

Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Meyer-Lindenberg)

Agomelatin zur Behandlung depressiver Episoden bei schizophrenen  
Patienten: Eine offen-prospektive, nicht-kontrollierte, monozentrische  
Proof-of-Concept Studie.

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Hanna Sophie Jung

aus  
Aschaffenburg  
2018

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Herrn Prof. (apl.) Dr. med. Mathias Zink

---

# INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	5
TABELLENVERZEICHNIS .....	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
1. Einleitung .....	11
1.1 Die Schizophrenie.....	11
1.1.1 Epidemiologie.....	12
1.1.2 Pathogenese.....	13
1.1.3 Symptomatik .....	18
1.1.4 Diagnostik und Differentialdiagnostik.....	20
1.2 Die Depression.....	22
1.2.1 Epidemiologie.....	22
1.2.2 Pathogenese.....	23
1.2.3 Diagnostik und Differentialdiagnostik.....	25
1.2.4 Depression im Rahmen psychotischer Grunderkrankungen .....	26
1.3 Schizophrenie und Depression – unterschiedliche Krankheitsentitäten? .....	27
1.4 Therapieoptionen und Limitationen .....	28
1.5 Agomelatin .....	30
1.5.1 Wirkmechanismus.....	31
1.5.2 Nebenwirkungsprofil und Toxizität.....	34
2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT .....	37
3. METHODIK .....	38
3.1 Studiendesign und – protokoll.....	38
3.1.1 Prüfärzte und Rater .....	39
3.1.2 Medikation und Darreichungsform .....	40
3.2 Patientenkollektiv .....	41
3.2.1 Einschlusskriterien.....	41
3.2.2 Ausschlusskriterien.....	42
3.2.3 Studienabbruch .....	42

---

3.2.4 Einverständniserklärung .....	43
3.3 Eingangsuntersuchung und Messung zur allgemeinen Verträglichkeit .....	43
3.3.1 Eingangsuntersuchung .....	43
3.3.2 Folgeuntersuchungen .....	44
3.4 Erhebungsmaterialien .....	44
3.4.1 Psychometrie.....	45
3.4.2 Prämorbides Intelligenzniveau.....	50
3.4.3 Neurokognition .....	51
3.4.4 Verträglichkeit und Nebenwirkungen .....	52
3.5 Studienziele .....	58
3.5.1 Primäres Studienziel.....	58
3.5.2 Sekundäres Studienziel .....	59
3.6 Statistische Auswertung .....	59
4. ERGEBNISSE .....	61
4.1 Patientenkollektiv .....	61
4.1.1 Soziodemographische Daten.....	61
4.1.2 Psychotisches Erkrankungsspektrum .....	62
4.1.3 Psychiatrische und Familienanamnese.....	63
4.1.4 Psychiatrische Komorbiditäten.....	63
4.1.5 Somatische Komorbiditäten .....	63
4.2 Behandlungseffizienz .....	64
4.2.1 Antidepressive Potenz (primärer Endpunkt).....	64
4.2.2 Negativsymptomatik und globale Psychopathologie (sekundäre Endpunkte).....	66
4.2.3 Neurokognition .....	67
4.3 Pharmakologie .....	70
4.3.1 Antipsychotische Medikation .....	70
4.3.2 Psychopharmakologische Begleitmedikation .....	70
4.3.3 Agomelatin .....	71
4.3.4 Modifikation der Pharmakotherapie im Studienverlauf .....	71
4.3.5 Adhärenzsicherung.....	72
4.4 Verträglichkeit und Nebenwirkungen.....	72

---

4.4.1	Schwerwiegende Zwischenfälle.....	73
4.4.2	Vitalparameter .....	74
4.4.3	Laborchemische Parameter.....	74
4.4.4	Psychotische Symptome .....	75
4.4.5	Extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen .....	75
4.4.6	Subjektives Wohlbefinden .....	76
4.4.7	Sexualität .....	76
4.4.8	Schlafqualität.....	77
5.	DISKUSSION .....	78
5.1	Wirksamkeit .....	78
5.1.1	Antidepressive Behandlungseffizienz .....	78
5.1.2	Wirkung auf die Negativsymptomatik.....	80
5.1.3	Wirkung auf Positivsymptomatik .....	82
5.1.4	Dosierung .....	82
5.1.5	Kognitive Leistungsfähigkeit .....	83
5.2	Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil .....	87
5.2.1	Häufige und schwerwiegende Nebenwirkungen .....	87
5.2.2	Hepatotoxizität.....	89
5.2.3	Interaktionen mit Antipsychotika .....	90
5.3	Weitere Wirkungen .....	92
5.3.1	Melatonerge Wirkung .....	92
5.3.2	Sexuelle Zufriedenheit.....	96
5.4	Limitationen der Studie .....	97
5.5	Ausblick .....	98
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	100
7.	ANHANG.....	102
7.1	Patientenaufklärung .....	102
7.2	Einverständniserklärung.....	108
7.3	AIMS.....	111
7.4	ANNSERS .....	112
7.5	BARS.....	113

---

7.6 CDSS.....	114
7.7 CGI.....	116
7.8 CSSRS.....	117
7.9 HAM-D <sub>17</sub> .....	121
7.10 MWT-B.....	122
7.11 NS.....	123
7.12 PANSS.....	125
7.13 PSP.....	126
7.14 PSQI.....	128
7.15 SANS.....	131
7.16 SAS.....	132
7.17 SFQ.....	133
7.18 SWN-K.....	136
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	137
9. EIGENE PUBLIKATIONEN.....	163
10. LEBENS LAUF.....	164
11. DANKSAGUNG.....	165

---

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abbildung 1:</b> Strukturformel von AGO .....	30
<b>Abbildung 2:</b> Verteilung der Beschäftigungsverhältnisse der Probanden .....	62
<b>Abbildung 3:</b> Entwicklung der depressiven Symptome im Studienverlauf.....	65
<b>Abbildung 4:</b> Neurokognitive Leistung der MCCB Domänen und Gesamtscores vor und nach Behandlung mit AGO .....	67
<b>Abbildung 5:</b> Negativsymptome und psychosoziales Funktionsniveau im Studienverlauf...	69
<b>Abbildung 6:</b> Übersicht der antipsychotischen Medikation zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung .....	69
<b>Abbildung 7:</b> Nebenwirkungen unter der Therapie mit AGO nach Organsystemen .....	73
<b>Abbildung 8:</b> Entwicklung der psychotischen Symptome im Studienverlauf .....	75

---

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1:</b> ICD-10 Diagnosekriterien der Schizophrenie.....	19
<b>Tabelle 2:</b> Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer Depression .....	24
<b>Tabelle 3:</b> Studienprotokoll .....	39
<b>Tabelle 4:</b> Psychometrische Testverfahren.....	45
<b>Tabelle 5:</b> Teilbereiche der MCCB und deren Aufgaben.....	52
<b>Tabelle 6:</b> Messverfahren zur Verträglichkeit und Nebenwirkungen.....	53
<b>Tabelle 7:</b> Begleiterkrankungen nach Organsