Gewichtszunahme von allen beobachteten Patienten betrug innerhalb 56 Tagen 3,17 kg. Rauchen besaß keinen signifikanten Einfluss auf die Zunahme des Körpergewichtes (Raucher*Tage Medikation p -Wert = 0,54). Das Geschlecht beeinflusste die Zunahme des Körpergewichtes nicht signifikant (Geschlecht*Tage Medikation p -Wert = 0,29).

Patienten	Gewichtsverlauf nach der Zeit unter gleicher Medikation		
	28 Tage		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Steigerung um 1,34 kg	Steigerung um 1,34 kg	Steigerung um 1,34 kg
Männer	Steigerung um 1,83 kg	Steigerung um 1,55 kg	Steigerung um 2,12 kg
Gesamt	Steigerung um 1,59 kg	Steigerung um 1,44 kg	Steigerung um 1,73 kg

Tabelle 7: Zunahme des Körpergewichtes innerhalb von 28 Tagen unter gleicher Medikation nach Geschlecht und Rauchverhalten

Patienten	Gewichtsverlauf nach der Zeit unter gleicher Medikation		
	56 Tage		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Steigerung um 2,68 kg	Steigerung um 2,69 kg	Steigerung um 2,67 kg
Männer	Steigerung um 3,66 kg	Steigerung um 3,09 kg	Steigerung um 4,23 kg
Gesamt	Steigerung um 3,17 kg	Steigerung um 2,89 kg	Steigerung um 3,45 kg

Tabelle 8: Zunahme des Körpergewichtes innerhalb von 28 Tagen unter gleicher Medikation nach Geschlecht und Rauchverhalten

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zunahme des Körpergewichtes zwischen den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,07).

Gruppe 01 (Komedikation ohne Olanzapin): Patienten erhielten am Anfang ihres stationären Aufenthaltes eine medikamentöse Therapie ohne Olanzapin (Komedikation). Mit Beginn der Einnahme von Olanzapin wechselten die Patienten in die Gruppe 11.

Gruppe 11 (Kombinationstherapie): Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, erhielten zusätzlich ein Medikament oder eine zusätzliche medikamentöse Therapie, welche einen Anstieg des Körpergewichtes

hervorrufen kann.

Gruppe 10: Patienten erhielten ausschließlich eine Monotherapie mit Olanzapin.

Patienten	Gewichtsverlauf nach der Zeit unter gleicher Medikation	
	28 Tage	56 Tage
Gruppe 10 Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 2,40 kg	Steigerung um 4,80 kg
Gruppe 11 Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 1,42 kg	Steigerung um 2,85 kg
Gruppe 01 Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 0,93 kg	Steigerung um 1,86 kg

Tabelle 9: Änderung des Körpergewichtes innerhalb 28 Tagen und 56 Tagen unter gleicher Medikation nach der Therapie.

Rauchen beeinflusste die Zunahme des Körpergewichtes in den einzelnen Gruppen nicht signifikant (Raucher*Grp*Tage Medikation; *p-Wert* = 0,60). Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Steigerung des Körpergewichtes in den einzelnen Gruppen (Geschlecht*Grp*Tage Medikation; *p-Wert* = 0,28). Von allen untersuchten Patientengruppen war die höchste Steigerung des Körpergewichtes unter gleicher Medikation bei den Männern der Gruppe 10, Monotherapie mit Olanzapin, erkennbar. Nach 8 Wochen verzeichneten Männer unter einer alleinigen Therapie mit Olanzapin einen durchschnittlichen Anstieg ihres Körpergewichtes von 6,24 kg. Im Gegensatz dazu nahmen Männer der Gruppe 11 in einer Kombinationstherapie mit Olanzapin 2,51 kg an Gewicht in einem Zeitraum von 56 Tagen zu. Bei den beobachteten Frauen zeigte sich innerhalb 8 Wochen eine fast gleiche Zunahme des Gewichtes unter Mono- und Kombinationstherapie, wobei die stärkste Gewichtszunahme mit 3,36 kg sich bei Frauen unter einer Monotherapie herauskristallisierte.

Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Körpergewicht in den einzelnen Gruppen (Geschlecht*Raucher*Grp*Tage Medikation *p-Wert* = 0,37).

Patienten	Gewichtsverlauf nach Tagen unter gleicher Medikation		
	28 Tage		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 1,83 kg	Steigerung um 1,55 kg	Steigerung um 2,12 kg
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 3,12 kg	Steigerung um 2,12 kg	Steigerung um 4,07 kg
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 1,26 kg	Steigerung um 1,28 kg	Steigerung um 1,23 kg
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 1,12 kg	Steigerung um 1,36 kg	Steigerung um 0,84 kg
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 1,34 kg	Steigerung um 1,34 kg	Steigerung um 1,34 kg
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 1,68 kg	Steigerung um 1,82 kg	Steigerung um 1,54 kg
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 1,59 kg	Steigerung um 1,69 kg	Steigerung um 1,49 kg
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 0,75 kg	Steigerung um 0,52 kg	Steigerung um 0,98 kg

Tabelle 10: Anstieg des Körpergewichtes in einem Zeitraum von 28 Tagen nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Die höchste Gewichtszunahme war bei den rauchenden Männern der Gruppe 10, Monotherapie mit Olanzapin, mit einem Anstieg des Körpergewichtes von 8,15 kg nach 56 Tagen deutlich geworden. Sie nahmen innerhalb des genannten Zeitraumes 6,47 kg mehr zu als die Männer der Gruppe 01, Therapie ohne Olanzapin und 5,69 kg mehr an Körpergewicht als die rauchenden Männer in einer Kombinationstherapie mit Olanzapin.

Patienten	Gewichtsverlauf nach Tagen unter gleicher Medikation		
	56 Tage		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 3,66kg	Steigerung um 3,09 kg	Steigerung um 4,12kg
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 6,24kg	Steigerung um 4,24 kg	Steigerung um 8,15 kg
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Anstieg um 2,51 kg	Anstieg um 2,55 kg	Anstieg um 2,46 kg
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 2,23 kg	Steigerung um 2,72 kg	Steigerung um 1,68 kg

Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 2,68 kg	Steigerung um 2,69 kg	Steigerung um 2,67 kg
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 3,36 kg	Steigerung um 3,63 kg	Steigerung um 3,07 kg
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Anstieg um 3,18 kg	Anstieg um 3,38 kg	Anstieg um 2,98 kg
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 1,50 kg	Steigerung um 1,03 kg	Steigerung um 1,96 kg

Tabelle 11: Anstieg des Körpergewichtes in einem Zeitraum von 56 Tagen nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Bei den Frauen war die höchste Gewichtszunahme in der Gruppe 10, Monotherapie mit Olanzapin, bei den Nichtraucherinnen festzustellen. Sie verzeichneten einen Gewichtsanstieg von 3,63 kg in 8 Wochen. Bei ihnen steigerte sich innerhalb von 8 Wochen das Körpergewicht um 2,6 kg mehr zu als bei Nichtraucherinnen in der Gruppe 01, Therapie ohne Olanzapin. Die Frauen der Gruppe 11, die Nichtraucherinnen sind, wiesen mit 3,38 kg in einem Zeitraum von 8 Wochen einen ähnlich starken Gewichtsanstieg auf wie die nichtrauchenden Frauen in der Gruppe 10. Den geringsten Anstieg des Gewichtes im Zeitraum von 56 Tagen zeigten nichtrauchende Frauen in einer Behandlung ohne Olanzapin mit 1,03 kg.

3.2.2. Das Körpergewicht nach der kumulativen Dosis unter gleicher Medikation

Fast die gesamte Varianz ($R^2=0,98$) wurde durch das Modell der zufälligen Steigungen erklärt. Es umfasste 671 Beobachtungen von 82 Patienten. Das durchschnittliche Gewicht der beobachteten Patienten betrug 70,56 kg, bei den Männern waren es 78,75 kg und bei den Frauen 62,37 kg.

Die kumulative Dosis beeinflusste die Zunahme des Körpergewichtes signifikant ($p\text{-Wert} = 0,0001$).

Die durchschnittliche Gewichtszunahme pro 1000 mg kumulativer Dosis Olanzapin in Mono- und Kombinationstherapie betrug 4,86 kg. Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf die Steigerung des Körpergewichtes im

Modell der kumulativen Dosis (p -Wert = 0,54). Rauchen besaß keinen signifikanten Einfluss auf die Zunahme des Körpergewichtes (p -Wert = 0,58).

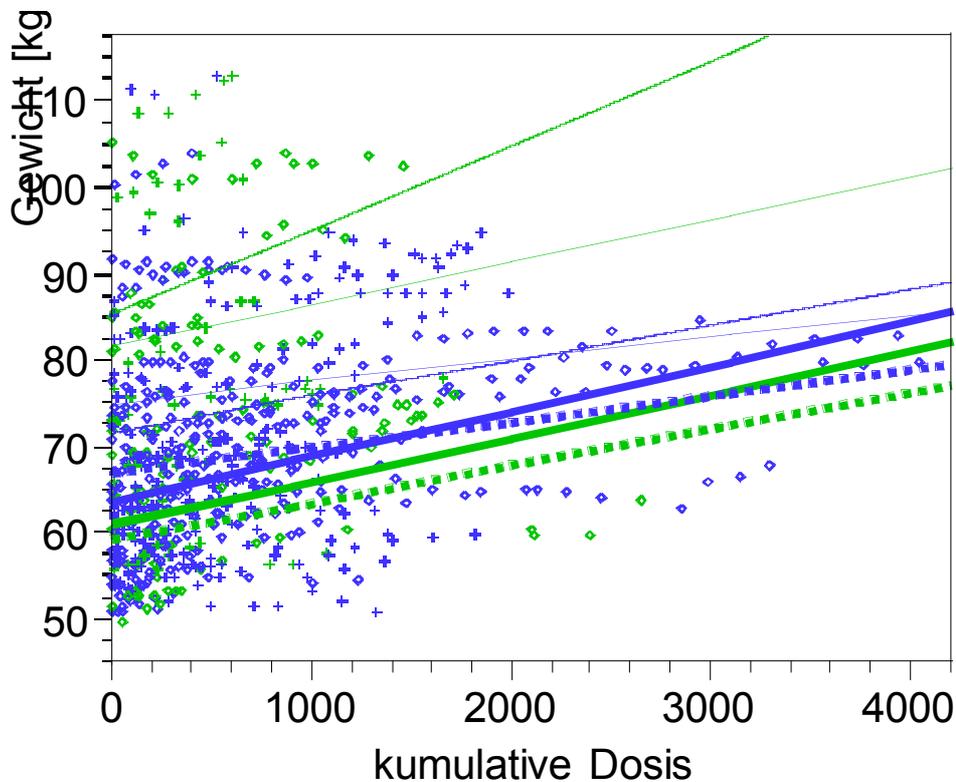


Abbildung 11: Gewichtsverlauf der 82 Patienten nach Geschlecht (dünne Linien, + Männer; dicke Linien, o Frauen), Rauchverhalten (gestrichelte Linien: Raucher, durchgezogene Linien: Nichtraucher), Behandlung (Monotherapie, Kombinationstherapie) nach kumulativer Dosis vergleichbarer Medikation. Die mittleren Regressionsgeraden der Patienten unter Monotherapie stiegen am Stärksten.

Patienten	Gewichtsverlauf nach kumulativer Dosis unter gleicher Medikation		
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Steigerung um 4,39 kg	Steigerung um 5,13 kg	Steigerung um 3,64 kg
Männer	Steigerung um 5,34 kg	Steigerung um 3,74 kg	Steigerung um 6,93 kg
Gesamt	Steigerung um 4,86 kg	Steigerung um 4,44 kg	Steigerung um 5,29 kg

Tabelle 12: Zunahme des Körpergewichtes pro 1000 mg kumulative Dosis Olanzapin nach Geschlecht und Rauchverhalten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Steigung des Körpergewichtes zwischen den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,14). Ein stärkerer Anstieg des Gewichtes war unter einer Monotherapie mit Olanzapin erkennbar (s. Tabelle 13).

Patienten	Gewichtsverlauf nach kumulativer Dosis unter gleicher Medikation
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin
Gruppe 10 Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 5,99 kg
Gruppe 11 Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 3,72 kg

Tabelle 13: Steigerung des Körpergewichtes pro 1000 mg kumulative Dosis nach der Gruppeneinteilung.

Rauchen beeinflusste die Zunahme des Körpergewichtes in den einzelnen Gruppen nicht signifikant (p -Wert = 0,44). Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg des Körpergewichtes in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,26).

Der größte Anstieg des Körpergewichtes war bei den Männern unter einer Monotherapie mit Olanzapin festzustellen. In der Gruppe 10 war bei Männern eine Gewichtszunahme von 7,33 kg pro 1000 mg kumulativer Dosis Olanzapin

zu beobachten. Sie nahmen knapp 4 kg mehr an Gewicht zu als Männer unter einer Kombinationstherapie mit Olanzapin, Gruppe 11.

Bei den Frauen war eine ähnliche Erhöhung des Körpergewichtes unter Mono- und Kombinationstherapie festzustellen, wobei die Zunahme bei Patientinnen der Gruppe 10, Monotherapie mit Olanzapin, um 4,67 kg durch 1000mg kumulativer Dosis Olanzapin am Höchsten war.

Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Körpergewicht in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,77).

Patienten	Gewichtsverlauf nach kumulativer Dosis unter gleicher Medikation		
	1000 mg kumulative Dosis		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Anstieg um 5,34 kg	Anstieg um 3,74 kg	Anstieg um 6,93 kg
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 7,33 kg	Steigerung um 4,92 kg	Steigerung um 9,74 kg
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 3,34 kg	Steigerung um 2,56 kg	Steigerung um 4,12 kg
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Anstieg um 4,39 kg	Anstieg um 5,13 kg	Anstieg um 3,64 kg
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 4,67 kg	Steigerung um 5,04 kg	Steigerung um 4,30 kg
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 4,11 kg	Steigerung um 5,23 kg	Steigerung um 2,98 kg

Tabelle 14: Anstieg des Körpergewichtes pro 1000 mg kumulativer Dosis nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Den höchsten Anstieg des Körpergewichtes war bei den rauchenden Männern in der Gruppe 10, Monotherapie mit Olanzapin, mit 9,74 kg unter 1000 mg kumulativer Dosis erkennbar. Sie nahmen 5,62 kg mehr zu als die rauchenden Männer der Gruppe 11, Kombinationstherapie mit Olanzapin. Die geringste Steigerung des Körpergewichtes war bei den nichtrauchenden Männern und Frauen unter einer Kombinationstherapie mit Olanzapin festzustellen. Bei nichtrauchenden Männern der Gruppe 11 erhöhte sich unter einer kumulativen Dosis von 1000 mg Olanzapin das Gewicht im Durchschnitt um 2,56 kg an,

während bei Frauen, die nicht rauchen und eine Kombinationstherapie erhielten, das Körpergewicht um 2,98 kg anstieg.

3.2.3. Der GOT-Spiegel nach der Zeit unter gleicher Medikation

Das Modell zufälliger Steigungen erklärte nicht die gesamte Varianz in den 701 Messungen der GOT an den 89 untersuchten Patienten, sondern nur $R^2 = 0,67$. Die durchschnittliche Konzentration von GOT im Serum bei den 89 untersuchten Patienten betrug 8,74 U/l. Bei Männern war ein durchschnittlicher GOT-Wert von 10,49 U/l festzustellen, bei den Frauen betrug der GOT-Wert im Durchschnitt 7,26 U/L.

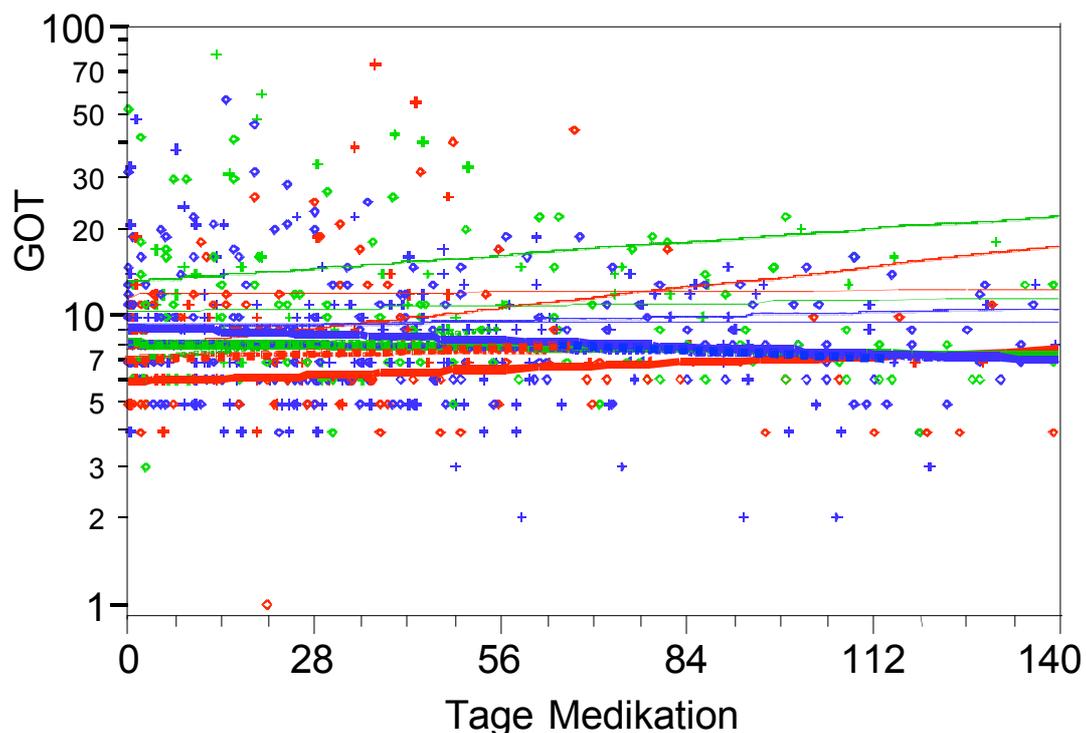


Abbildung 12: GOT-Spiegel der 89 Patienten nach Geschlecht (dünne Linien, + Männer; dicke Linien, o Frauen), Rauchverhalten (gestrichelte Linien: Raucher, durchgezogene Linien: Nichtraucher), Behandlung (Monotherapie mit Olanzapin, Kombinationstherapie mit Olanzapin, Therapie ohne Olanzapin) und Dauer der Behandlung vergleichbarer Medikation. Der steilste Anstieg der mittleren Regressionsgeraden ist bei Patienten unter einer Therapie ohne Olanzapin erkennbar.

Die Dauer der Medikation beeinflusste die Konzentration der GOT nicht signifikant (p -Wert = 0,16).

Die Steigung der GOT -Konzentration im Serum betrug innerhalb von 56 Tagen bei den beobachteten Patienten im Durchschnitt 7,2 Prozent. Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der GOT im Modell der kumulativen Dosis (p -Wert = 0,38). Rauchen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Steigerung der GOT im Serum (p -Wert = 0,19).

Patienten	Verlauf der GOT-Konzentration im Serum in U/l		
	28 Tage		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Steigerung um 1,3%	Abfall um 0,8%	Steigerung um 3,4%
Männer	Steigerung um 5,8%	Steigerung um 0,2%	Steigerung um 10,7%
Gesamt	Steigerung um 3,5%	Steigerung um 0,2%	Steigerung um 7,1%

Tabelle 15: Veränderung der GOT-Konzentration im Serum innerhalb 28 Tagen nach Geschlecht und Rauchverhalten.

Patienten	Verlauf der GOT-Konzentration im Serum in U/l		
	56 Tage		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Steigerung um 2,6%	Abfall um 1,5%	Steigerung um 6,9%
Männer	Steigerung um 11,9%	Steigerung um 2,3%	Steigerung um 22,4%
Gesamt	Steigerung um 7,2%	Steigerung um 0,4%	Steigerung um 14,65%

Tabelle 16: Veränderung der GOT-Konzentration im Serum innerhalb 56 Tagen nach Geschlecht und Rauchverhalten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Steigerung der GOT zwischen den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,25). (s. Tabelle 17)

Patienten	Verlauf der GOT nach Tagen unter gleicher Medikation	
	28 Tage	56 Tage
Gruppe 10 Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 5,7%	Steigerung um 11,6%
Gruppe 11 Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 1,1%	Abfall um 2,2%
Gruppe 01 Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 6,2%	Steigerung um 12,8%

Tabelle 17: Verlauf der GOT-Konzentration nach Tagen und Einteilung der Gruppen.

Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der GOT-Konzentration in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,92). Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf den Verlauf der GOT in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,75).

Bei Rauchern unter einer Monotherapie mit Olanzapin war eine Steigerung der GOT um 18,8 % innerhalb 8 Wochen festzustellen. Hingegen erhöhte sich unter einer Kombinationstherapie mit Olanzapin die GOT -Konzentration im Serum nur um 0,2% über 56 Tage. Bei Nichtrauchern, die eine Monotherapie mit Olanzapin als Behandlung erhielten, war ein geringer Anstieg der GOT-Konzentration von 0,006% zu beobachten, während im Gegensatz dazu Nichtraucher in einer Kombinationstherapie mit Olanzapin einen Abfall der GOT im Serum von 4,7% innerhalb 8 Wochen aufwiesen.

Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf die GOT-Konzentration im Serum in den einzelnen Gruppen (p -Wert= 0,63). Die größte Zunahme der GOT im Serum war bei den rauchenden Männern in der Gruppe 01 in einer Therapie ohne Olanzapin mit 38,7% in 8 Wochen festzustellen.

Patienten	Verlauf der GOT nach Tagen unter gleicher Medikation		
	28 Tagen		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 5,8%	Steigerung um 1,2%	Steigerung um 10,7%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 6,5%	Steigerung um 2%	Steigerung um 11,1%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 1,9%	Steigerung um 0,03%	Steigerung um 3,5%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 9,1%	Steigerung um 1,01%	Steigerung um 17,8%
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 1,3%	Abfall um 0,8%	Steigerung um 3,4%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 4,9%	Abfall um 1,95%	Steigerung um 12,2%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 4,2%	Abfall um 5,1%	Abfall um 3,2%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 3,4%	Steigerung um 5,1%	Steigerung um 1,7%

Tabelle 18: Veränderung der GOT-Konzentration im Serum in einem Zeitraum von 28 Tagen nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Patienten	Verlauf der GOT nach Tagen unter gleicher Medikation		
	56 Tage		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 11,9%	Steigerung um 2,3%	Steigerung um 22,4%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 13,3%	Steigerung um 4,1%	Steigerung um 23,4%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 3,8%	Steigerung um 0,07%	Steigerung um 7,1%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 19,1%	Steigerung um 2,2%	Steigerung um 38,7%
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 2,6%	Abfall um 1,5%	Steigerung um 6,9%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 10,1%	Abfall um 3,9%	Steigerung um 26%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 8,1%	Abfall um 9,8%	Abfall um 6,3%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 6,9%	Steigerung um 10,5%	Steigerung um 3,5%

Tabelle 19: Veränderung der GOT-Konzentration im Serum in einem Zeitraum von 56 Tagen nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Bei Männern, die rauchen und der Gruppe 10, Monotherapie mit Olanzapin, angehörten war ein Anstieg der GOT -Konzentration im Serum um 23,4% über 56 Tage erkennbar. Bei den rauchenden Frauen der Gruppe 10, Monotherapie mit Olanzapin, erhöhte sich die GOT nach 8 Wochen um 26%, hingegen verringerte sich die GOT bei rauchenden Frauen in Kombinationstherapie um 6,3% in einem Zeitraum von 56 Tagen.

Bei den untersuchten Patientengruppen der Frauen verzeichneten Patientinnen, rauchend oder nichtrauchend, in Kombinationstherapie über 56 Tage einen Abfall der GOT –Konzentration im Serum. Der höchste Niedergang der GOT im Serum zeigte sich dabei unter einer Kombinationstherapie bei nichtrauchenden Frauen innerhalb von 56 Tagen mit 9,8%.

3.2.4. Der GOT-Spiegel nach der kumulativen Dosis unter gleicher Medikation

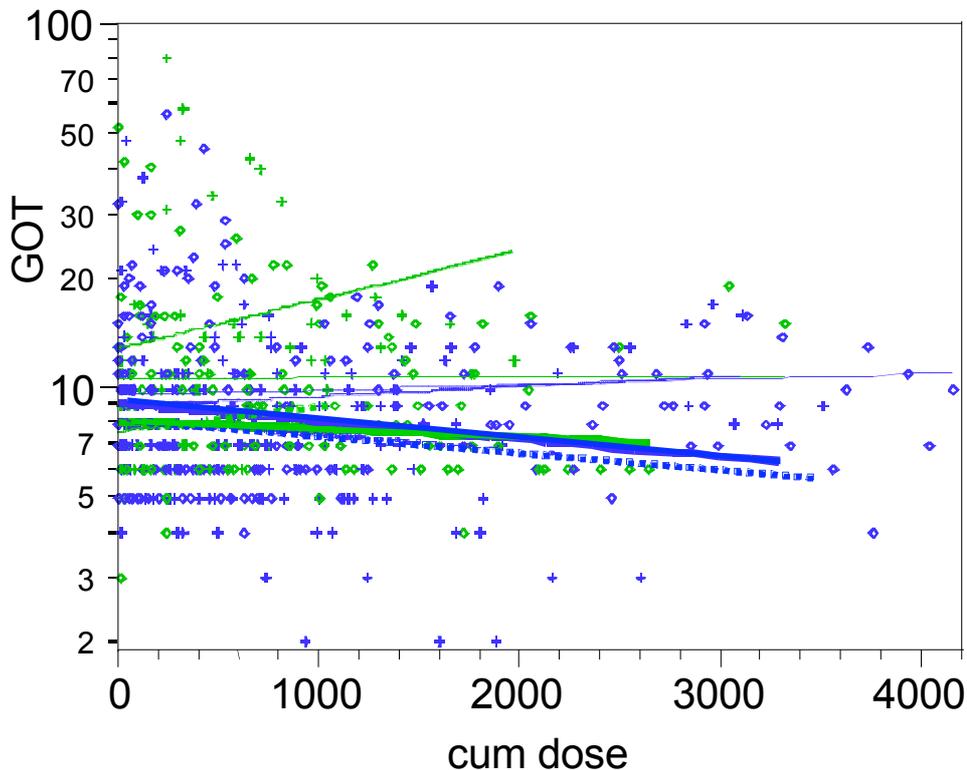


Abbildung 13: GOT-Spiegel der 82 Patienten nach Geschlecht (dünne Linien, + Männer; dicke Linien, o Frauen), Rauchverhalten (gestrichelte Linien: Raucher, durchgezogene Linien: Nichtraucher), Behandlung (Monotherapie, Kombinationstherapie) nach kumulativer Dosis vergleichbarer Medikation. Die

mittleren Regressionsgeraden der Patienten unter Monotherapie steigen am steilsten.

Durch die 530 Messwerte der 82 beobachteten Patienten wurde nicht die gesamte Varianz des Modells der zufälligen Steigungen erklärt, sondern nur $R^2=0,69$. Die durchschnittliche Konzentration der GOT im Serum der beobachteten Patienten betrug 9,27 U/l, bei den Männern 11,01 U/l und bei den Frauen 7,8 U/l. Die bedingte Standardabweichung war 1,33 U/l.

Die durchschnittliche Zunahme der GOT-Werte im Serum pro 1000 mg kumulative Dosis Olanzapin in Mono- und Kombinationstherapie betrug 3,6%.

Die kumulative Dosis beeinflusste die Konzentration der GOT nicht signifikant (p -Wert = 0,59). Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf die Zunahme der GOT im Modell der kumulativen Dosis (p -Wert = 0,31). Rauchen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Steigerung der GOT (p -Wert = 0,31).

Wie in Tabelle 20 ersichtlich wird, zeigte sich ein unterschiedlicher Verlauf der GOT -Konzentration im Serum bei Männern und Frauen sowie in Abhängigkeit des Rauchverhaltens.

Patienten	Verlauf der GOT-Konzentration im Serum in U/l		
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Abfall um 3,2%	Abfall um 8%	Steigerung um 1,7%
Männer	Steigerung um 10,8%	Steigerung um 1,9%	Steigerung um 20,5%
Gesamt	Steigerung um 3,6%	Abfall um 3,2%	Steigerung um 10,7%

Tabelle 20: Veränderung der GOT-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulative Dosis Olanzapin nach Geschlecht und Rauchverhalten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Steigerung der GOT zwischen den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,34). Ein stärkerer Anstieg der GOT-Konzentration im Serum war unter einer Monotherapie mit Olanzapin zu verzeichnen (s. Tabelle 21).

Patienten	Verlauf der GOT-Konzentration im Serum in U/l
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin
Gruppe 10 Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 10,4%
Gruppe 11 Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 2,8%

Tabelle 21: Verlauf der GOT-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis nach der Gruppeneinteilung.

Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf die GOT in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,84). Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der GOT in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,89).

Die größte geschlechtsspezifische Steigerung der GOT-Konzentration im Serum stellte sich bei den Männern in der Gruppe 10, Monotherapie mit Olanzapin, mit 17,1% unter 1000 mg kumulativer Dosis dar. Wie Tabelle 23 verdeutlicht, war bei Frauen, die eine alleinige Therapie mit Olanzapin erhielten, ein Anstieg der Werte der GOT im Serum von 4,1% erkennbar. Hingegen war bei Frauen der Gruppe 11, Kombinationstherapie, ein Abfall der GOT-Konzentration Serum von 10% zu beobachten. Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Körpergewicht in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,42).

Patienten	Verlauf der GOT-Konzentration im Serum in U/l		
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 10,8%	Steigerung um 1,9%	Steigerung um 20,5%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 17,1%	Steigerung um 0,3%	Steigerung um 36,8%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 4,9%	Steigerung um 3,6%	Steigerung um 6,4%
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Abfall um 3,2%	Abfall um 8%	Steigerung um 1,7%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 4,1%	Abfall um 5,1%	Steigerung um 14,3%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 10%	Abfall um 10,6%	Abfall um 9,4%

Tabelle 22: Veränderung der GOT-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Die größte Steigerung der GOT-Konzentration war bei den rauchenden Männern unter einer Monotherapie mit Olanzapin zu beobachten. Unter einer kumulativen Dosis von 1000 mg erhöhte sich die Konzentration der GOT im Serum um 36,8%. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Nichtrauchern mit einer alleinigen Therapie mit Olanzapin nur ein Anstieg der GOT –Werte im Serum um 0,3%.

Bei den vier untersuchten Patientengruppen der Frauen zeigt die Tabelle eine Steigerung der GOT-Konzentration allein bei rauchenden Frauen unter einer Monotherapie mit Olanzapin, nämlich um 14,3% bei 1000 mg kumulativer Dosis. Bei allen anderen beobachteten Gruppen der Frauen war ein Niedergang der GOT-Konzentration im Serum unter 1000 mg kumulativer Dosis erkennbar, wobei der Abfall der GOT-Werte im Serum mit 10,6% am Stärksten ausfiel.

3.2.5. Der Gamma-GT-Spiegel nach der Zeit unter gleicher Medikation

Die durchschnittliche Konzentration der Gamma-GT im Serum der beobachteten Patienten betrug 11,65 U/l, bei den Männern 15,42 U/l und bei den Frauen 8,81 U/l. Die bedingte Standardabweichung war 1,24 U/l. Die gesamte Varianz wurde durch das Modell der zufälligen Steigungen nicht erklärt, sondern $R^2=0,89$.

Die Dauer der Medikation beeinflusste die Konzentration der Gamma-GT im Serum nicht signifikant (p -Wert = 0,03). Die Steigung der Gamma-GT - Konzentration im Serum betrug innerhalb von 56 Tagen bei den beobachteten Patienten durchschnittlich 13,2 Prozent. Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der Gamma-GT-Werte im Serum (p -Wert = 0,58). Rauchen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Steigerung der Gamma-GT Konzentration im Serum (p -Wert = 0,20).

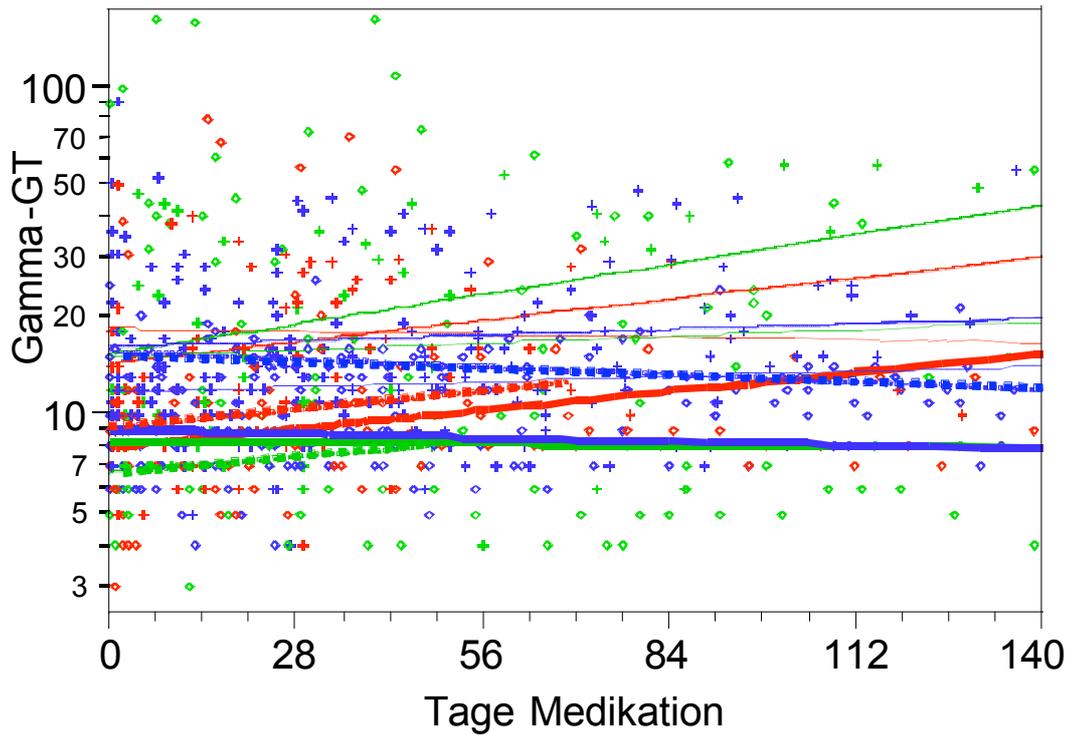


Abbildung 14: Gamma-GT-Spiegel der 89 Patienten nach Geschlecht (dünne Linien, + Männer; dicke Linien, o Frauen), Rauchverhalten (gestrichelte Linien: Raucher, durchgezogene Linien: Nichtraucher), Behandlung (Monotherapie mit Olanzapin, Kombinationstherapie mit Olanzapin, Therapie ohne Olanzapin) und Dauer der Behandlung vergleichbarer Medikation.

Patienten	Verlauf der Gamma-GT-Konzentration im Serum in U/l		
	28 Tage		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Steigerung um 4,8%	Steigerung um 3,3%	Steigerung um 6,3%
Männer	Steigerung um 8%	Steigerung um 2,2%	Steigerung um 14,2%
Gesamt	Steigerung um 6,4%	Steigerung um 2,7%	Steigerung um 10,2%

Tabelle 23: Veränderung der Gamma-GT-Konzentration im Serum innerhalb 28 Tagen nach Geschlecht und Rauchverhalten.

Patienten	Verlauf der Gamma-GT-Konzentration im Serum in U/l		
	56 Tage		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Steigerung um 9,7%	Steigerung um 6,6%	Steigerung um 13%
Männer	Steigerung um 16,7%	Steigerung um 4,4%	Steigerung um 30,4%
Gesamt	Steigerung um 13,2%	Steigerung um 5,5%	Steigerung um 21,4%

Tabelle 24: Veränderung der Gamma-GT-Konzentration im Serum innerhalb 56 Tagen nach Geschlecht und Rauchverhalten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in dem Verlauf der Gamma-GT-Konzentration im Serum zwischen den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,13), (s. Tabelle 25).

Patienten	Verlauf der Gamma-GT nach Tagen unter gleicher Medikation	
	28 Tage	56 Tage
Gruppe 10 Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 9,3%	Steigerung um 19,4%
Gruppe 11 Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 0,1%	Abfall um 0,2%
Gruppe 01 Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 10,3%	Steigerung um 21,6%

Tabelle 25: Verlauf der Gamma-GT-Konzentration nach Tagen und Einteilung der Gruppen.

Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der Gamma-GT-Konzentration in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,42). Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf den Verlauf der Gamma-GT in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,44).

Bei den Rauchern zeigte sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Einfluss auf die Gamma-GT-Konzentration im Serum in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,63).

Patienten	Verlauf der Gamma-GT nach Tagen unter gleicher Medikation		
	28 Tage		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 8%	Steigerung um 2,2%	Steigerung um 14,2%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 13,7%	Steigerung um 5%	Steigerung um 23,2%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 3,8%	Steigerung um 3,7%	Steigerung um 4,1%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 6,8%	Abfall um 1,9%	Steigerung um 16%
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 4,8%	Steigerung um 3,3%	Steigerung um 6,3%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 5%	Abfall um 0,7%	Steigerung um 11,1%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 4,0%	Abfall um 2,7%	Abfall um 5,2%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 13,9%	Steigerung um 13,9%	Steigerung um 14%

Tabelle 26: Veränderung der Gamma-GT-Konzentration im Serum in einem Zeitraum von 28 Tagen nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Von allen untersuchten Gruppen war bei den rauchenden Männern unter einer Monotherapie mit Olanzapin im zeitlichen Verlauf von 56 Tagen die größte Steigerung der Gamma-GT-Konzentration im Serum erkennbar. In einem Zeitraum von 8 Wochen steigerte sich bei ihnen die Gamma-GT im Serum um 51,8%. Hingegen erhöhte sich die Gamma-GT-Konzentration bei Männern, die rauchen und eine Kombinationstherapie erhielten, um 8,2%.

Frauen, die eine Kombinationstherapie mit Olanzapin erhielten, zeigten als einzige Patientengruppe einen Niedergang der Gamma-GT-Werte im Serum innerhalb von 56 Tagen, wobei die rauchenden Frauen in einer Kombinationsbehandlung den größten Abfall der Gamma-GT-Konzentration im Serum mit 10,1% in 8 Wochen verzeichneten.

Patienten	Verlauf der Gamma-GT nach Tagen unter gleicher Medikation		
	56 Tage		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 16,7%	Steigerung um 4,4%	Steigerung um 30,4%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 29,4%	Steigerung um 10,2%	Steigerung um 51,8%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 7,8%	Steigerung um 7,5%	Steigerung um 8,2%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 13,9%	Abfall um 3,8%	Steigerung um 32,4%
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 9,7%	Steigerung um 6,6%	Steigerung um 13%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 10,4	Abfall um 1,4%	Steigerung um 23,4%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 7,7%	Abfall um 5,3%	Abfall um 10,1%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 29,8%	Steigerung um 29,7%	Steigerung um 29,9%

Tabelle 27: Veränderung der Gamma-GT-Konzentration im Serum in einem Zeitraum von 56 Tagen nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

3.2.6. Der Gamma-GT-Spiegel nach der kumulativen Dosis unter gleicher Medikation

Das Modell zufälliger Steigungen erklärte in den 507 Messungen der Gamma-GT im Serum der 82 beobachteten Patienten nicht die gesamte Varianz, sondern $R^2=0,89$. Die durchschnittliche Konzentration der Gamma-GT im Serum der beobachteten Patienten betrug 11,74 U/l. Bei den Männern war eine durchschnittliche Konzentration der Gamma-GT im Serum mit 15,86 U/l zu beobachten; bei den Frauen betrug die durchschnittliche Gamma-GT 8,69 U/l. Die bedingte Standardabweichung war 1,25 U/l.

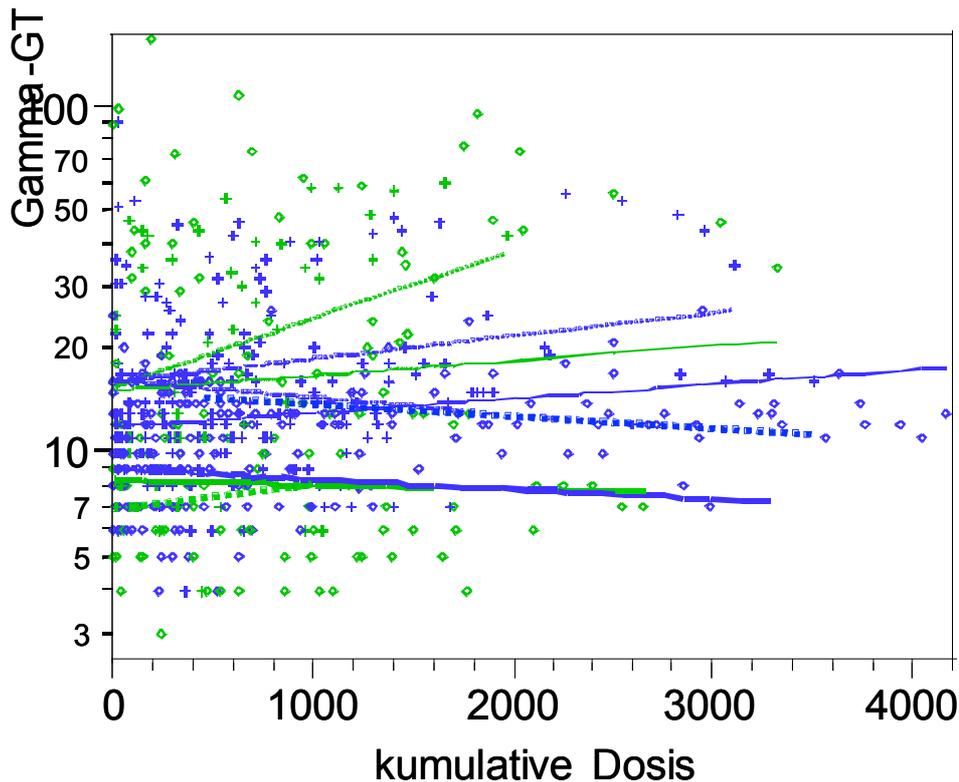


Abbildung 15: Gamma-GT-Spiegel der 82 Patienten nach Geschlecht (dünne Linien, + Männer; dicke Linien, o Frauen), Rauchverhalten (gestrichelte Linien: Raucher, durchgezogene Linien: Nichtraucher), Behandlung (Monotherapie, Kombi-nationstherapie) nach kumulativer Dosis vergleichbarer Medikation. Die mittleren Regressionsgeraden der Patienten unter Monotherapie steigen am steilsten.

Die kumulative Dosis beeinflusste die Konzentration der Gamma-GT-Werte im Serum nicht signifikant (p -Wert = 0,13). Die durchschnittliche Zunahme der Gamma-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis Olanzapin in Mono- und Kombinationstherapie betrug 10,2%. Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf die Steigerung der Gamma-GT im Modell der kumulativen Dosis (p -Wert = 0,11). Rauchen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der Gamma-GT-Konzentration im Serum (p -Wert = 0,26).

Patienten	Verlauf der Gamma-GT-Konzentration im Serum in U/l		
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Abfall um 0,6%	Abfall um 4,6%	Steigerung um 3,6%%
Männer	Steigerung um 22,2%	Steigerung um 10,1%	Steigerung um 35,5%
Gesamt	Steigerung um 10,2%	Steigerung um 2,5%	Steigerung um 18,4,%

Tabelle 28: Veränderung der Gamma-GT-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis Olanzapin nach Geschlecht und Rauchverhalten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Steigerung der Gamma-GT zwischen den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,21). Ein stärkerer Anstieg der Gamma-GT-Konzentration im Serum war unter einer Monotherapie mit Olanzapin erkennbar (s. Tabelle 29)

Patienten	Verlauf der Gamma-GT-Konzentration im Serum in U/l
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin
Gruppe 10 Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 19,3%
Gruppe 11 Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 1,4%

Tabelle 29: Verlauf der Gamma-GT-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis nach der Gruppeneinteilung.

Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf die Zunahme der GOT-Konzentration in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,95). Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf der Gamma-GT in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,27).

Eine deutliche Zunahme der Gamma-GT-Konzentration im Serum war bei den Rauchern in einer Monotherapie mit Olanzapin zu beobachten. Unter einer alleinigen Therapie mit Olanzapin stieg die Konzentration der Gamma-GT im Serum bei Rauchern innerhalb einer kumulativen Dosis von 37,6% an. Bei allen

anderen Patientengruppen war mit unter 4% der Anstieg der Gamma-GT fast identisch.

Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Körpergewicht in den einzelnen Gruppen (*p-Wert = 0,93.*)

Patienten	Verlauf der Gamma-GT-Konzentration im Serum in U/l		
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 22,2%	Steigerung um 10,1%	Steigerung um 35,5%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 31,9%	Steigerung um 10,2%	Steigerung um 54,7%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 13,2%	Steigerung um 10%	Steigerung um 16,6%
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Abfall um 0,6%	Abfall um 4,6%	Steigerung um 3,6%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 8,1%	Abfall um 2,7%	Steigerung um 20,1%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 8,7%	Abfall um 6,4%	Abfall um 10,9%

Tabelle 30: Veränderung der Gamma-GT-Konzentration im Serum pro 1000mg kumulativer Dosis nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Bei den Männern zeigte sich in Mono – und Kombinationstherapie ein deutlich stärkerer Anstieg der Gamma-GT-Konzentration im Serum bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern. Bei den rauchenden Männern unter einer Monotherapie mit Olanzapin war eine Steigerung der Konzentration der Gamma-GT im Serum von 54,7% zu beobachten, während die Gamma-GT im Serum bei rauchenden Männern in einer Kombinationstherapie um 16,6% pro 1000 mg kumulativer Dosis anstieg.

Bei den Frauen war als einzige der vier untersuchten Patientengruppen bei rauchenden Patientinnen unter einer Monotherapie mit Olanzapin eine Steigerung der Gamma-GT-Konzentration im Serum zu beobachten. Unter einer alleinigen Therapie mit Olanzapin stieg die Konzentration der Gamma-GT im Serum bei Rauchern innerhalb einer kumulativen Dosis von 1000 mg um 20,1% an. Bei allen anderen drei Patientengruppen erniedrigte sich die

Gamma-GT im Serum, wobei der Abfall der Gamma-GT-Werte im Serum um 10,9% bei den Frauen, die rauchen und eine Kombinationstherapie mit Olanzapin erhielten, am Höchsten ausfiel.

3.2.7. Der GPT-Spiegel nach der Zeit unter gleicher Medikation

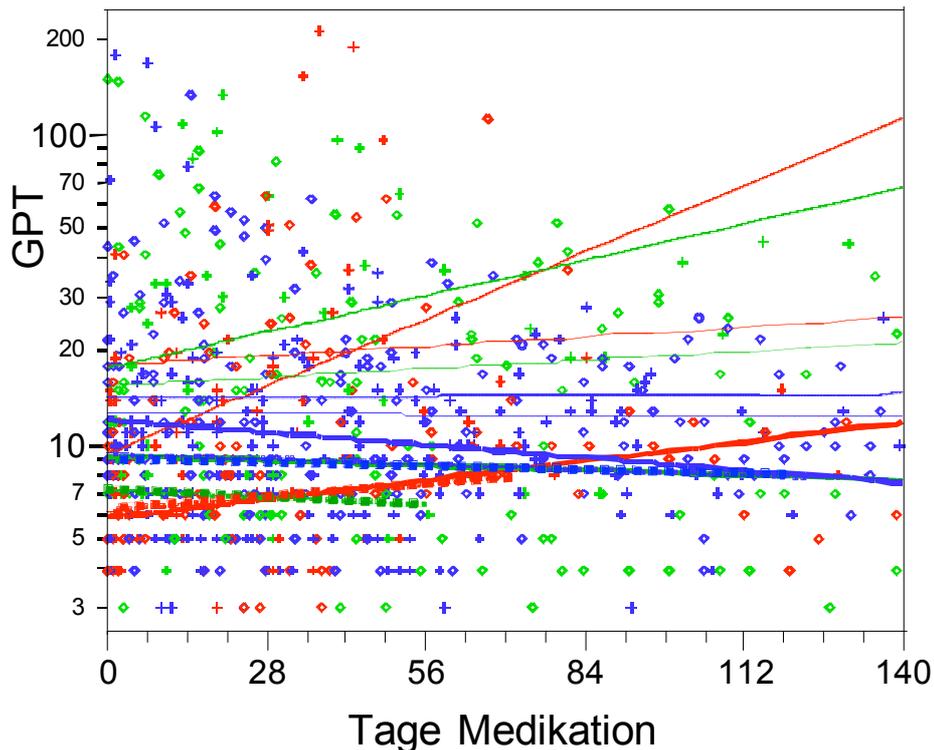


Abbildung 16: GPT-Spiegel der 89 Patienten nach Geschlecht (dünne Linien, + Männer; dicke Linien, o Frauen), Rauchverhalten (gestrichelte Linien: Raucher, durchgezogene Linien: Nichtraucher), Behandlung (Monotherapie mit Olanzapin, Kombinationstherapie mit Olanzapin, Therapie ohne Olanzapin) und Dauer der Behandlung vergleichbarer Medikation. Der größte Anstieg der mittleren Regressionsgeraden ist bei Patienten unter einer Therapie ohne Olanzapin erkennbar.

Die Varianz des Modells zufälliger Steigungen betrug bei 701 Messungen der GPT im Serum der 89 beobachteten Patienten $R^2=0,77$. Die durchschnittliche Konzentration der GPT im Serum der beobachteten Patienten war 10,72 U/l; bei den Männern war ein durchschnittlicher GPT-Wert im Serum von 16,44 U/l

erkennbar; bei den Frauen 6,99 U/l. Die bedingte Standardabweichung war 1,52 U/l.

Die Dauer der Medikation besaß keinen signifikanten Einfluss auf die Konzentration der GPT im Serum (p -Wert = 0,10). Die Steigerung der GPT - Konzentration im Serum betrug innerhalb von 56 Tagen bei den beobachteten Patienten durchschnittlich 16,5 Prozent. Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der GPT-Werte im Serum (p -Wert = 0,12). Rauchen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Steigerung der GPT Konzentration im Serum (p -Wert = 0,25).

Patienten	Verlauf der GPT-Konzentration im Serum in U/l		
	28 Tage		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Steigerung um 0,3%	Steigerung um 0,4%	Steigerung um 0,2%
Männer	Steigerung um 16,2	Steigerung um 4,4%	Steigerung um 29,3%
Gesamt	Steigerung um 8%	Steigerung um 2,3%	Steigerung um 14,1%

Tabelle 31: Veränderung der GPT-Konzentration im Serum innerhalb 28 Tagen nach Geschlecht und Rauchverhalten.

Patienten	Verlauf der GPT-Konzentration im Serum in U/l		
	56 Tage		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Steigerung um 0,6%	Steigerung um 0,8%	Steigerung um 0,4%
Männer	Steigerung um 35%	Steigerung um 9%	Steigerung um 62,2%
Gesamt	Steigerung um 16,5%	Steigerung um 4,8%	Steigerung um 29,6%

Tabelle 32: Veränderung der GPT-Konzentration im Serum innerhalb 56 Tagen.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Steigerung der GPT-Konzentration im Serum zwischen den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,06). (s. Tabelle 33).

Patienten	Verlauf der GPT nach Tagen unter gleicher Medikation	
	28 Tage	56 Tage
Gruppe 10 Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 6,2%	Steigerung um 12,8%
Gruppe 11 Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 3,2%	Abfall um 6,4%
Gruppe 01 Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 22,4%	Steigerung um 49,9%

Tabelle 33: Verlauf der GPT-Konzentration nach Tagen und Einteilung der Gruppen.

Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der GPT-Konzentration in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,76).

Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf den Verlauf der GPT im Serum in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,72).

Bei den Nichtrauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf die GPT-Konzentration im Serum in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,41). Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf die GOT-Konzentration im Serum in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,63).

Bei den beobachteten Patienten war die größte Zunahme der GPT-Konzentration bei den rauchenden Männern in einer Therapie ohne Olanzapin zu beobachten. Nach 56 Tagen erhöhten sich bei ihnen die GPT-Werte im Serum um 141,2%. Unter einer alleinigen Behandlung mit Olanzapin stieg bei den rauchenden Männern in einem Zeitraum von 8 Wochen die GPT im Serum um 70,2 % an.

Patienten	Verlauf der GPT nach Tagen unter gleicher Medikation		
	28 Tage		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 16,2%	Steigerung um 4,4%	Steigerung um 29,3%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 17,9%	Steigerung um 6,5%	Steigerung um 30%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 0,06%	Abfall um 0,6%	Steigerung um 0,7%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 32,9%	Steigerung um 7,3%	Steigerung um 64%
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 0,3%	Steigerung um 0,4%	Steigerung um 0,2%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 4,4%	Abfall um 3,5%	Abfall um 5,2%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 6,4%	Abfall um 8,9%	Abfall um 3,9%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 12,8%	Steigerung um 15,2%	Steigerung um 10,3%

Tabelle 34: Veränderung der GPT-Konzentration im Serum in einem Zeitraum von 28 Tagen nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Patienten	Verlauf der GPT nach Tagen unter gleicher Medikation		
	56 Tage		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 35%	Steigerung um 9%	Steigerung um 62,2%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 39,1%	Steigerung um 13,6%	Steigerung um 70,2%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 0,1%	Abfall um 1,1%	Steigerung um 1,4%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 76,6%	Steigerung um 15,2%	Steigerung um 141,2 %
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 0,6%	Steigerung um 0,8%	Steigerung um 0,4%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 8,5%	Abfall um 6,9%	Abfall um 10,1%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 12,5%	Abfall um 17,1%	Abfall um 7,5%
Therapie ohne Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 27,2%	Steigerung um 32,9%	Steigerung um 21,8%

Tabelle 35: Veränderung der GPT-Konzentration im Serum in einem Zeitraum von 56 Tagen nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Bei den sechs untersuchten Patientengruppen der Frauen zeigt die Tabelle 35 eine Steigerung der GPT-Konzentration allein bei Frauen, die in ihrer medikamentösen Behandlung kein Olanzapin erhielten, insgesamt um 27,2%. Bei allen anderen beobachteten Gruppen der Frauen war ein Niedergang der GPT-Werte im Serum innerhalb 56 Tagen erkennbar, wobei der Abfall der GPT-Konzentration im Serum mit 17,1% bei den nichtrauchenden Frauen unter einer Kombinationstherapie am Stärksten ausfiel.

3.2.8. Der GPT-Spiegel nach der kumulativen Dosis unter gleicher Medikation

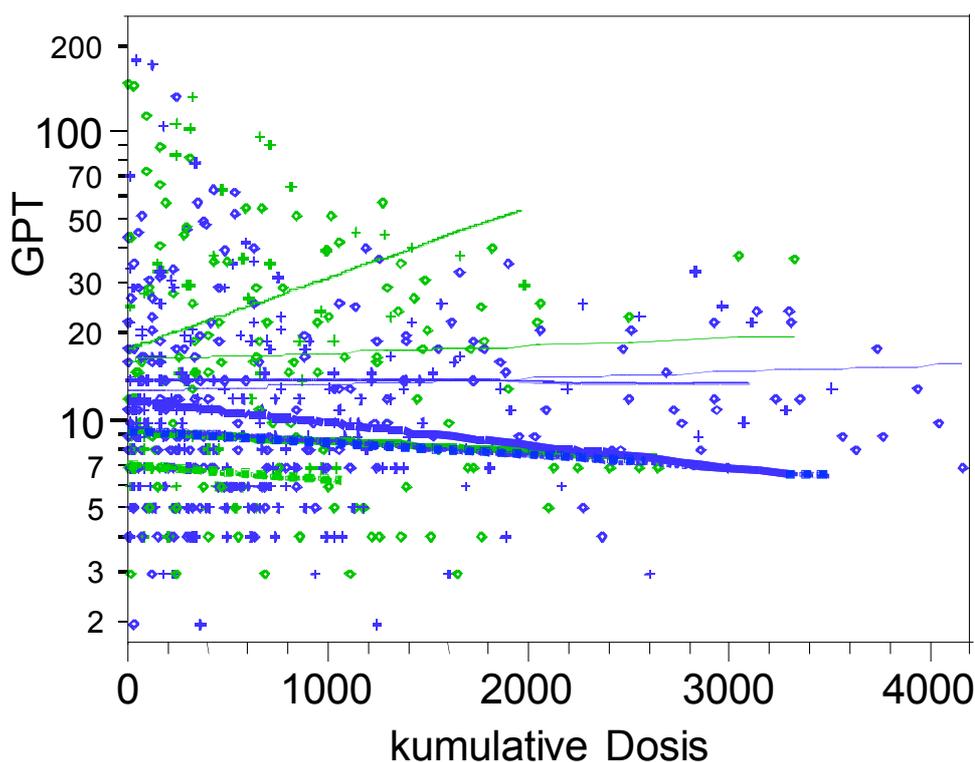


Abbildung 17: GPT-Spiegel der 82 Patienten nach Geschlecht (dünne Linien, + Männer; dicke Linien, o Frauen), Rauchverhalten (gestrichelte Linien: Raucher, durchgezogene Linien: Nichtraucher), Behandlung (Monotherapie, Kombinationstherapie) nach kumulativer Dosis vergleichbarer Medikation. Die

mittleren Regressionsgeraden der Patienten unter Monotherapie steigen am Steilsten.

Die durchschnittliche Konzentration der GPT im Serum der beobachteten Patienten betrug 11,86 U/l, bei den Männern 17,08 U/l, bei den Frauen 8,24 U/l. Die bedingte Standardabweichung war 1,48 U/l. Durch das Modell der zufälligen Steigungen konnte nicht die gesamte Varianz des Modells erklärt werden sondern lediglich eine Varianz von $R^2=0,76$. Weitere Parameter des Modells, etwa die Achsenabschnitte der einzelnen Patientengruppen, sind der Abb. 17 zu entnehmen.

Die kumulative Dosis beeinflusste die Konzentration der GPT nicht signifikant (p -Wert = 0,85). Der durchschnittliche Anstieg der GPT-Werte im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis Olanzapin in Mono- und Kombinationstherapie betrug 2,1%.

Das Geschlecht zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Zunahme der GPT im Modell der kumulativen Dosis (p -Wert = 0,18). Rauchen besaß keinen signifikanten Einfluss auf die Steigerung der GPT (p -Wert = 0,58).

Patienten	Verlauf der GPT-Konzentration im Serum in U/l		
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin		
	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Frauen	Abfall um 11,4%	Abfall um 12,3	Abfall um 11,3%
Männer	Steigerung um 18%	Steigerung um 5,5%	Steigerung um 32%
Gesamt	Steigerung um 2,1%	Abfall um 3,8	Steigerung um 9,4%

Tabelle 36: Veränderung der GPT-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis Olanzapin nach Geschlecht und Rauchverhalten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Steigerung der GPT zwischen den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,44). Unter einer Monotherapie mit Olanzapin zeigte sich ein Anstieg der GPT-Konzentration, hingegen bei einer Kombinationstherapie ein Abfall der GPT-Werte im Serum (s. Tabelle 37).

Patienten	Verlauf der GPT-Konzentration im Serum in U/l
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin
Gruppe 10 Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 10,9%
Gruppe 11 Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 5,1%

Tabelle 37: Verlauf der GPT-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis nach der Gruppeneinteilung.

Bei den Rauchern gab es keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf die GPT in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,59). Das Geschlecht besaß keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der GPT in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,55). Bei den Rauchern zeigte sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Einfluss auf das Körpergewicht in den einzelnen Gruppen (p -Wert = 0,42).

Patienten	Verlauf der GPT-Konzentration im Serum in U/l		
	1000 mg kumulative Dosis Olanzapin		
Männer	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Steigerung um 18%	Steigerung um 5,5%	Steigerung um 32%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 37,6%	Steigerung um 5,7%	Steigerung um 71,4%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Steigerung um 1,9%	Steigerung um 5,3%	Abfall um 1,2%
Frauen	Gesamt	Nichtraucher	Raucher
Gesamt	Abfall um 11,3%	Abfall um 12,3%	Abfall um 11,3%
Monotherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 10%	Abfall um 8,1%	Abfall um 12,5%
Kombinationstherapie mit Olanzapin (Zyprexa)	Abfall um 13,7%	Abfall um 16,3%	Abfall um 9,4%

Tabelle 38: Veränderung der GPT-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis nach Geschlecht, Rauchverhalten und Gabe von Komedikation.

Als Extremum in diesen Patientengruppen fiel die Zunahme der GPT-Konzentration im Serum bei rauchenden Männern auf, die eine Monotherapie erhielten. Bei rauchenden Patienten unter einer alleinigen Therapie mit

Olanzapin war ein Anstieg der Konzentration der GPT im Serum von 76,6% festzustellen, während im Vergleich bei den rauchenden Männern in Kombinationstherapie ein Abfall der GPT-Konzentration im Serum um 1,2% pro 1000 mg kumulative Dosis zu beobachten war.

Bei den Frauen zeigte sich bei allen untersuchten Patientengruppen ein Niedergang der GPT-Konzentration im Serum pro 1000 mg kumulativer Dosis. Den größten Abfall verzeichneten dabei nicht rauchende Frauen in Kombinationstherapie; bei ihnen war ein Minus der GPT-Konzentration von 16,3% unter einer kumulativen Dosis von 1000 mg zu erkennen.

4. Diskussion

4.1. Bemerkungen zur vorliegenden Studie

Unter den bisherigen Veröffentlichungen, die sich mit der Gewichtszunahme unter der Therapie mit Olanzapin beschäftigten, gibt es keine, welche die Steigerung des Körpergewichtes im Rahmen einer Kovarianzanalyse untersuchten. In der vorliegenden Arbeit werden der Einfluss der unabhängigen Variablen Gruppe, Raucher, Geschlecht, Dauer der Medikation und kumulative Dosis sowie deren Interaktion auf die Zielgrößen Körpergewicht und Leberenzyme im Serum der beobachteten Patienten analysiert.

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit bereits erschienenen Studien, die über Veränderungen der Zielgrößen unter der Medikation mit Olanzapin berichteten, ist deshalb durch methodische Probleme eingeengt. Diese sind:

- a) Unterschiedliches Studiendesign, z.B.: Fallbeschreibung, retrospektive Studien, kontrollierte versus offene Studien.
- b) Unterschiedliche Stichproben, z.B.: chronische stationäre Patienten, nur Nonresponder auf klassische Neuroleptika.
- c) Eine stark unterschiedliche Therapiezeit und Beobachtungsdauer.
- d) Eine starke Variation in der Anzahl der beobachteten Patienten und der Altersverteilung.

Zusätzlich wird ein weiterer Vergleich durch die Angaben der Gewichtszunahmen in verschiedenen Maßeinheiten, z.B. in Kilogramm, Pound oder Bodymass-Index und die fehlende Definition möglicher Komedikation erschwert.

Der große Vorteil dieser Arbeit gegenüber den bereits veröffentlichten Studien liegt in der Berücksichtigung der einzelnen Faktoren: Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppenzugehörigkeit und deren Wechselwirkung auf die Gewichtszunahme oder Verlauf der Leberenzyme der Patienten.

Bei der Beobachtung der Wechselwirkung aller Faktoren werden die Patienten in insgesamt zwölf Gruppen eingeteilt. Bei insgesamt 89 untersuchten Patienten

ergeben sich in den Gruppen kleine und unterschiedliche Patientenzahlen. Die Gruppengröße schwankt zwischen 3 und 17 Patienten.

Die Ergebnisse müssen unter Berücksichtigung der Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen betrachtet werden.

Zusätzlich muss die Graphik Gewichtsverlauf nach Tagen Medikation und Gewichtsverlauf unter einer kumulativen Dosis differenziert betrachtet werden. Die X-Achse beschreibt einen Zeitraum von 140 Tagen und der Gewichtsanstieg zeigt einen linearen Verlauf. In einigen Studien zeigt es sich jedoch, dass der Anstieg des Gewichtes unter einer Therapie mit Olanzapin nach ca. 28-32 Wochen einen plateauförmigen Verlauf annimmt, welches in dieser Arbeit nicht untersucht wurde. In einer Studie beschreiben Wirshing et al (1999) eine Plateu-Bildung unter einer Therapie mit Neuroleptika nach 5-6 Monaten. Der maximale Gewichtsanstieg betrug dann unter Clozapin 6,9 kg und unter Olanzapin 6,8 kg, im Vergleich dazu unter Haloperidol 3,7 kg und unter Risperidon 5 kg. Kinon et al (2001) beobachteten eine Stagnation in der Steigerung des Körpergewichtes bei 573 Patienten die Olanzapin erhielten nach 39 Wochen. Bei den untersuchten Patienten steigerte sich in diesem Zeitraum das Körpergewicht durchschnittlich um 6,26 kg.

4.2. Diskussion zur Kovarianzanalyse Gewicht

Unter einer Behandlung mit Olanzapin wird in mehreren Studien von einer starken Gewichtszunahme berichtet. Ziel dieser vorliegenden Untersuchung ist es, den Gewichtsverlauf und den Verlauf der Transaminasen der untersuchten Patienten darzustellen. Mittels einer Kovarianzanalyse wurde der Einfluss der Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten und Gruppenzugehörigkeit auf die abhängigen Variablen Gewicht oder Leberenzyme untersucht.

Neben signifikanten Einflüssen einzelner Faktoren soll die klinische Relevanz (definiert als eine Gewichtszunahme von mehr als 7% des Initialwertes) von Variablen und deren Wechselwirkung diskutiert werden. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Dauer der Medikation (*p*-Wert: 0,001) und die kumulative Dosis (*p*-Wert: 0,001) die Zunahme des Körpergewichtes signifikant

beeinflussen. In der Steigerung des Körpergewichtes war in dieser Arbeit ein grenzwertig signifikanter Einfluss der Therapie-Gruppe auf den Anstieg des Gewichtes erkennbar (*p*-Wert: 0,068).

Patienten unter einer Monotherapie nahmen in einem Zeitraum von 56 Tagen durchschnittlich 4,8 kg zu, während sich unter einer Kombinationstherapie das Körpergewicht bei den behandelten Personen im Durchschnitt in 56 Tagen um 2,85 kg erhöhte, also ein zusätzlicher Anstieg von knapp 2 kg gegenüber Patienten mit einer Kombinationstherapie. Unter einer Monotherapie mit Olanzapin betrug die durchschnittliche Dosis 13,61 mg, bei einer Kombinationstherapie mit Olanzapin 16,33 mg. Ein grenzwertig signifikanter Einfluss auf den Anstieg des Gewichtes war innerhalb einer kumulativen Dosis von 1000 mg in den einzelnen Gruppen erkennbar (*p*-Wert: 0,14). Patienten, die eine Monotherapie mit Olanzapin erhielten, zeigten unter einer kumulativen Dosis eine Steigerung des Körpergewichtes von 5,99 kg, bei Patienten unter einer Kombinationstherapie erhöhte sich das Körpergewicht um 3,72 kg.

Diese Ergebnisse vom Anstieg des Körpergewichtes stehen im Einklang mit Resultaten aus anderen Studien. In ihrer Metaanalyse berichteten Allison et al. über eine signifikante durchschnittliche Gewichtszunahme von 4,15 kg bei einer zehnwöchigen Behandlung mit Olanzapin, bei einer durchschnittlichen Behandlungsdosis von 12,5 mg pro Tag, Kraus et al. beobachteten bei einer durchschnittlichen Dosis von 12,75 mg eine signifikante Steigerung des Körpergewichtes von 3,9 kg in 4 Wochen, wobei in diesen Studien jedoch keine Einteilung vorgenommen wurde, ob die untersuchten Patienten sich in einer Monotherapie oder in einer Kombinationstherapie befanden. In den erwähnten Studien wurde keine Faktorenanalyse in Bezug auf die Steigerung des Körpergewichtes durchgeführt. In einer Vergleichsstudie zwischen Olanzapin und Risperidon (Tran et al., 1997) zeigten die mit Olanzapin behandelten Patienten über den Zeitraum von 28 Wochen eine signifikant größere Gewichtszunahme (4,1 vs. 2,3 kg). Eder et al. berichten in einer Studie über die Gewichtszunahme unter einer Monotherapie mit Olanzapin. Unter Einbeziehung der Zunahme des Körperfetts zeigte sich eine durchschnittliche

Gewichtszunahme von 3,9 kg innerhalb 8 Wochen bei den 9 beobachteten Patienten unter einer mittleren Dosis von 13,75 mg Olanzapin.

Bei den Faktoren Geschlecht und Rauchen und deren Wechselwirkung war in dieser Untersuchung kein signifikanter Einfluss auf die Zunahme des Körpergewichtes zu erkennen.

Ungefähr 80% aller schizophrenen Patienten sind Zigarettenraucher (Hughes et al, 1986), davon viele starke Raucher. Eine Steigerung des Körpergewichtes ist häufig bei Personen festzustellen, die das Zigarettenrauchen aufgegeben haben (Becona et al., 1998). Daher ergibt sich die Frage, ob und inwieweit die Rauchgewohnheiten durch die Gabe von „klassischen“ und „atypischen“ Neuroleptika verändert werden und somit zu einer Gewichtszunahme führen können. Rauchen führt über eine Enzyminduktion, vor allem der Cytochrom C p450-Oxidase, auch zu verminderten Serumkonzentrationen von Neuroleptika (Seppälä et al., 1999). Bei einer Verringerung des Zigarettenrauchens ist davon auszugehen, dass die Neuroleptikakonzentrationen wieder steigen, so könnte die gewichtsinduzierende Wirkung verstärkt werden. Rauchen kann auch den Leptin-Spiegel beeinflussen, allerdings ist der Zusammenhang zwischen Rauchen und Leptinspiegel sehr komplex und noch nicht vollständig geklärt (Eliasson et al., 1999).

In einer Studie von 2002 berichten Lasser et al, dass das Rauchverhalten keinen Einfluss auf die gewichtsinduzierte Zunahme unter einer Therapie mit Olanzapin besitzt. Sie analysierten die Gewichtszunahme von 109 Rauchern und 90 Nichtrauchern unter einer Therapie mit Olanzapin und 102 Rauchern und 74 Nichtrauchern unter einer Therapie mit Risperidon in einem 8-wöchigen Beobachtungszeitraum. Bei Rauchern, die eine Behandlung mit Olanzapin erhielten, war eine Gewichtszunahme von 3,93 kg, bei Nichtrauchern eine Steigerung von 3,79 kg erkennbar. Bei Anwendung des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten war in keiner der beiden Beobachtungsgruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Rauchverhalten zu beobachten. Es zeigte sich jedoch, dass der Korrelationskoeffizient zwischen Rauchverhalten bei den Risperidon behandelten Patienten negativ ($r=-0,037$); hingegen ein positiver Korrelationskoeffizient ($r=0,0029$) zwischen

Rauchverhalten und Gewicht in der mit Olanzapin untersuchten Patientengruppen festzustellen war.

In der hier vorliegenden Arbeit war in einem 8-wöchigen Beobachtungszeitraum eine Zunahme des Körpergewichtes von 3,45 kg bei Patienten, die rauchen bzw. bei Nichtrauchern eine Erhöhung des Gewichtes um 2,89 kg erkennbar. Eine klinisch relevante Steigerung des Körpergewichtes zeigte sich bei der Betrachtung des Gewichtsverlaufes unter einer kumulativen Dosis von 1000 mg. Bei Patienten, die rauchen, stieg das Gewicht in einer Mono- und Kombinationstherapie mit Olanzapin im Durchschnitt um 5,29 kg an, bei Nichtrauchern erhöhte sich das Gewicht um 4,44 kg.

Bei der Betrachtung der Steigerung des Gewichtes nach Rauchverhalten in den einzelnen Gruppen nach Tagen der Medikation ist kein signifikanter Einfluss erkennbar (p-Wert: 0,60). Es zeigte sich ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern in einer Monotherapie mit Olanzapin. Bei Patienten, die rauchen und eine Monotherapie mit Olanzapin erhielten, steigerte sich klinisch relevant das Körpergewicht um 5,8 kg in 56 Tagen, hingegen zeigte sich bei Nichtrauchern ein Anstieg um 3,81 kg also eine zusätzliche Steigerung bei Rauchern um 2 kg. Im Gegensatz dazu war bei Rauchern und Nichtrauchern in einer Kombinationstherapie eine nahezu identische Zunahme von 3 kg festzustellen.

Czobor et al. (2002) und Volovka et al. (2002) nannten eine durchschnittliche Gewichtszunahme unter Olanzapin von 5,4 kg in 8 Wochen wobei unter den Studienteilnehmern fast nur Männer waren (über 80%). Angermeyer & Matschinger äußerten die Vermutung, dass Frauen zu stärkeren Gewichtszunahmen neigen als Männer und damit die Zahlen einer Steigerung des Gewichtes bei einer gleich verteilten Population bei Frauen höher sein müssten (Angermeyer & Matschinger, 2000). Diese These lässt sich anhand der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Hier ist ein stärkerer Gewichtsanstieg von Männern gegenüber Frauen festzustellen. Die Auswertung der Kovarianzanalyse zeigte keinen signifikanten Einfluss des Geschlechtes auf die Gewichtszunahme der beobachteten Patienten (p-Wert Tage Medikation: 0,29) und (p-Wert kumulative Dosis: 0,54). Bei Untersuchungen der

Gewichtszunahme nach Tagen stieg bei den beobachteten Männern (Steigerung um 3,66 kg) in 8 Wochen das Durchschnittsgewicht um knapp 1 kg mehr an als bei Frauen (2,68 kg). Unter der Betrachtung der kumulativen Dosis pro 1000 mg war bei Männern in Mono- oder Kombinationstherapie eine klinisch relevante Steigerung des Gewichtes von 5,99 kg gegenüber einem Anstieg des Körpergewichtes von 3,72 kg bei Frauen festzustellen.

Ein deutlich klinisch relevanter Unterschied ergibt sich bei der Untersuchung der Zunahme des Körpergewichtes nach dem Geschlecht in den einzelnen Gruppen. Zwar ist auch hier kein signifikanter Einfluss auf die Steigung des Gewichtes erkennbar (p-Wert Tage Medikation: 0,28; p-Wert kumulative Dosis 0,26), doch zeigt sich in dieser Arbeit ein deutlich stärkerer Gewichtsanstieg bei Männern unter einer Monotherapie mit Olanzapin als bei Frauen. Durchschnittlich erhöhte sich bei Männern klinisch relevant unter einer Monotherapie nach 56 Tagen ihr Gewicht um 6,24 kg; Frauen hingegen nahmen im gleichen Zeitraum 3,36 kg an Körpergewicht zu. Auffällig ist im Vergleich dazu ein nahezu identischer Gewichtsanstieg mit knapp 3,5 kg in 8 Wochen unter einer Kombinationstherapie bei Männern und Frauen.

In der hier vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass das Rauchverhalten keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Körpergewicht in den einzelnen Gruppen besitzt nach Tagen unter gleicher Medikation (P-Wert: 0,37) und kumulativer Dosis (p-Wert: 0,44). In der Literatur gibt es noch keine weitere vergleichende Untersuchung, welche das geschlechtsspezifische Rauchverhalten in den aufgeführten Gruppen untersucht hat. Der Vergleich mit anderen Literaturergebnissen bleibt daher unergiebig. Für den klinischen Alltag ergibt sich jedoch aus den beobachteten Ergebnissen eine Relevanz.

Die höchste Gewichtszunahme bei allen beobachteten Patientengruppen zeigte sich bei rauchenden Männern unter einer Monotherapie mit Olanzapin. In einem Zeitraum von 56 Tagen steigerte sich ihr Körpergewicht klinisch relevant (Zunahme des Gewichtes um mehr als sieben Prozent des Ausgangswertes) um 8,12 kg, unter einer kumulativen Dosis von 1000 mg um 9,74 kg. Demgegenüber stand ein Anstieg des Gewichtes innerhalb 8 Wochen von 4,24

kg bei Nichtrauchern unter einer alleinigen Therapie mit Olanzapin. Es fiel ein deutlicher Gewichtsanstieg bei Rauchern in Monobehandlung mit Olanzapin gegenüber den anderen untersuchten Gruppen auf. Sie nahmen innerhalb 56 Tagen 6,47 kg mehr zu als die Männer der Gruppe 01, Therapie ohne Olanzapin und 5,69 kg mehr an Körpergewicht zu als die rauchenden Männer in einer Kombinationstherapie mit Olanzapin zu.

Bei den beobachteten Frauen zeigte sich mit einem Gewichtsanstieg um 3 kg In Mono- und Kombinationstherapie bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen ein nahezu identischer Anstieg des Körpergewichtes.

Auch bei der Untersuchung pro 1000 mg kumulativer Dosis zeigte sich, dass das Rauchverhalten keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Körpergewicht in den einzelnen Gruppen besitzt (p-Wert:0.77). Es zeigen sich jedoch für den klinischen Alltag relevante Ergebnisse. Der höchste Anstieg des Körpergewichts ist bei rauchenden Männern unter einer Monotherapie mit Olanzapin festzustellen. Bei ihnen erhöhte sich das Körpergewicht pro 1000 mg kumulative Dosis um 9,74 kg. Sie nahmen 5,62 kg mehr zu als die rauchenden Männer, die eine Kombinationsbehandlung mit Olanzapin erhielten. Bei nichtrauchenden Männern mit einer Monotherapie Olanzapin erhöhte sich das Körpergewicht um 4,92 kg. Bei den Frauen zeigte sich ein klinisch relevanter Gewichtsanstieg mit 5,38 kg bei den Nichtraucherinnen unter einer Monotherapie und mit 5,23 kg einer Kombinationstherapie pro 1000 mg kumulativer Dosis.

Studien zur Gewichtszunahme unter Olanzapin (Beasley et al. 1997, Tran et al. 1997, Wetterling et al. 1999) zeigten zudem eine Beziehung zwischen dem „Body-mass-index“ (kg/m²) zu Beginn der Behandlung und dem Ausmaß der Gewichtszunahme, welches jedoch in der hier vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurde. Bei Patienten, die zu Beginn der Behandlung ein niedrigeres Körpergewicht aufwiesen, wurde eine deutliche Gewichtszunahme beobachtet. So zeigten in der Studie von Beasley et al. ca. 32% der Patienten mit einem Untergewicht zu Beginn der Behandlung eine Gewichtszunahme (durchschnittliche Steigerung 6 kg), im Vergleich zu 18% mit einem mittleren – (Anstieg um 5,7 kg) und 11% mit einem hohen Baseline-BMI (Steigerung um

4,7 kg). In einer anderen Studie konnte aber keine Korrelation zwischen dem Gewicht bei Therapiebeginn und der Gewichtszunahme ermittelt werden (Wirshing et al, 1999).

Zusätzlich postulierten Beasley et al. eine Beziehung der Höhe der Initialdosis und dem Ausmaß der durchschnittlichen Gewichtszunahme. Patienten, bei denen die Behandlung mit 15 mg pro Tag begonnen wurde, zeigten eine länger anhaltende Gewichtszunahme (40.Woche) und einen höheren durchschnittlichen Anstieg des Gewichtes. Diese Beobachtung wurde in dieser vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Die oben formulierte These von Beasley et al. steht in Übereinkunft mit einer Studie von Nemeroff et al. (1997). Sie berichteten von einer dosisabhängigen Gewichtszunahme in ihrer Studie, in der die Effizienz von Olanzapin gegenüber Placebo und Haloperidol in 4 Studien bei 3000 Patienten untersucht wurde. Dabei zeigten Patienten innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von einem Jahr einen Anstieg des Körpergewichtes von durchschnittlich 12 kg, die eine tägliche Gabe von Olanzapin zwischen 12,5-17,5 mg erhielten. Hingegen war bei Patienten, die eine Dosis von 1 mg pro Tag verabreicht bekamen, nach einem Jahr eine Zunahme des Körpergewichtes von nur 3 kg erkennbar.

In neueren Studien (Kupfer et al., 2002, Scheuermann et al., 2003) wurde jedoch beschrieben, dass die Gewichtszunahme dosisunabhängig ist.

4.3. Pathophysiologie der Gewichtsregulation im Rahmen der Therapie mit Olanzapin

Unter einer Therapie mit Neuroleptika ist in vielen Studien über eine Gewichtszunahme bei den beobachteten Patienten berichtet worden. Zur Steigerung des Körpergewichtes unter typischen und atypischen Neuroleptika wurde von Allison et. al eine Metaanalyse von 78 verschiedenen Studien vorgelegt. Demnach geht die antipsychotische Behandlung mit Olanzapin und Clozapin mit einer im Vergleich zu typischen Neuroleptika wie Haloperidol größeren Gewichtszunahme einher. Als Ursache für die Gewichtszunahme des Körpergewichtes unter der Therapie mit Neuroleptika, und speziell der

Steigerung des Körpergewichtes unter den „atypischen Neuroleptika“ Olanzapin und Clozapin, werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Da die Gewichtszunahme ein komplexes und multifaktorielles Phänomen ist, gibt es eine Vielzahl von Hypothesen zur Erklärung dieses Effektes.

Als einer der Hauptgründe für die Steigerung des Körpergewichtes wird der hemmende oder stimulierende Einfluss des Neuroleptikums auf verschiedene Neurotransmittersysteme, die an der Regulation von Appetit und Nahrungsaufnahme beteiligt sind, postuliert.

Stark vereinfacht wird davon ausgegangen, dass die Alpha-adrenerg vermittelte Neurotransmission appetitsteigernd wirkt, während die histaminerge β -adrenerge, dopaminerge und 5HT-serotonerge Signalübertragung Sättigung vermittelt (Garland et al., 1988). Die anticholinerge Wirkkomponente scheint keinen Einfluss auf das Gewicht auszuüben (Wetterling et al., 1999).

In einer Studie von Cooper et al. (1996) wurden tierexperimentelle Daten zur Nahrungsaufnahme zusammengefasst. Es zeigte sich bezüglich des serotonergen Systems, dass wahrscheinlich 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C} Rezeptoren hauptsächlich eine Verminderung der Nahrungsaufnahme bewirken. Mäuse, bei denen der 5-HT_{2C} Rezeptor funktionell ausgeschaltet wurde, entwickelten Übergewicht, bei Ratten hingegen, deren 5-HT₁ und 5-HT₃ Rezeptor blockiert wurde, war keine Stimulation der Nahrungsaufnahme erkennbar. Nach Kennet et al. wurden (1994) die 5-HT_{2C} Rezeptoren mit einer anxiolytischen Wirkung in Verbindung gebracht. Insbesondere das spezifische Bindungsprofil der „atypischen Neuroleptika“ Olanzapin und Clozapin, also eine hohe Affinität für die serotonergen 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C} Rezeptoren, werden als wesentlich für die Appetitsteigerung und die Gewichtsteigerung der Patienten angeführt. Umgekehrt haben Medikamente mit einem serotonergen Effekt wie Fenfluramin oder Fluoxetin zu einer Gewichtssenkung führen können (Wise et al., 1992).

Reynolds et al. (2004) postulieren eine genetische Komponente bei der Steigerung des Körpergewichtes unter Therapie mit atypischen Neuroleptika. In einer Studie, in der 123 chinesische Patienten erstmalig wegen einer Schizophrenie behandelt worden waren, fokussierten sie ihre Untersuchung auf das 5-HT_{2C} Gen, welches den serotonergen 5-HT_{2C} Rezeptor codiert. Sie

entdeckten dabei eine Variation im 5-HT_{2C} Promotor, der die Gewichtszunahme unter der Behandlung mit Neuroleptika beeinflusst. Patienten mit dem C-Allel (5HT2-759C) besaßen ein wesentlich größeres Risiko einer Gewichtszunahme als Patienten, die das T-Allel (5HT2-759T) aufwiesen. Zusätzlich weisen Olanzapin und Clozapin eine hohe Affinität zum Histamin H₁-Rezeptor auf; eine Blockade des histaminergen H₁-Rezeptors wird mit einer Steigerung des Körpergewichtes in Verbindung gebracht. Wirshing et al. (1999) fanden in ihrer vergleichenden Analyse von gewichtssteigernden Effekten verschiedener neuerer Antipsychotika eine hohe Korrelation zwischen der Gewichtszunahme unter einer Substanz und der Affinität für den Histamin-H₁-Rezeptor.

Des Weiteren werden andere Ursachen angeführt, die zu einem Anstieg des Gewichtes von Patienten führen. Viele Patienten unter der Therapie mit Neuroleptika berichten von ungewohntem Heißhunger, typischerweise auf süße und fetthaltige Nahrungsmittel, welches erstmals von Paykel (1973) beschrieben und als „carbohydrate craving“ bezeichnet wurde (Kazes et al., 1994). In diesen Fällen liegt eine Gewichtszunahme durch eine vermehrte Nahrungsaufnahme nahe. Im Gegensatz zu den erwähnten Heißhungerattacken berichten viele Patienten über eine Gewichtszunahme bei vermindertem Hungergefühl und reduzierter Nahrungsaufnahme. Dieses wird versucht durch das Modell des kalorischen Grundumsatzes zu erklären. Der Grundumsatz macht bei normaler Alltagsaktivität etwa 70% der täglich verbrauchten Kalorien aus und somit weitaus mehr als der beobachtete Anteil körperlicher Tätigkeit (Kraus et al., 2001). Eine Änderung der täglichen Gewohnheiten bedingt durch sedative Effekte der Neuroleptika sowie Herabsetzung der alltäglichen Grundaktivität, z.B. Hospitalisierung, kann zu einer Verminderung des kalorischen Grundumsatzes und somit zu einem Gewichtsanstieg führen.

Zusätzlich werden in den letzten Jahren endokrine Faktoren als Ursachen für einen Anstieg des Körpergewichtes unter einer Therapie mit Neuroleptika angeführt. Hierbei richtet sich das Augenmerk auf das Gewebshormon Leptin, welches erst 1994 von Liebermann und Mitarbeitern entdeckt wurde. Einige

Studien zeigen, dass Olanzapin und Clozapin die Serumkonzentration von Leptin signifikant erhöhen (Kraus et al., 1999).

Leptin wird hauptsächlich vom Fettgewebe gebildet und teilt dem ZNS das Ausmaß der Energiespeicher bzw. die Größe des Fettgewebes mit. Rezeptoren für Leptin konnten in zwei unterschiedlichen Populationen von Neuronen in Kerngebieten des Nucleus arcuatus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus identifiziert werden. Die erste Gruppe dieser Neuronen produziert die Appetit-stimulierenden Neuropeptide NPY (neuropeptide Y) und AgRP (agouti-related protein), welche durch das Leptin unterdrückt werden. Die zweite Population produziert POMC (proopiomelanocortin) und CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript), beides Transmitterstoffe, die appetitzügelnd wirken. Diese werden durch Leptin aktiviert. In dem Maße, wie die Fettdepots des Körpers reduziert werden, nimmt auch die Menge des im Körper zirkulierenden Leptins ab, was wiederum eine Zunahme des Appetits bewirkt. Umgekehrt bedeutet die Zunahme von Körperfett einen Anstieg der Leptinspiegel im Körper und gibt dadurch ein Signal zur Reduktion der Nahrungsaufnahme. Allerdings findet sich bei adipösen Patienten bei hohen Leptin-Spiegeln eine Leptin Resistenz (Kolacynski et al., 1996) ähnlich der Insulin-Resistenz, bei dem die physiologische Wirkung des Leptins auf die Zielneuronen unterbleibt.

Die Leptin-Resistenz basiert möglicherweise auf einer Sättigung des Transportsystems über die Blut-Hirn-Schranke (Burguera et al., 2000; Koistinen et al., 1998). Die zirkulierende Leptin-Menge steigt mit der Pubertät stark an, wird aber durch Testosteron bei Männern gleichzeitig unterdrückt, so dass Frauen einen 2-3mal höheren Leptin-Spiegel im Blut aufweisen. Die Interaktionen zwischen dem Leptin-System und Neurotransmittern im Hinblick auf die Gewichtsregulation ist sehr komplex und noch nicht ausreichend erforscht. Die wenigen bis dato durchgeführten Studien zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Erste Hinweise auf mögliche Zusammenhänge des Gewichtsanstieges unter psychotropen Substanzen und dem Leptinsystem zeigten sich in der Untersuchung zum atypischen Neuroleptikum Clozapin durch die Arbeitsgruppe um Brömel et al. (1998). Sie konnten bereits nach einer

Woche Therapie mit Clozapin einen signifikanten Anstieg der Leptinspiegel feststellen. In dem Untersuchungszeitraum von 10 Wochen berichteten 9 von 10 Patienten über eine Zunahme von Appetit und Gewicht, wobei der Body Mass Index und der Körperfettgehalt signifikant anstiegen.

Auch die Forschergruppe um Kraus und Mitarbeiter (1999) und Atmaca et al. (2003) schildern einen signifikanten Anstieg des Leptin-Spiegels und des Körpergewichts bei Patienten, die mit Olanzapin und Clozapin behandelt wurden. Hingegen konnte bei Patienten in Behandlung mit Haloperidol, welches bekannt ist nur geringe Gewichtsveränderungen zu verursachen, ein fast gleich bleibender Leptin-Spiegel beobachtet werden. Melkerson et al. (2000) berichten über 14 mit Olanzapin behandelte Patienten, die über einen Zeitraum von 5 Monaten beobachtet wurden, bei denen sich der Leptin-Spiegel und das Körpergewicht erhöhten. Demgegenüber stehen Beobachtungen der Arbeitsgruppe um Herran (2001) und Haupt (2005). Haupt et al. untersuchten die Leptin-Spiegel von chronisch schizophrenen Patienten unter einer Medikation mit Olanzapin, Risperidon, klassischen Neuroleptika und einer gesunden Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit einer chronischen Schizophrenie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe kein Unterschied in der Leptin-Konzentration im Serum bestand. Insbesondere konnte kein Zusammenhang zwischen dem Leptin-Spiegel und der Gewichtszunahme unter Medikation festgestellt werden.

Des Weiteren zeigen Studien, dass auch Immunmediatoren, darunter insbesondere das Tumor-Nekrose-Faktor- α System (TNF- α) an psychopharmaka-induzierten Veränderungen von Appetit und Gewicht mitbeteiligt sind. Unter der Therapie mit Olanzapin und Clozapin konnte eine Aktivierung des TNF- α -Systems beobachtet werden. Pollmächer und Kollegen (1996,1997) fanden in Studien, dass unter einer Behandlung mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin innerhalb der ersten Behandlungswoche die Plasmaspiegel von TNF- α , der löslichen TNF-Rezeptoren 1 (p55) und 2 (p75) signifikant anstiegen. Bei dem strukturengverwandten Olanzapin berichten Schuld et al. (2000) ebenfalls über signifikante Anstiege der Plasmaspiegel beider TNF-Rezeptoren p55 und p75 innerhalb der ersten

Therapiewoche, während sie bei TNF- α einen Trend zur Erhöhung zeigen. Demgegenüber zeigt sich bei einer Therapie mit Haloperidol, welches, wie oben erwähnt, mit einer geringen Gewichtszunahme assoziiert wird, kein Anstieg der Plasma-Konzentration von Zytokinen bzw. Zytokin-Rezeptoren.

Als ein weiterer Pathomechanismus für die Steigerung des Körpergewichtes bei einer Therapie mit Olanzapin wird das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndromes angeführt. Aufgrund des breiten Rezeptorprofiles greift Olanzapin vielfältig in den Glukose- und Fettstoffwechsel ein. So berichten Atmaca et al. (2003), Melkerson et al. (2004) und Baptista et al. (2002) über erhöhte Triglyceridspiegel, Hyperlipidämie und erhöhte Insulinspiegel bei Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden. Unter einer Therapie mit Olanzapin ist in mehreren Studien von der Entstehung eines Diabetes mellitus (Koller et al., 2002) berichtet worden. Die Arbeitsgruppe um Jahn (2004) äußerte die Vermutung, dass durch atypische Neuroleptika verschiedene Regelkreise des Fettstoffwechsels im Fettgewebe und Muskel gestört werden und somit eine Insulinresistenz sowie später ein Diabetes mellitus induziert werden, welches wiederum zu einer Gewichtszunahme führen kann.

4.3. Diskussion zur Kovarianzanalyse Leberenzyme

Wie für viele Medikamente sind auch für alle Klassen der Neuroleptika medikamenteninduzierte Leberschädigungen in der Literatur beschrieben worden (Dölle, 1986; Gaertner et al., 1983). Unterschieden werden hierbei eine zytotoxisch hepatische Schädigungsform, eine intrahepatische Cholestase sowie eine Mischform aus hepatischen und cholestatischem Schädigungsmuster. Der Pathomechanismus beruht einerseits auf eine vorhersehbare toxische andererseits auf eine unvorhersehbare idiosynkratische Leberschädigung.

In dieser vorliegenden Arbeit wurde in einer Kovarianzanalyse der Einfluss der Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppenzugehörigkeit und deren Wechselwirkungen auf die abhängige Variable GOT (GPT, Gamma-GT) unter einer Therapie mit Olanzapin nach Tagen Medikation und unter einer

kumulativen Dosis untersucht. In einer Graphik wurde der Langzeitverlauf der GOT, GPT und Gamma-GT nach Tagen Medikation und kumulativer Dosis dargestellt.

Es zeigt sich, dass die untersuchten Faktoren und deren Wechselwirkungen keinen signifikanten Einfluss auf die Transaminasen und Gamma-GT ausüben; jedoch sind in der Auswertung der Faktorenanalyse klinisch relevante Ergebnisse festzustellen.

In der vorliegenden Arbeit war in der Dauer der Medikation ein grenzwertig signifikanter Einfluss auf den Verlauf der Leberenzyme bei der GPT (p-Wert: 0,099) und Gamma-GT (p-Wert:0,0258) erkennbar. Hingegen war keine Signifikanz in der Dauer der Medikation bei der GOT zu beobachten (p-Wert: 0,16). In der Literatur werden in der Latenzzeit für das Auftreten von Leberenzym erhöhungen unter Therapie mit Neuroleptika unterschiedliche Zeitpunkte angegeben. So berichten Altendorf et al. (2000) in ihrer Arbeit von einem signifikanten Unterschied in der Latenzzeit bis zum Anstieg von Leberenzym erhöhungen zwischen Haloperidol und Clozapin. So kam es in dieser Studie bei den Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden, signifikant früher zu einer Erhöhung der Leberenzyme, im Gegensatz zu Patienten, die mit Clozapin behandelt wurden. Das klassische Neuroleptikum Haloperidol wies eine Latenzzeit von einer Woche bis zum Anstieg der Leberenzyme auf; hingegen zeigte sich bei Patienten, die mit dem „atypischen Neuroleptikum“ Clozapin behandelt wurden eine Latenzzeit von 3,5-4 Wochen bis zum Auftreten von Leberenzym erhöhungen. Die Resultate dieser Untersuchung werden in einigen Studien bestätigt. Die Latenzzeit bei einer Behandlung mit Clozapin wird mit 5-6 Wochen bei Markowitz et al. (1997) noch länger angegeben. Die kurze Latenzzeit bis zum Anstieg der Leberenzym erhöhungen unter eine Therapie mit Haloperidol legt den Verdacht einer toxischen Wirkung auf die Leber nach, während im Vergleich dazu die längere Latenzzeit bei Clozapin wahrscheinlich auf eine idiosynkratische Wirkung zurückzuführen ist.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich im Langzeitverlauf, insbesondere bei Männern, eine Erhöhung der Leberenzymwerte in einer Therapie mit und ohne

Olanzapin. Bei einer Therapie mit Olanzapin kann, so zeigt es diese Arbeit, genau wie bei einer medikamentösen Behandlung mit Clozapin es erst nach längerer Therapiedauer zu einem Anstieg der Leberenzyme kommen. Latenzzeiten, die mehrere Wochen und Monate dauern, sprechen laut Zimmermann und Ishak (1995) für eine idiosynkratische Wirkung eines Medikamentes auf die Leber. Diese scheint nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung für Olanzapin zuzutreffen, so dass regelmäßige Leberwertkontrollen auch Wochen und Monate nach Therapiebeginn durchgeführt werden sollten.

Leider finden sich in der Literatur keine vergleichenden Studien zur Leberenzymerrhöhung unter einer Therapie mit Olanzapin, so dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um die Häufigkeit der Erhöhung der Leberenzyme und die Latenzzeit bis zum Auftreten des Anstieges der Transaminasen näher zu bestimmen. Bei der Untersuchung zu Neuroleptika induzierter Leberschädigung stellte sich die GPT bei Hoss et al. (1992), Hummer et al. (1997) und Altendorf et al. (2000) als das am häufigsten erhöhte Leberenzym heraus. In der vorliegenden Arbeit kann im Vergleich keine Aussage über die Häufigkeit der Leberenzymerrhöhung gemacht werden, da die Leberwerte aller untersuchten Patienten im Langzeitverlauf beobachtet und dargestellt wurden. Es zeigte sich jedoch, dass die stärkste Erhöhung der Leberenzyme innerhalb von 8 Wochen bei der GPT vorzufinden ist. Durchschnittlich stieg der Serumspiegel der GPT in einem Zeitraum von 8 Wochen mit und ohne Therapie mit Olanzapin um 16,5%. Bei der Betrachtung der Entwicklung der Leberenzyme unter kumulativer Dosis war bei der Gamma-GT mit durchschnittlich 10,2 % Steigung pro 1000mg kumulativer Dosis der stärkste Anstieg erkennbar.

Das Rauchverhalten, so zeigt es hier die vorliegende Arbeit, besitzt keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Transaminasen und der Gamma-GT nach Tagen der Medikation und der kumulativen Dosis.

Bei der Untersuchung des Faktors Geschlecht war in der Auswertung nach Tagen Medikation und kumulativer Dosis kein signifikanter Einfluss auf die Leberenzyme GOT, GPT und Gamma-GT festzustellen. Für den klinischen

Alltag sind jedoch bei der Betrachtung des Verlaufes der Leberenzyme, bezogen auf das Geschlecht, relevante Ergebnisse zu erkennen. Männer zeigten gegenüber Frauen einen deutlicheren Anstieg der Leberenzyme nach Tagen Medikation und unter kumulativer Dosis. Bei der GPT war bei den Männern nach 56 Tagen ein durchschnittlicher Anstieg von 35%, bei der Gamma-GT von 16,7% und bei der GOT eine durchschnittliche Steigerung von 11,9% zu beobachten. Im Gegensatz dazu erhöhte sich bei den Frauen die GPT innerhalb von 8 Wochen im Durchschnitt um 0,6%, die Gamma-GT um 9,7% und die GOT um 2,6%.

Deutlicher fiel dieser Unterschied bei der Auswertung der Ergebnisse der Steigung und des Abfalls der Leberenzyme unter einer kumulativen Dosis von 1000 mg aus. Bei den Männern war ein Anstieg der GPT und GOT pro 1000 mg kumulativer Dosis von 18% bzw. 10,8% zu beobachten; hingegen zeigte sich bei den Frauen ein Abfall der Leberenzyme GPT und GOT pro 1000 mg kumulativer Dosis von 11,4% und 3,2%. Diese Ergebnisse stehen in Übereinkunft mit Resultaten aus einer Studie von Hummer et al. Sie berichten von einem prozentualen Überwiegen der pathologischen GPT-Werte bei Männern gegenüber Frauen. Einen Einfluss des Geschlechts auf die Höhe der GPT-Erhöhung wird jedoch von Hummer et al. (1997) nicht beschrieben. Mit den Ergebnissen aus dieser Studie und denen von Hummer et al., scheint es, dass das männliche Geschlecht unter einer Therapie mit Neuroleptika für eine Erhöhung der Leberenzyme prädisponiert ist.

Im Gegensatz dazu berichten Köttgen et al. (1995) über eine höhere Anfälligkeit für arzneimittelbedingte Leberreaktionen bei Frauen. Bei der Betrachtung des Einflusses der Gruppenzugehörigkeit auf den Verlauf der Leberenzyme ist bei der GPT nach Dauer der Medikation ein grenzwertig signifikanter Einfluss festzustellen (*p*-Wert: 0,06). Hingegen zeigte sich bei der GOT und Gamma-GT unter kumulativer Dosis und Tagen der Medikation kein signifikanter Einfluss durch die Gruppenzugehörigkeit. Es ist jedoch ein klinisch relevanter Unterschied in Abfall und Anstieg der Leberenzyme unter Mono- und Kombinationstherapie zu beobachten.

Monotherapie wurde in dieser Untersuchung als alleinige Gabe von Olanzapin definiert, ohne dass gleichzeitig ein Medikament verabreicht wurde, das nach UAV-Hinweisen der Roten Liste als potenziell leberschädigend einzustufen ist. Somit sollen die Leberwerterhöhungen auf die alleinige Gabe des „atypischen Neuroleptikums“ Olanzapin zurückzuführen sein. In der Gruppe der Kombinationstherapie wurde zusätzlich zu Olanzapin ein Medikament verabreicht, welches ebenfalls eine Erhöhung der Leberenzyme hervorrufen kann.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich ein deutlich stärkerer Anstieg der Transaminasen unter einer Monotherapie versus Kombinationstherapie nach Dauer der Medikation. Unter einer alleinigen Therapie mit Olanzapin ist ein Anstieg der GOT innerhalb 56 Tagen von 10,4%, bei der GPT von 12,8% und bei der Gamma-GT von 19,4% zu beobachten. Im Gegensatz dazu zeigte sich unter Kombinationstherapie ein Abfall der beobachteten Transaminasen innerhalb von 8 Wochen. Die GOT fiel in dem erwähnten Zeitraum um 2,2% ab, die GPT um 6,4% und die Gamma-GT senkte sich prozentual um 0,2%.

Das Ergebnis ist bemerkenswert, da unter einer Kombinationstherapie mit einem zusätzlich potentiellen leberschädigenden Medikament eine Verstärkung der Hepatotoxizität erwartet werden müsste. Zusätzlich zeigt sich bei einem Vergleich der mittleren Dosis zwischen Kombinations- und Monotherapie mit Olanzapin eine durchschnittlich höhere Dosis bei Patienten, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Die mittlere Dosis bei einer Monotherapie mit Olanzapin betrug 13,61 mg; hingegen ist bei den beobachteten Patienten eine durchschnittliche Dosis von 16,33 mg festzustellen. Bei der Betrachtung der vorliegenden Auswertung Monotherapie versus Kombinationstherapie muss in dieser Arbeit die Einteilung des Patientenstammes sowie der Gruppen differenziert betrachtet werden.

Bei den Patienten, die in einer Kombinationsbehandlung mit Olanzapin behandelt wurden, waren unterschiedliche Therapieverläufe bzw. Therapieabschnitte festzustellen. Zum einen erhielten Patienten am Anfang ihres stationären Aufenthaltes eine medikamentöse Therapie ohne Olanzapin (Komedikation), wobei meist nach 3-6 Wochen das atypische Neuroleptikum

Olanzapin "eingeschlichen" wurde. Der Verlauf dieser Behandlungszeit ohne Olanzapin wurde dokumentiert. Mit Beginn der Einnahme von Olanzapin wechselten die Patienten in die Gruppe Kombinationsbehandlung mit Olanzapin, und der damit beginnende Anstieg (Abfall oder Stagnation) wurde beobachtet. Zum anderen erhielten Patienten am Anfang ihrer stationären Behandlung neben Olanzapin zusätzlich ein Medikament oder eine medikamentöse Therapie, welche ebenfalls eine Erhöhung der Leberenzyme verursachen kann. Von den insgesamt 54 beobachteten Patienten in der Gruppe Kombinationsbehandlung mit Olanzapin erhielten 23 Patienten vorher eine Therapie ohne Olanzapin. Bei diesen Patienten konnte es im Rahmen dieser vorherigen Therapie zu einer hepatotoxischen Reaktion und damit zu einem Anstieg der Transaminasen kommen. Bei einem Wechsel zu dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin kann es bedingt durch einen Adaptationsvorgang in der Leber an das vorherige Medikament zu einem Abfall und somit zur Dokumentation des Niederganges der Transaminasen unter einer Kombinationstherapie kommen.

Diese Differenzierung ist jedoch nicht ausreichend für den klinisch relevanten Unterschied bezüglich des Anstiegs der Leberenzyme zwischen einer Monotherapie und einer Kombinationstherapie mit Olanzapin. In der Literatur gibt es jedoch noch keine weitere vergleichende Untersuchung, die den Langzeitverlauf der Transaminasen und Gamma-GT unter einer Therapie mit Olanzapin in Mono- und Kombinationstherapie untersucht hat. Der Vergleich mit anderen Literaturergebnissen bleibt daher unergiebig. Weitere Studien müssen getätigt werden, um die Ergebnisse dieser vorliegenden Untersuchung zu überprüfen. In der Arbeit von Gutekunst et al. (2004), welche unter anderem die Häufigkeit der GPT-Erhöhung unter Neuroleptikatherapie analysierte, zeigte sich bei einer Therapie mit Clozapin eine häufigere Anzahl von GPT-Erhöhungen in der Monotherapiegruppe gegenüber der Clozapin-Kombinationsgruppe. Im Vergleich dazu war eine größere Anzahl von GPT-Erhöhungen bei einer Kombinationstherapie mit Haloperidol gegenüber einer Monotherapie mit Haloperidol erkennbar.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass das Rauchverhalten keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Leberenzyme in den einzelnen Gruppen besitzt nach Tagen der Medikation und kumulativer Dosis. Auch hier gibt es in der Literatur noch keine weitere vergleichende Untersuchung, die das geschlechtsspezifische Rauchverhalten in den aufgeführten Gruppen untersucht hat. Für den klinischen Alltag ergibt sich jedoch aus den beobachteten Ergebnissen eine Relevanz. Unter einer kumulativen Dosis von 1000 mg ist die höchste Steigerung der Leberenzyme bei rauchenden Männern unter einer Monotherapie mit Olanzapin zu beobachten. Bei diesen Patienten steigerte sich die Konzentration der GPT im Serum um 76,6%, die Gamma-GT um 54,7% sowie die GOT um 36,8%. Hingegen ist bei den Frauen, die rauchen und eine Monotherapie erhielten, unter kumulativer Dosis nur ein geringfügiger Anstieg bzw. Abfall der Transaminasen und der Gamma-GT zuerkennen.

Bei der Aufteilung der Patienten nach Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht und Rauchverhalten ist ein stärkerer Anstieg der Transaminasen und Gamma-GT bei Patienten unter einer Monotherapie mit Olanzapin gegenüber einer Kombinationstherapie mit Olanzapin zu beobachten. Den größten Anstieg der Leberenzyme zeigte jedoch die GPT mit 141% Steigung bei den rauchenden Männern unter einer medikamentösen Therapie ohne Olanzapin innerhalb von 8 Wochen. Es zeigte sich zwar kein signifikanter Einfluss durch die Wechselwirkung der oben genannten Faktoren, jedoch besitzen diese Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine klinische Relevanz.

Den stärksten Anstieg der Leberenzyme unter Mono- und Kombinationstherapie ist bei Männern, die rauchen unter einer Monotherapie mit Olanzapin erkennbar. Bei ihnen steigerte sich innerhalb 8 Wochen die GOT um 23,4%, Gamma-GT um 51,8% sowie die GPT um 70,2%. Bei Nichtrauchern unter Monotherapie gab es eine deutlich geringere Erhöhung der Leberenzyme. Die GOT steigerte sich um 4,1%, Gamma-GT um 10,2% und die GPT prozentual um 13,6%.

Auch bei den untersuchten Frauen zeigte sich in Mono- und Kombinationstherapie der größte Anstieg bei den rauchenden Patientinnen

unter alleiniger Therapie mit Olanzapin. Bei ihnen erhöhte sich innerhalb von 56 Tagen die GOT um 26%, die Gamma-GT um 23,4%, bei den GPT-Werten im Serum zeigte sich jedoch ein Abfall um 10%. Im Vergleich dazu ist bei rauchenden und nichtrauchenden Frauen, unter Kombinationstherapie ein prozentualer Abfall der Leberenzymwerte im Serum innerhalb von 8 Wochen zu beobachten.

Bei rauchenden Männern unter einer Kombinationstherapie zeigt sich ein geringfügiger Anstieg der Transaminasen, mit der Gamma-GT als höchste Steigung mit 8,2 %. Im Gegensatz dazu ist bei nichtrauchenden Männern ein geringer Anstieg der GOT und Gamma-GT zu erkennen; hingegen zeigt sich innerhalb von 56 Tagen ein leichter Abfall der GPT.

5. Zusammenfassung

Durch die Untersuchung von Aufnahmen von 98 Patienten, die an der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum von 1998-2001 mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin (Zyprexa) behandelt worden waren, wurde retrospektiv der Verlauf des Körpergewichtes und Leberenzyme im Serum GOT, GPT und Gamma-GT ausgewertet. Von 9 Patienten war nicht genügend Datenmaterial vorhanden, so dass letztendlich die Daten von 89 Patienten ausgewertet wurden.

Ziel dieser vorliegenden Untersuchung war es, den Gewichtsverlauf und den Verlauf der Transaminasen der untersuchten Patienten darzustellen. Mittels einer Kovarianzanalyse wurde der Einfluss der Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten und Therapie auf die abhängige Variable Gewicht oder Leberenzymkonzentration im Serum untersucht.

In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass die Dauer der Medikation (p -Wert = 0,001) und die kumulative Dosis (p -Wert=0,001) in Mono- und Kombinationstherapie mit Olanzapin die Zunahme des Körpergewichtes signifikant beeinflussen. Im Verlauf des Körpergewichtes war ein grenzwertig signifikanter Einfluss der einzelnen Therapieform auf den Anstieg des Körpergewichtes erkennbar (p -Wert = 0,068). Patienten unter einer Monotherapie mit Olanzapin nahmen in einem Zeitraum von 56 Tagen durchschnittlich 4,8 kg zu, während sich unter einer Kombinationstherapie mit Olanzapin das Körpergewicht bei den behandelten Patienten im Durchschnitt um 2,85 kg erhöhte.

Das Geschlecht und das Rauchverhalten zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Steigung des Körpergewichtes nach Tagen Medikation und unter der kumulativen Dosis. Ein deutlicher klinischer Unterschied zeigte sich in der Entwicklung des Körpergewichtes bei Männern und Frauen unter 1000 mg kumulativer Dosis. Bei Männern steigerte sich das Körpergewicht in Mono- und Kombinationstherapie durchschnittlich um 5,99 kg, bei Frauen hingegen erhöhte sich das Gewicht unter 1000 mg kumulativer Dosis um 3,72 kg.

Bei der Untersuchung des Verlaufes des Körpergewichtes war kein signifikanter Einfluss von Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit erkennbar. Jedoch ist ein deutlich klinisch relevanter geschlechtsspezifischer Unterschied bei Patienten, die eine Monotherapie mit Olanzapin erhielten, festzustellen. Männer unter einer alleinigen Therapie mit Olanzapin zeigten eine durchschnittliche Steigerung des Körpergewichtes um 6,24 kg. Im Gegensatz dazu erhöhte sich das Gewicht im gleichen Zeitraum bei Frauen unter einer Monotherapie nur um 3,36 kg.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass das Rauchverhalten keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss auf das Körpergewicht in den einzelnen Gruppen besitzt nach Tagen unter gleicher Medikation (p-Wert: 0,37) und kumulativer Dosis (p-Wert:0,44). Die höchste Gewichtszunahme bei allen beobachteten Patientengruppen ist bei den rauchenden Männern unter einer Monotherapie mit Olanzapin festzustellen. In einem Zeitraum von 56 Tagen steigerte sich bei ihnen das Körpergewicht klinisch relevant (Zunahme des Körpergewichtes um mehr als sieben Prozent des Ausgangswertes) um 8,12 kg, unter einer kumulativer Dosis von 1000 mg um 9,74 kg. Demgegenüber steht ein Anstieg des Gewichtes innerhalb von 8 Wochen um 4,24 kg bei Nichtrauchern unter einer alleinigen Therapie mit Olanzapin.

Die Gewichtszunahme unter der Therapie mit Psychopharmaka, speziell der Neuroleptika, unterliegt komplexen multifaktoriellen Einflüssen. Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu unterstützen und näher zu erläutern, sollten weitere Studien im besonderen Hinblick auf das Verständnis des Pathomechanismus der Gewichtszunahme getätigt werden. Oberste Priorität muss dabei sein, die Risiken einer Gewichtszunahme zu minimieren und dadurch die Compliance der Patienten zu fördern.

In der Auswertung der Kovarianzanalyse ist bei keinem der untersuchten Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppenzugehörigkeit sowie deren Wechselwirkungen ein signifikanter Einfluss auf den Verlauf der Transaminasen GOT, GPT und Gamma-GT zu beobachten. Jedoch sind in dieser Untersuchung einige klinisch relevante Ergebnisse festzustellen. In der vorliegenden Arbeit

zeigt sich, dass die stärkste Erhöhung der Leberenzyme bei allen beobachteten Patienten innerhalb von 8 Wochen bei der GPT vorzufinden ist. Durchschnittlich stiegen die GPT-Werte bei allen beobachteten Patienten in einer Mono- und Kombinationstherapie mit Olanzapin sowie einer Medikationstherapie ohne Olanzapin um 16,5%. Bei der Betrachtung der Entwicklung der Leberenzyme unter 1000 mg kumulativer Dosis ist mit durchschnittlich 10,2 % der stärkste Anstieg bei der Gamma-GT festzustellen.

Bei der Untersuchung des Faktors Geschlecht war bei Männern gegenüber Frauen eine deutlichere Erhöhung der Leberenzyme nach Tagen Medikation und unter kumulativer Dosis zu erkennen. Bei den Männern steigerte sich in einer Mono- und Kombinationstherapie mit Olanzapin sowie einer Medikationstherapie ohne Olanzapin innerhalb von 56 Tagen die GPT um 35%, die Gamma-GT um 16,7% sowie die GOT um durchschnittlich 11,9%. Im Gegensatz dazu erhöhte sich bei den Frauen die GPT im gleichen Zeitraum durchschnittlich um 0,6%, die Gamma-GT um 9,7% und die GOT um 2,6%.

Deutlicher fällt dieser Unterschied bei der Auswertung der Ergebnisse unter einer kumulativen Dosis von 1000 mg aus. Bei den Männern war eine Erhöhung der GPT und GOT pro 1000 mg kumulativer Dosis von 18% bzw 10,8% erkennbar; hingegen war bei den untersuchten Frauen ein Abfall der Leberenzyme GPT und GOT pro 1000 mg kumulativer Dosis von 11,4% und 3,2% festzustellen.

Ein grenzwertig signifikanter Einfluss auf den Verlauf der Transaminasen und Gamma-GT ist durch die Therapieart erkennbar. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich ein deutlich stärkerer Anstieg der Leberenzyme unter einer Monotherapie mit Olanzapin versus Kombinationstherapie mit Olanzapin. Unter einer alleinigen Therapie mit Olanzapin war eine Erhöhung der GOT innerhalb von 56 Tagen um 10,4%, bei der GPT von 12,8% sowie bei der Gamma-GT von 19,4% bei den untersuchten Patienten festzustellen. Im Gegensatz dazu zeigte sich unter der Kombinationstherapie mit Olanzapin ein Abfall der beobachteten Transaminasen innerhalb 8 Wochen. Bei der GOT sowie der GPT war eine Erniedrigung um 2,2% bzw. 6,4% zu beobachten, die Gamma-GT reduzierte sich prozentual durchschnittlich um 0,2%.

Bei der Aufteilung der Patienten nach Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht und Rauchverhalten ist bei der Betrachtung von Mono- und Kombinationstherapie mit Olanzapin der größte Anstieg der Leberenzyme bei Männern, die rauchen und eine Monotherapie erhielten, erkennbar. Bei ihnen steigerte sich innerhalb 8 Wochen die GOT um 23,4%, Gamma-GT um 51,8% sowie die GPT um 70,2%. Bei Nichtrauchern unter Monotherapie gab es eine deutlich geringere Erhöhung der Leberenzyme. Die GOT steigerte sich um 4,1%, Gamma-GT um 10,2% und die GPT prozentual um 13,6%. Auch bei den untersuchten Patientinnen ist die stärkste Erhöhung bei Frauen festzustellen, die eine alleinige Therapie mit Olanzapin erhielten.

Bei einer Therapie mit Olanzapin kann es, so zeigt es die vorliegende Studie, genau wie bei einer medikamentösen Behandlung mit Clozapin, erst nach längerer Latenzzeit zu einem Anstieg der Leberenzyme kommen. Regelmäßige Leberwertkontrollen sollten auch nach Wochen und Monaten nach Therapiebeginn durchgeführt werden.

6. Anhang

RSquare	0.667695
RSquare Adj	0.656406
Root Mean Square Error	0.306407
Mean of Response	2.178615
Observations (or Sum Wgts)	701

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	205	127.71073	0.622979	6.6355
Error	495	46.47314	0.093885	Prob > F
C. Total	700	191.27097		<.0001

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	2.1674637	0.056222	38.55	<.0001
Geschlecht[1]	0.1854007	0.052007	3.56	0.0004
Raucher[0]	-0.039829	0.052007	-0.77	0.4441
Geschlecht[1]*Raucher[0]	-0.006574	0.052007	-0.13	0.8995
grp[01]	-0.047984	0.077424	-0.62	0.5357
grp[10]	0.1152766	0.079101	1.46	0.1457
Geschlecht[1]*grp[01]	0.0517405	0.077424	0.67	0.5043
Geschlecht[1]*grp[10]	0.0450557	0.079101	0.57	0.5692
Raucher[0]*grp[01]	0.0378454	0.077424	0.49	0.6252
Raucher[0]*grp[10]	-0.093324	0.079101	-1.18	0.2386
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[01]	0.0738815	0.077424	0.95	0.3404
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]	-0.060198	0.079101	-0.76	0.4470
Tage Medikation	0.0012434	0.000886	1.40	0.1612
Geschlecht[1]*(Tage Medikation-54.5292)	0.0007715	0.000886	0.87	0.3844
Raucher[0]*(Tage Medikation-54.5292)	-0.001165	0.000886	-1.31	0.1892
Geschlecht[1]*Raucher[0]*(Tage Medikation-54.5292)	-0.00044	0.000886	-0.50	0.6200
grp[01]*(Tage Medikation-54.5292)	0.0009141	0.001279	0.71	0.4751
grp[10]*(Tage Medikation-54.5292)	0.0007361	0.001439	0.51	0.6093
Geschlecht[1]*grp[01]*(Tage Medikation-54.5292)	0.0001873	0.001279	0.15	0.8837
Geschlecht[1]*grp[10]*(Tage Medikation-54.5292)	-0.000506	0.001439	-0.35	0.7252
Raucher[0]*grp[01]*(Tage Medikation-54.5292)	0.0000879	0.001279	0.07	0.9452
Raucher[0]*grp[10]*(Tage Medikation-54.5292)	-0.000804	0.001439	-0.56	0.5765
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[01]*(Tage Medikation-54.5292)	-0.001217	0.001279	-0.95	0.3420
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]*(Tage Medikation-54.5292)	0.0008861	0.001439	0.62	0.5384

REML Variance Component Estimates

Random Effect	Var Ratio	Var	Std Error	95% Lower	95% Upper	Pct of Total
Patname[Geschlecht,Raucher.grp]&Random	1.6915887	0.158815	0.0301409	0.113049	0.2394612	62.844
Patname*Tage	0.0001348	0.0000127	0.0000059	0.0000061	0.0000041	0.005
Medikation[Geschlecht,Raucher.grp]&Random						
Residual		0.0938851				37.151
Total		0.2527128				100.000
-2 LogLikelihood = 815.98594						

Effect Tests

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Geschlecht	1	1	91	1.193173	12.7089	0.0006
Raucher	1	1	91	0.055065	0.5865	0.4458
Geschlecht*Raucher	1	1	91	0.001500	0.0160	0.8997
grp	2	2	91	0.222375	1.1843	0.3106

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F	
Geschlecht*grp	2	2	91	0.221992	1.1823	0.3113	
Raucher*grp	2	2	91	0.147093	0.7834	0.4599	
Geschlecht*Raucher*grp	2	2	91	0.087828	0.4677	0.6279	
Tage Medikation	1	1	91	0.184847	1.9689	0.1640	
Geschlecht*Tage Medikation	1	1	91	0.071171	0.7581	0.3862	
Raucher*Tage Medikation	1	1	91	0.162269	1.7284	0.1919	
Geschlecht*Raucher*Tage Medikation	1	1	91	0.023108	0.2461	0.6210	
grp*Tage Medikation	2	2	91	0.266770	1.4207	0.2468	
Geschlecht*grp*Tage Medikation	2	2	91	0.014171	0.0755	0.9274	
Raucher*grp*Tage Medikation	2	2	91	0.053105	0.2828	0.7543	
Geschlecht*Raucher*grp*Tage Medikation	2	2	91	0.086351	0.4599	0.6328	
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	103	91	91	65.116141	.	.	Shrunk
Patname*Tage Medikation[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	103	91	495	7.334942	.	.	Shrunk

Anhang 1: Ausführliche Ergebnisse der multifaktoriellen Kovarianzanalyse mit den Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppe (grp) und Tage Medikation. Die abhängige Variable ist die Serumkonzentration der GOT.

RSquare	0.76745
RSquare Adj	0.72221
Root Mean Square Error	0.422737
Mean of Response	2.466895
Observations (or Sum Wgts)	701

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	205	345.59974	1.68585	9.4336
Error	495	88.45994	0.17871	Prob > F
C. Total	700	450.32201		<.0001

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	2.3723375	0.06821	34.78	<.0001
Geschlecht[1]	0.4278209	0.04551	9.40	<.0001
Raucher[0]	-0.03011	0.04551	-0.66	0.5085
Geschlecht[1]*Raucher[0]	-0.108962	0.04551	-2.39	0.0170
grp[01]	0.0508876	0.067052	0.76	0.4483
grp[10]	0.0510718	0.072458	0.70	0.4812
Geschlecht[1]*grp[01]	0.1196244	0.067052	1.78	0.0750
Geschlecht[1]*grp[10]	0.1293459	0.072458	1.79	0.0749
Raucher[0]*grp[01]	-0.004957	0.067052	-0.07	0.9411
Raucher[0]*grp[10]	-0.028129	0.072458	-0.39	0.6980
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[01]	0.0579724	0.067052	0.86	0.3877
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]	-0.095404	0.072458	-1.32	0.1886
Tage Medikation	0.0027387	0.001647	1.66	0.0970
Geschlecht[1]*(Tage Medikation-54.4365)	0.0026188	0.001647	1.59	0.1125
Raucher[0]*(Tage Medikation-54.4365)	-0.001895	0.001647	-1.15	0.2506
Geschlecht[1]*Raucher[0]*(Tage Medikation-54.4365)	-0.00193	0.001647	-1.17	0.2420
grp[01]*(Tage Medikation-54.4365)	0.004492	0.002417	1.86	0.0637
grp[10]*(Tage Medikation-54.4365)	-0.000583	0.0026	-0.22	0.8226
Geschlecht[1]*grp[01]*(Tage Medikation-54.4365)	0.000309	0.002417	0.13	0.8983
Geschlecht[1]*grp[10]*(Tage Medikation-54.4365)	0.0011154	0.0026	0.43	0.6682
Raucher[0]*grp[01]*(Tage Medikation-54.4365)	-0.001535	0.002417	-0.64	0.5255
Raucher[0]*grp[10]*(Tage Medikation-54.4365)	0.0002426	0.0026	0.09	0.9257
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[01]*(Tage Medikation-54.4365)	-0.002277	0.002417	-0.94	0.3466
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]*(Tage Medikation-54.4365)	-0.000029	0.0026	-0.01	0.9910

REML Variance Component Estimates

Random Effect	Var Ratio	Var	Std Error	95% Lower	95% Upper	Pct of Total
Patname*Tage	0.0004557	0.0000814	0.0000272	0.0000465	0.0001782	0.046
Medikation[Geschlecht,Raucher,grp]&Random						
Residual		0.1787069				99.954
Total		0.1787884				100.000
-2 LogLikelihood = 1159.1202						

Effect Tests

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Geschlecht	1	1	91	15.79247	88.3708	<.0001
Raucher	1	1	91	0.07823	0.4377	0.5099
Geschlecht*Raucher	1	1	91	1.02441	5.7323	0.0187
grp	2	2	91	0.70173	1.9633	0.1463
Geschlecht*grp	2	2	91	4.17119	11.6705	<.0001

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Raucher*grp	2	2	91	0.07504	0.2100	0.8110
Geschlecht*Raucher*grp	2	2	91	0.31308	0.8760	0.4199
Tage Medikation	1	1	91	0.49403	2.7645	0.0998
Geschlecht*Tage Medikation	1	1	91	0.45173	2.5278	0.1153
Raucher*Tage Medikation	1	1	91	0.23644	1.3231	0.2531
Geschlecht*Raucher*Tage Medikation	1	1	91	0.24526	1.3724	0.2445
grp*Tage Medikation	2	2	91	1.05036	2.9388	0.0580
Geschlecht*grp*Tage Medikation	2	2	91	0.10032	0.2807	0.7559
Raucher*grp*Tage Medikation	2	2	91	0.11835	0.3311	0.7190
Geschlecht*Raucher*grp*Tage Medikation	2	2	91	0.32556	0.9109	0.4058
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]	91	91	91	156.64517	9.6324	<.0001
Patname*Tage	103	91	495	29.15669	.	.
Medikation[Geschlecht,Raucher,grp]&Random						Shrunken

Anhang 2: Ausführliche Ergebnisse der multifaktoriellen Kovarianzanalyse mit den Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppe (grp) und Tage Medikation. Die abhängige Variable ist die Serumkonzentration der GPT.

RSquare	0.693379
RSquare Adj	0.684431
Root Mean Square Error	0.285733
Mean of Response	2.2095
Observations (or Sum Wgts)	530

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	157	94.89717	0.604441	7.4034
Error	372	30.37141	0.081644	Prob > F
C. Total	529	136.86198		<.0001

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	2.2263875	0.06136	36.28	<.0001
Geschlecht[1]	0.1721903	0.059993	2.87	0.0043
Raucher[0]	-0.049963	0.059993	-0.83	0.4055
Geschlecht[1]*Raucher[0]	-0.050835	0.059993	-0.85	0.3973
grp[10]	0.0902592	0.059993	1.50	0.1333
Geschlecht[1]*grp[10]	0.0751569	0.059993	1.25	0.2111
Raucher[0]*grp[10]	-0.082661	0.059993	-1.38	0.1691
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]	-0.039244	0.059993	-0.65	0.5134
cum dose	0.0000355	0.000066	0.54	0.5928
Geschlecht[1]*(cum dose-847.679)	0.0000679	0.000066	1.02	0.3070
Raucher[0]*(cum dose-847.679)	-0.000067	0.000066	-1.01	0.3119
Geschlecht[1]*Raucher[0]*(cum dose-847.679)	-0.000017	0.000066	-0.26	0.7974
grp[10]*(cum dose-847.679)	0.0000638	0.000066	0.96	0.3373
Geschlecht[1]*grp[10]*(cum dose-847.679)	-0.000009	0.000066	-0.14	0.8899
Raucher[0]*grp[10]*(cum dose-847.679)	-0.000057	0.000066	-0.85	0.3951
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]*(cum dose-847.679)	-0.000014	0.000066	-0.21	0.8353

REML Variance Component Estimates

Random Effect	Var Ratio	Var Component	Std Error	95% Lower	95% Upper	Pct of Total
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	1.7863995	0.1458481	0.0311295	0.0999179	0.2328613	64.111
Patname*cum	6.9351e-7	5.6621e-8	2.3788e-8	2.8653e-8	1.6005e-7	0.000
dose[Geschlecht,Raucher,grp]&Random						
Residual		0.0816436				35.889
Total		0.2274917				100.000
-2 LogLikelihood = 587.95245						

Effect Tests

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Geschlecht	1	1	71	0.672567	8.2378	0.0054
Raucher	1	1	71	0.056627	0.6936	0.4077
Geschlecht*Raucher	1	1	71	0.058619	0.7180	0.3997
grp	1	1	71	0.184799	2.2635	0.1369

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Geschlecht*grp	1	1	71	0.128131	1.5694	0.2144
Raucher*grp	1	1	71	0.154996	1.8985	0.1726
Geschlecht*Raucher*grp	1	1	71	0.034936	0.4279	0.5151
cum dose	1	1	71	0.023386	0.2864	0.5942
Geschlecht*cum dose	1	1	71	0.085432	1.0464	0.3098
Raucher*cum dose	1	1	71	0.083726	1.0255	0.3147
Geschlecht*Raucher*cum dose	1	1	71	0.005388	0.0660	0.7980
grp*cum dose	1	1	71	0.075360	0.9230	0.3399
Geschlecht*grp*cum dose	1	1	71	0.001567	0.0192	0.8902
Raucher*grp*cum dose	1	1	71	0.059180	0.7249	0.3974
Geschlecht*Raucher*grp*cum dose	1	1	71	0.003535	0.0433	0.8358
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	79	71	71	45.193225	.	.
Patname*cum	79	71	372	6.707869	.	Shrunk
dose[Geschlecht,Raucher,grp]&Random						Shrunk

Anhang 3: Ausführliche Ergebnisse der multifaktoriellen Kovarianzanalyse mit den Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppe (grp) und kumulative Dosis (cum dose). Die abhängige Variable ist die Serumkonzentration der GOT.

RSquare	0.757083
RSquare Adj	0.749994
Root Mean Square Error	0.395149
Mean of Response	2.501468
Observations (or Sum Wgts)	530

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	157	250.13174	1.59320	10.2035
Error	372	58.08497	0.15614	Prob > F
C. Total	529	330.38894		<.0001

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	2.4735695	0.101852	24.29	<.0001
Geschlecht[1]	0.3644644	0.094315	3.86	0.0001
Raucher[0]	-0.011625	0.094315	-0.12	0.9020
Geschlecht[1]*Raucher[0]	-0.129721	0.094315	-1.38	0.1698
grp[10]	0.0622835	0.094315	0.66	0.5094
Geschlecht[1]*grp[10]	0.1804772	0.094315	1.91	0.0564
Raucher[0]*grp[10]	-0.040537	0.094315	-0.43	0.6676
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]	-0.077132	0.094315	-0.82	0.4140
cum dose	0.0000204	0.000107	0.19	0.8481
Geschlecht[1]*(cum dose-842.618)	0.0001454	0.000107	1.36	0.1735
Raucher[0]*(cum dose-842.618)	-0.000059	0.000107	-0.55	0.5807
Geschlecht[1]*Raucher[0]*(cum dose-842.618)	-0.000053	0.000107	-0.50	0.6191
grp[10]*(cum dose-842.618)	0.0000827	0.000107	0.78	0.4382
Geschlecht[1]*grp[10]*(cum dose-842.618)	0.0000633	0.000107	0.59	0.5527
Raucher[0]*grp[10]*(cum dose-842.618)	-0.000058	0.000107	-0.54	0.5899
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]*(cum dose-842.618)	-0.000086	0.000107	-0.80	0.4224

REML Variance Component Estimates

Random Effect	Var Ratio	Var Component	Std Error	95% Lower	95% Upper	Pct of Total
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	2.4672935	0.3852491	0.0809058	0.2653834	0.6099508	71.159
Patname*cum	0.0000015	2.2976e-7	7.9936e-8	1.2847e-7	5.2365e-7	0.000
dose[Geschlecht,Raucher,grp]&Random						
Residual		0.1561424				28.841
Total		0.5413918				100.000

Effect Tests

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Geschlecht	1	1	71	2.33170	14.9332	0.0002
Raucher	1	1	71	0.00237	0.0152	0.9022
Geschlecht*Raucher	1	1	71	0.29538	1.8917	0.1733
grp	1	1	71	0.06809	0.4361	0.5111
Geschlecht*grp	1	1	71	0.57175	3.6617	0.0597
Raucher*grp	1	1	71	0.02884	0.1847	0.6686
Geschlecht*Raucher*grp	1	1	71	0.10443	0.6688	0.4162
cum dose	1	1	71	0.00574	0.0367	0.8485
Geschlecht*cum dose	1	1	71	0.29031	1.8593	0.1770
Raucher*cum dose	1	1	71	0.04771	0.3056	0.5822
Geschlecht*Raucher*cum dose	1	1	71	0.03864	0.2475	0.6204
grp*cum dose	1	1	71	0.09404	0.6023	0.4403
Geschlecht*grp*cum dose	1	1	71	0.05513	0.3531	0.5543
Raucher*grp*cum dose	1	1	71	0.04543	0.2909	0.5913
Geschlecht*Raucher*grp*cum dose	1	1	71	0.10072	0.6450	0.4246
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	79	71	71	108.84635	.	.
Patname*cum	79	71	372	21.95700	.	Shrunk
dose[Geschlecht,Raucher,grp]&Random						Shrunk

Anhang 4: Ausführliche Ergebnisse der multifaktoriellen Kovarianzanalyse mit den Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppe (grp) und kumulative Dosis (cum dose). Die abhängige Variable ist die Serumkonzentration der GPT.

RSquare	0.891934
RSquare Adj	0.888086
Root Mean Square Error	0.21998
Mean of Response	2.587428
Observations (or Sum Wgts)	670

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	195	258.01258	1.32314	27.3427
Error	474	22.93734	0.04839	Prob > F
C. Total	669	289.27317		<.0001

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	2.4559559	0.073767	33.29	<.0001
Geschlecht[1]	0.2799171	0.068034	4.11	<.0001
Raucher[0]	-0.116075	0.068034	-1.71	0.0886
Geschlecht[1]*Raucher[0]	-0.010368	0.068034	-0.15	0.8789
grp[01]	0.0778962	0.098716	0.79	0.4305
grp[10]	-0.042345	0.106543	-0.40	0.6912
Geschlecht[1]*grp[01]	-0.024487	0.098716	-0.25	0.8042
Geschlecht[1]*grp[10]	0.1533535	0.106543	1.44	0.1507
Raucher[0]*grp[01]	0.0599824	0.098716	0.61	0.5437
Raucher[0]*grp[10]	0.0292099	0.106543	0.27	0.7841
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[01]	0.0206058	0.098716	0.21	0.8347
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]	-0.071879	0.106543	-0.67	0.5002
Tage Medikation	0.0022143	0.000976	2.27	0.0237
Geschlecht[1]*(Tage Medikation-55.4403)	0.0005481	0.000976	0.56	0.5746
Raucher[0]*(Tage Medikation-55.4403)	-0.001249	0.000976	-1.28	0.2013
Geschlecht[1]*Raucher[0]*(Tage Medikation-55.4403)	-0.000732	0.000976	-0.75	0.4536
grp[01]*(Tage Medikation-55.4403)	0.001285	0.001396	0.92	0.3579
grp[10]*(Tage Medikation-55.4403)	0.0009637	0.001578	0.61	0.5418
Geschlecht[1]*grp[01]*(Tage Medikation-55.4403)	-0.001714	0.001396	-1.23	0.2202
Geschlecht[1]*grp[10]*(Tage Medikation-55.4403)	0.0008707	0.001578	0.55	0.5814
Raucher[0]*grp[01]*(Tage Medikation-55.4403)	-0.000266	0.001396	-0.19	0.8488
Raucher[0]*grp[10]*(Tage Medikation-55.4403)	-0.001184	0.001578	-0.75	0.4535
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[01]*(Tage Medikation-55.4403)	-0.000772	0.001396	-0.55	0.5807
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]*(Tage Medikation-55.4403)	0.0003065	0.001578	0.19	0.8461

REML Variance Component Estimates

Random Effect	Var Ratio	Var Component	Std Error	95% Lower	95% Upper	Pct of Total
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	5.4916186	0.265745	0.046862	0.1933993	0.3881192	84.588
Patname*Tage	0.0006014	0.0000291	0.0000084	0.0000177	0.0000563	0.009
Medikation[Geschlecht,Raucher,grp]&Random		0.048391				15.403
Residual		0.3141651				100.000
Total						
-2 LogLikelihood =						
510.1158						

Effect Tests

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Geschlecht	1	1	86	0.81916	16.9280	<.0001
Raucher	1	1	86	0.14086	2.9109	0.0916
Geschlecht*Raucher	1	1	86	0.00112	0.0232	0.8792
grp	2	2	86	0.03201	0.3308	0.7193

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F	
Geschlecht*grp	2	2	86	0.15008	1.5507	0.2180	
Raucher*grp	2	2	86	0.06143	0.6347	0.5326	
Geschlecht*Raucher*grp	2	2	86	0.02791	0.2883	0.7502	
Tage Medikation	1	1	86	0.24919	5.1496	0.0258	
Geschlecht*Tage Medikation	1	1	86	0.01527	0.3155	0.5758	
Raucher*Tage Medikation	1	1	86	0.07923	1.6373	0.2041	
Geschlecht*Raucher*Tage Medikation	1	1	86	0.02722	0.5626	0.4553	
grp*Tage Medikation	2	2	86	0.20305	2.0980	0.1289	
Geschlecht*grp*Tage Medikation	2	2	86	0.08389	0.8668	0.4239	
Raucher*grp*Tage Medikation	2	2	86	0.08061	0.8329	0.4383	
Geschlecht*Raucher*grp*Tage Medikation	2	2	86	0.01891	0.1954	0.8228	
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	98	86	86	113.21507	.	.	Shrunk
Patname*Tage Medikation[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	98	86	474	10.93926	.	.	Shrunk

Anhang 5: Ausführliche Ergebnisse der multifaktoriellen Kovarianzanalyse mit den Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppe (grp) und Tage Medikation. Die abhängige Variable ist die Serumkonzentration der Gamma-GT.

RSquare	0.894192
RSquare Adj	0.890959
Root Mean Square Error	0.223106
Mean of Response	2.621493
Observations (or Sum Wgts)	507

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	151	206.54568	1.36785	27.4799
Error	355	17.67061	0.04978	Prob > F
C. Total	506	230.98588		<.0001

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	2.4633084	0.08323	29.60	<.0001
Geschlecht[1]	0.3007781	0.080019	3.76	0.0002
Raucher[0]	-0.148541	0.080019	-1.86	0.0642
Geschlecht[1]*Raucher[0]	-0.018458	0.080019	-0.23	0.8177
grp[10]	-0.023553	0.080019	-0.29	0.7687
Geschlecht[1]*grp[10]	0.141703	0.080019	1.77	0.0774
Raucher[0]*grp[10]	0.0752684	0.080019	0.94	0.3475
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]	-0.069185	0.080019	-0.86	0.3878
cum dose	0.000097	0.000064	1.53	0.1280
Geschlecht[1]*(cum dose-861.908)	0.0001035	0.000064	1.63	0.1044
Raucher[0]*(cum dose-861.908)	-0.000072	0.000064	-1.14	0.2559
Geschlecht[1]*Raucher[0]*(cum dose-861.908)	-0.000032	0.000064	-0.50	0.6157
grp[10]*(cum dose-861.908)	0.0000803	0.000064	1.26	0.2071
Geschlecht[1]*grp[10]*(cum dose-861.908)	-0.000004	0.000064	-0.06	0.9520
Raucher[0]*grp[10]*(cum dose-861.908)	-0.000007	0.000064	-1.10	0.2709
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]*(cum dose-861.908)	-0.000005	0.000064	-0.08	0.9343

REML Variance Component Estimates

Random Effect	Var Ratio	Var Component	Std Error	95% Lower	95% Upper	Pct of Total
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	5.5498728	0.2762526	0.0541972	0.1946011	0.4229724	84.733
Patname*cum	0.0000015	7.5959e-8	2.2853e-8	4.5478e-8	1.5189e-7	0.000
dose[Geschlecht,Raucher,grp]&Random						
Residual		0.0497764				15.267
Total		0.326029				100.000

Effect Tests

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Geschlecht	1	1	68	0.70328	14.1289	0.0004
Raucher	1	1	68	0.17153	3.4460	0.0677
Geschlecht*Raucher	1	1	68	0.00265	0.0532	0.8183
grp	1	1	68	0.00431	0.0866	0.7694
Geschlecht*grp	1	1	68	0.15610	3.1360	0.0811
Raucher*grp	1	1	68	0.04404	0.8848	0.3502
Geschlecht*Raucher*grp	1	1	68	0.03721	0.7476	0.3903
cum dose	1	1	68	0.11587	2.3278	0.1317
Geschlecht*cum dose	1	1	68	0.13194	2.6506	0.1081
Raucher*cum dose	1	1	68	0.06446	1.2949	0.2591
Geschlecht*Raucher*cum dose	1	1	68	0.01256	0.2523	0.6171
grp*cum dose	1	1	68	0.07951	1.5973	0.2106
Geschlecht*grp*cum dose	1	1	68	0.00018	0.0036	0.9521
Raucher*grp*cum dose	1	1	68	0.06052	1.2158	0.2741
Geschlecht*Raucher*grp*cum dose	1	1	68	0.00034	0.0068	0.9345
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	76	68	68	103.28321	.	.
Patname*cum	76	68	355	7.90162	.	.
dose[Geschlecht,Raucher,grp]&Random						Shrunk
						Shrunk

Anhang 6: Ausführliche Ergebnisse der multifaktoriellen Kovarianzanalyse mit den Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppe (grp) und cumulative Dosis (cum dose). Die abhängige Variable ist die Serumkonzentration der Gamma-GT.

RSquare	0.983629
RSquare Adj	0.98324
Root Mean Square Error	1.729409
Mean of Response	70.80569
Observations (or Sum Wgts)	991

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	225	173771.84	772.319	258.2270
Error	765	2288.00	2.991	Prob > F
C. Total	990	176664.00		0.0000

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	69.559268	1.320891	52.66	<.0001
Geschlecht[1]	7.9244636	1.29236	6.13	<.0001
Raucher[0]	-0.231969	1.29236	-0.18	0.8576
Geschlecht[1]*Raucher[0]	0.6018856	1.29236	0.47	0.6415
grp[01]	-2.950766	1.763156	-1.67	0.0946
grp[10]	3.5930489	2.043867	1.76	0.0792
Geschlecht[1]*grp[01]	-1.025147	1.763156	-0.58	0.5611
Geschlecht[1]*grp[10]	5.1077641	2.043867	2.50	0.0127
Raucher[0]*grp[01]	0.7908739	1.763156	0.45	0.6539
Raucher[0]*grp[10]	-1.12124	2.043867	-0.55	0.5834
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[01]	2.3314903	1.763156	1.32	0.1865
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]	-3.056017	2.043867	-1.50	0.1353
Tage Medikation	0.0566226	0.008256	6.86	<.0001
Geschlecht[1]*(Tage Medikation-44.8597)	0.0087953	0.008256	1.07	0.2871
Raucher[0]*(Tage Medikation-44.8597)	-0.005016	0.008256	-0.61	0.5437
Geschlecht[1]*Raucher[0]*(Tage Medikation-44.8597)	-0.005142	0.008256	-0.62	0.5336
grp[01]*(Tage Medikation-44.8597)	-0.02334	0.011734	-1.99	0.0471
grp[10]*(Tage Medikation-44.8597)	0.0291415	0.012929	2.25	0.0245
Geschlecht[1]*grp[01]*(Tage Medikation-44.8597)	-0.002255	0.011734	-0.19	0.8476
Geschlecht[1]*grp[10]*(Tage Medikation-44.8597)	0.0170364	0.012929	1.32	0.1880
Raucher[0]*grp[01]*(Tage Medikation-44.8597)	0.0054842	0.011734	0.47	0.6404
Raucher[0]*grp[10]*(Tage Medikation-44.8597)	-0.012726	0.012929	-0.98	0.3253
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[01]*(Tage Medikation-44.8597)	0.0138808	0.011734	1.18	0.2372
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]*(Tage Medikation-44.8597)	-0.017655	0.012929	-1.37	0.1725

REML Variance Component Estimates

Random Effect	Var Ratio	Var Component	Std Error	95% Lower	95% Upper	Pct of Total
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	50.100837	149.8443	22.766616	113.60319	206.78429	98.041
Patname*Tage	0.0012568	0.0037589	0.0008578	0.0025153	0.0062245	0.002
Medikation[Geschlecht,Raucher,grp]&Random		2.9908542				1.957
Residual		152.83891				100.000
Total						
-2 LogLikelihood = 4773.1138						

Effect Tests

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Geschlecht	1	1	101	112.452	37.5987	<.0001
Raucher	1	1	101	0.096	0.0322	0.8579
Geschlecht*Raucher	1	1	101	0.649	0.2169	0.6424

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F	
grp	2	2	101	10.823	1.8093	0.1690	
Geschlecht*grp	2	2	101	23.619	3.9486	0.0223	
Raucher*grp	2	2	101	0.952	0.1592	0.8531	
Geschlecht*Raucher*grp	2	2	101	7.398	1.2368	0.2947	
Tage Medikation	1	1	101	140.670	47.0333	<.0001	
Geschlecht*Tage Medikation	1	1	101	3.394	1.1348	0.2893	
Raucher*Tage Medikation	1	1	101	1.104	0.3691	0.5449	
Geschlecht*Raucher*Tage Medikation	1	1	101	1.160	0.3879	0.5348	
grp*Tage Medikation	2	2	101	16.513	2.7605	0.0680	
Geschlecht*grp*Tage Medikation	2	2	101	7.648	1.2785	0.2829	
Raucher*grp*Tage Medikation	2	2	101	3.077	0.5144	0.5994	
Geschlecht*Raucher*grp*Tage Medikation	2	2	101	5.992	1.0018	0.3709	
Patname[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	113	101	101	70058.281	.	.	Shrunk
Patname*Tage Medikation[Geschlecht,Raucher,grp]&Random	113	101	765	1200.737	.	.	Shrunk

Anhang 7: Ausführliche Ergebnisse der multifaktoriellen Kovarianzanalyse mit den Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppe (grp) und Tage Medikation. Die abhängige Variable das Körpergewicht.

RSquare	0.985845
RSquare Adj	0.985521
Root Mean Square Error	1.571929
Mean of Response	71.96468
Observations (or Sum Wgts)	671

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	147	112724.67	766.835	310.3385
Error	523	1292.31	2.471	Prob > F
C. Total	670	114343.15		0.0000

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	70.557689	1.741454	40.52	<.0001
Geschlecht[1]	8.1889754	1.692963	4.84	<.0001
Raucher[0]	-0.512251	1.692963	-0.30	0.7623
Geschlecht[1]*Raucher[0]	-0.653439	1.692963	-0.39	0.6997
grp[10]	1.9890673	1.692963	1.17	0.2406
Geschlecht[1]*grp[10]	4.4099638	1.692963	2.60	0.0095
Raucher[0]*grp[10]	-0.62518	1.692963	-0.37	0.7121
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]	-1.665384	1.692963	-0.98	0.3257
cum dose	0.0048614	0.000762	6.38	<.0001
Geschlecht[1]*(cum dose-670.984)	0.0004751	0.000762	0.62	0.5331
Raucher[0]*(cum dose-670.984)	-0.000425	0.000762	-0.56	0.5772
Geschlecht[1]*Raucher[0]*(cum dose-670.984)	-0.001171	0.000762	-1.54	0.1247
grp[10]*(cum dose-670.984)	0.0011384	0.000762	1.49	0.1357
Geschlecht[1]*grp[10]*(cum dose-670.984)	0.000858	0.000762	1.13	0.2606
Raucher[0]*grp[10]*(cum dose-670.984)	-0.000595	0.000762	-0.78	0.4352
Geschlecht[1]*Raucher[0]*grp[10]*(cum dose-670.984)	-0.00022	0.000762	-0.29	0.7725

REML Variance Component Estimates

Random Effect	Var Ratio	Var Component	Std Error	95% Lower	95% Upper	Pct of Total
Patname[Geschlecht,Raucher.grp]&Random	64.441662	159.23289	29.781564	113.85931	238.51904	98.472
Patname*cum	0.0000094	0.0000232	0.0000058	0.0000151	0.0000406	0.000
dose[Geschlecht,Raucher.grp]&Random						
Residual		2.4709619				1.528
Total		161.70388				100.000

Effect Tests

Source	Nparm	DF	DFDen	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Geschlecht	1	1	66	57.814	23.3972	<.0001
Raucher	1	1	66	0.226	0.0916	0.7632
Geschlecht*Raucher	1	1	66	0.368	0.1490	0.7008
grp	1	1	66	3.411	1.3804	0.2443
Geschlecht*grp	1	1	66	16.766	6.7854	0.0113
Raucher*grp	1	1	66	0.337	0.1364	0.7131
Geschlecht*Raucher*grp	1	1	66	2.391	0.9677	0.3289
cum dose	1	1	66	100.631	40.7252	<.0001
Geschlecht*cum dose	1	1	66	0.961	0.3890	0.5350
Raucher*cum dose	1	1	66	0.769	0.3112	0.5788
Geschlecht*Raucher*cum dose	1	1	66	5.843	2.3647	0.1289
grp*cum dose	1	1	66	5.518	2.2330	0.1399
Geschlecht*grp*cum dose	1	1	66	3.135	1.2685	0.2641
Raucher*grp*cum dose	1	1	66	1.507	0.6099	0.4376
Geschlecht*Raucher*grp*cum dose	1	1	66	0.207	0.0837	0.7733
Patname[Geschlecht,Raucher.grp]&Random	74	66	66	43865.562	.	.
Patname*cum	74	66	523	1130.299	.	.
dose[Geschlecht,Raucher.grp]&Random						Shrunk
						Shrunk

Anhang 8: Ausführliche Ergebnisse der multifaktoriellen Kovarianzanalyse mit den Faktoren Geschlecht, Rauchverhalten, Gruppe (grp) und kumulative Dosis (cum dose). Die abhängige Variable ist das Körpergewicht.

7. Literaturverzeichnis

1. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M., Chandler L.P., Cappelleri J.C., Infante M.C., Weiden P.J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: A Comprehensive Research Synthesis. *Am J Psychiatry* 156: 1686-1696
2. Altendorf K.S. (2000). Störung der Leberfunktion unter Behandlung mit Neuroleptika. Inaugural-Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
3. Angermeyer M.C., Matschinger H. (2000). Neuroleptika und Lebensqualität. *Psychiatr Prax* 27: 64-68
4. Anon. (1970). Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie. *Z klin Chem u klin Biochem* 8: 746-754
5. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Ustundag B. (2003). Serum Leptin and Triglyceride Levels in Patients on Treatment with atypical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64: 598-604
6. Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y., Lin C.Y. (1999). Weight gain among patients on clozapine. *Psychiatr Serv* 50: 704-705
7. Baptista T., Kin N.M.K.N.Y., Beaulieu S., de Baptista E.A. (2002). Obesity and Related Metabolic Abnormalities during Antipsychotic Drug Administration: Mechanisms, Management and Research Perspectives. *Pharmacopsychiatry* 35: 205-219
8. Beasley C. (1997). Efficacy of Olanzapine: An Overview of Pivotal Clinical Trials. *J Clin Psychiatr Monograph* 15: 16-18
9. Becona E., Vazquez FL. (1998). Smoking cessation and weight gain in smokers participating in a behavioral treatment at 3-year follow-up. *Psychol Rep* 82, 999-1005
10. Begaud B. (1990). The liver as the target organ for idiosyncratic reactions. In: Naranjo C.A., Jones J.K. (Hrsg.), *Idiosyncratic drug reactions*. Elsevier Science Published B.V.: 85-97
11. Berken G.H., Weinstein D.O., Stern W.C. (1984). Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 7: 133-138
12. Boyd D. (1993). The disposition of Olanzapine in healthy volunteers *Pharmacologist*, 35: 176.
13. Brömel T., Blum W.F., Ziegler A., Schulz E., Bender M., Fleischhaker M., Renschmidt H., Krieg J.C., Hebebrand J. (1998). Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 3: 76-80
14. Bürki, H.R. (1983). Neuroleptika in: Langer G., Heimann H. (Hrsg.), *Psychopharmaka, Grundlagen und Therapie*, Springer-Verlag: 205-226
15. Burguera B., Couce M.E., Curran G.L., Jensen M.D., Lloyd R.V., Cleary M.P., Poduslo J.F. (2000). Obesity is associated with a decreased leptin transport across the blood-brain barrier in rats. *Diabetes* 49: 1219-1223
16. Bustillo J.R., Buchanan R.W., Irish D., Breier A. (1996). Differential effect of Clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 153: 817-819
17. Bymaster F., Calligaro, D., Falcone J. (1996). Radioreceptor Binding Profile of the Atypical Antipsychotic Olanzapine. *Neuropsychopharmacol* 14: 91-92
18. Cooper S.J., Clifton P.G. (1996). Drug receptor subtypes and ingestive behaviour. London: Academic Press

19. Creese J., Burt D.R., Snyder S.H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 192: 481-483
20. Czobor P., Volvaka J., Sheitman B., Lindemayer J-P., Citrome L., McEvoy J., Cooper T., Chakos M., Lieberman A. (2002). Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Response: A Differential Association. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22: 244-251
21. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. (1991). Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualisation. *Am J Psych* 148: 1474-1486
22. Delay J., Deniker P., Harl J.M. (1952). Utilisation en thérapeutique psychiatrie d'une phenothiazine d'action centrale élétive (4560RP). *Ann. Med. Psychol.* 2: 112-117
23. Dölle W. (1986). Leberschädigung durch Arzneimittel. In: Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. (Hrsg.), *Innere Medizin Band IV*: 15.282-15.290
24. Dölle W., Martini G.A. (1984). Leber in: Rahn K.H. (Hrsg.), *Erkrankungen durch Arzneimittel*. Thieme-Verlag, 371-409
25. Eder U., Mangweth B., Ebenbichler C., Weiss E., Hofer A., Hummer M., Kemmler G., Lechleitner M., Fleischhacker W. (2001). Association of Olanzapin induced weight gain with an increase in body fat. *Am J Psychiatry* 158: 1719-1722
26. Eliasson B., Smith U. (1999). Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. *Eur J Clin Invest* 29: 145-152
27. Ereshefsky L. (1997). Pharmacokinetics and Drug Interactions: Update for New Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 57 (Suppl.11): 12-15
28. Farde L., Nordström A.-J., Wiesel F.-A., Pauli, S., Halldin C., Sevdall G. (1992). PET analysis of central D₁- and D₂-Dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine; relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 538-5344
29. Fulton B., Goa K. (1997). Olanzapine- a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related Psychoses. *Drugs* 53: 281-298
30. Gaertner H.J. (1983). Klinische Pharmakologie der Neuroleptika in: Langer G., Heimann H. (Hrsg.), *Psychopharmaka: Grundlagen und Therapie*, Springer-Verlag: 227-251
31. Garland E., Remick R.A., Zis A.P. (1988). Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 8: 323-330
32. Gupta S., Dronev T., Al-Sammarrai S., Keller P., Frank B. (1999). Olanzapine: weight gain and therapeutic efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 19: 273-275
33. Gutekunst A. (2004). Untersuchungen zur Inzidenz von Leberenzym erhöhungen unter Neuroleptikatherapie. Inaugural-Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Erberhard-Karls-Universität Tübingen
34. Haupt D.W., Luber A., Maeda J., Melson A.K., Schweiger J.A., Newcomer J.W. (2005). Plasma Leptin and Adiposity During Antipsychotic Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 30: 184-191

35. Herith A.J. (1992). The dopamine hypothesis and neuropsychologic concepts in schizophrenia. *Rev Neurosci* 3: 207-216
36. Herran A., Garcia-Unzueta M.T., Amando J.A., de la Maza M.T., Alvarez C., Vazquez-Barquero J.L. (2001). Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry* 179: 59-62
37. Hoss J. (1992). Nebenwirkungen von Clozapin. Inaugural-Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
38. Hughes J.R., Hatsukami D.K., Mitchell J.E., Dahlgren L.A. (1986). Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 143: 993-997
39. Humphrey P., Harting P., Hoyer D. (1996). A proposed new nomenclature for 5-HT-receptors. *Trends Pharmacol Sci* 14 : 233-236
40. Hummer M., Kurz M., Kurzthaler L., Oberbauer H., Miller C., Fleischhacker W.W. (1997). Hepatotoxicity of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 17 (4): 314-317
41. Jahn H., Schneider T. (2004). Diabetes mellitus als Komplikation der Behandlung mit atypischen Neuroleptika. *Nervenarzt* 75: 442-450
42. Kapfhammer H.P., Rütger E. (1987). Depot-Neuroleptika. Berlin: Springer Verlag
43. Kasshoun K., et al. (1994). Disposition and biotransformations of olanzapine, a new antipsychotic agent in humans (abstract) *ISSX Proc*, 6, 100
44. Kazes M., Danion J.M., Grange D., Pradignac A., Simon C., Mehl F., Schlienger J.L., Singer L. (1994). Eating behaviour and depression before and after antidepressants treatment: A prospective, naturalistic study. *J Affect Disord* 30: 193-207
45. Kennet G., Pittaway K., Blackburn T. (1994). Evidence that 5-HT_{2c}-receptor-antagonists are anxiolytic in the rat Geller-Seifter model of anxiety. *J Clin Psychopharmacol* 114: 90-96
46. Kinon B., Lieberman J. (1996). Mechanismus of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacol*, 124: 2-34
47. Klages U., Hippus H., Müller-Spahn, F. (1993). Atypische Neuroleptika, Pharmakologie und klinische Bedeutung, *Fortschhr. Neurol. Psychiat.* 61: 390-398
48. Köttgen E., Tauber R. (1995). Klinisch-chemische Untersuchungen in: Gerok W., Blum H.E. (Hrsg.), *Hepatology*. Urban-Schwarzenberg-Verlag: 125-145
49. Koistinen H.A., Karonen S.L., Livanainen M., Koivisto V.A. (1998). Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. *Eur J Clin Invest* 28: 894-897
50. Kolaczynski J.W., Ohannesian J.P., Considine R.V., Marco C.C., Caro J. (1996). Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4162-4165
51. Koller E.A., Doraiswamy P.M., Jane J.L. (2002). Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 22: 841-852
52. Kraus T., Haack M., Schuld A., Hinze-Selch D., Kühn M., Uhr M., Pollmächer T. (1999). Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotics drugs. *Am. J. Psychiatry* 156: 312-314

53. Kraus T., Zimmermann U., Schuld A., Haack M., Hinze-Selch D., Pollmächer T. (2001). Zur Pathophysiologie der Gewichtsregulation im Rahmen der Therapie mit Psychopharmaka. *Fortschritt Neurol Psychiatr* 69: 116-137
54. Kupfer D.J., Sartorius N. (ed.) (2002). The Usefulness and Use of Second-Generation Antipsychotic Medications. *Curr Opin Psychiatry* 15(Suppl.1):S1-33
55. Lasser R., Mao L., Gharabawi G. (2004). Smokers and nonsmokers equally affected by olanzapine-induced weight gain: metabolic implications. *Schizophrenia Research* 66: 163-167
56. Leadbetter R., Shetty M., Pavalonis D., Vieweg V., Higgins P., Downs M. (1992). Clozapine-induced weight gain: Prevalence and clinical relevance. *Am J Psychiatry* 149: 68-72
57. Markstein R. (1996). Bedeutung neuer Dopaminrezeptoren für die Wirkung von Clozapin. In: D. Naber, F. Müller-Spahn (Hrsg.), *Clozapin - Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums*, Springer – Verlag: 5-16
58. Markowitz J., Grinberg R., Jackson C. (1997). Marked liver enzyme elevations with Clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 17: 70-71
59. Melkersson K., Dahl M.L. (2004). Adverse Metabolic Effects Associated with Atypical Antipsychotics. *Drugs* 64: 701-723
60. Melkersson K., Hulting A.-L., Brismar K. E. (2000). Elevated Levels of Insulin, Leptin and Blood Lipids in Olanzapine -Treated Patients with Schizophrenia or Related Psychoses. *J Clin Psychiatry* 61: 742-749
61. Meltzer H. (1992). The importance of serotonin-dopamin interactions in the action of clozapine. *Br J Psychiatry* 160 (suppl. 17): 22-29
62. Möller H.-J. (1996). Treatment of schizophrenia, state of the art. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246: 229-234
63. Möller H.-J. (1997). Atypische Neuroleptika: Ist der Begriff gerechtfertigt? *Psychopharmakotherapie* 4: 130-132
64. Naber D., Lambert M., Krausz M. (1999). Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten. *UNI-MED Verlag*, 18-19
65. Nemeroff C.B. (1997). Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J.Clin. Psychaitry* 58 (Suppl.10) : 45-49
66. Nordström A.-J., Farde L., Nyberg S., Karlsson P., Halldin C., Sedvall G. (1995). D₁, D₂, and 5-HT₂ receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a Pet study of schizophrenic patient. *Am J Psychiatry* 152: 1444-1449
67. Paykel E.S., Mueller P.S., Dell V. (1973). Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect. *Br J Psychiatry* 123: 501-507
68. Persijn J.P., van der Slik W. (1976). A new method for the determination of γ -glutamyltransferase in serum. *J Clin Chem Clin Biochem* 14: 421-427
69. Pollmächer T., Fenzel T., Mullington J., Hinze-Selch D. (1997). The influence of clozapine treatment on plasma granulocyte colony-stimulating (G-CSF) levels. *Pharmacopsychiatry* 30: 118-121
70. Pollmächer T., Hinze-Selch D., Mullington J. (1996). Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* 16: 403-409

71. Raedler T.J., Knable M.B., Jones D.W., Lafargue T., Urbina R.A., Egan M.F., Pickar D., Weinberger D.R. (2000). In vivo olanzapine occupancy of muscarinic acetylcholin receptors in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 23: 56-68
72. Reynolds G.P. et al. (2002). Association of antipsychotic drug induced weight gain with HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 359: 2086-2087
73. Richelson E. (1985). Pharmacology of Neuroleptics in the use in the United States. *J Clin Psychiatry* 46 (8, Sec.2): 8-14
74. Scheuermann M.O. (2003). Die neuroleptische Medikation aus Sicht der Patienten. Inaugural-Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Erberhard-Karls-Universität Tübingen.
75. Schuld A., Kraus T., Haack M., Hinze-Selch D., Kühn M., Pollmächer T. (2000). Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with olanzapine. *Schizophr Research* 102: 1-3
76. Schwandt P., Richter W.O. (1991). Überernährung In: Classen, Diehl und Kochsiek (Hrsg): *Innere Medizin*, Urban & Schwarzenberg Verlag München-Wien-Baltimore S.673
77. Seeman P., Van Tol H. (1993). Dopamine receptor pharmacology. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 6: 602-608
78. Seppälä N.H., Leinonen E.V., Lehtonen M.L., Kivisto K.T. (1999). Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients. *Pharmacol Toxicol* 85: 244-246
79. Shields K.G., Ballinger C.M., Hathaway B.N. (1971). Antiemetic effectiveness of haloperidol in human volunteers challenged with apomorphine. *Anesth Analg* 50: 1017-1024
80. Stille G. (1969). Die Neuroleptikatherapie der Schizophrenie in pharmakologischer Sicht. *Schweiz Med Wochenschr.* 99: 1645-1652
81. Stille G., Hippus H. (1971). Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika (Anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin). *Pharmakopsychiatrie*; 4: 182-191
82. Tamminga C.A., Gerlach J. (1987). New Neuroleptics and experimental antipsychotics in schizophrenia. In: Meltzer, H.Y. (ed.). *Psychopharmacology; The Third Generation of Progress*. Raven Press, New York
83. Thomas L. (1995). Enzymdiagnostik in: *Labor und Diagnose* Hrsg: Thomas L., Medizinische Verlagsgesellschaft: 39-160
84. Tollefson G.-D., C.M. Beasley et al. (1997). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffektive and schizophrenic disorders: results of an international collaboration study. *Am. J. Psychiatry* 154: 466-474
85. Tran P., Hamilton S.H., Kuntz A.J. et al. (1997). Double-Blind Comparison of Olanzapine versus Risperidon in the Treatment of Schizophrenia and other Psychotic Disorders. *J Clin Psychopharmacol* 17: 407- 418
86. Umbricht D.S., Pollack S., Kane J.M. (1994). Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B: 157-160
87. Van Tol H., Bunzow J., Guan H. (1991). Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 350: 610-614

88. Wetterling T., Müssigbrodt H. (1999). Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 19: 316-321
89. Wirshing D., Wirshing W., Kysar L., Bersiford A., Goldstein D., Pashdag J., Mintz J., Marder S. (1999). Novel Antipsychotics: Comparison of Weight Gain Liabilities. *J Clin Psychiatry* 60: 358-363
90. Wise S.D. (1992). Clinical Studies with fluoxetine in obesity. *Am J Clin Nutr* 55: 181-184
91. Zimmermann H.J., Ishak K.G. (1995). General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North-Am.* 24: 739-757

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H.J. Gaertner für die freundliche Überlassung des Themas, seine tatkräftige Unterstützung und sein Engagement zur Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein, Institut für Medizinische Biometrie, für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten. Ein besonderer Dank für unermüdliche Antworten auf all die Fragen.

Gitta Spingler und Michaela Gstrein für die klasse Zeit im Archiv. Ihr seid Spitze!

Meiner Familie und Freunden.

Dank den folgenden Musikern und Bands:

Jackie Leven, Bob Marley & The Wailers, Big Country, Levellers, Roddy Frame, Mike Scott, Del Amitri, Colin Vearncombe, Mike Peters, Luka Bloom.

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

Name	Kim Kowoll
Geboren	16.04.1974
Geburtsort	Marl
Familienstand	ledig

Ausbildung

1980 – 1984	Grundschule Gräfin Imma, Bochum
1984 – 1993	Schiller Gymnasium, Bochum
1993 – 1994	Zivildienst, Arbeiter-Samariter-Bund Bochum; Rettungssanitäter
1994 – 1996	Studium der Rechtswissenschaften, Westfälische Wilhelms- Universität Münster
1996 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität, Tübingen
2003 – 2004	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln (PJ)

Examina

04/1999	Ärztliche Vorprüfung
04/2000	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08/2002	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
17.12.2004	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Promotionsarbeit

seit 12/2000	Titel: Körpergewicht und Serumtransaminasen im Verlauf von Behandlungen mit Olanzapin unter der Anleitung von Prof. Dr. H.-J. Gaertner in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Tübingen, Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik.
--------------	---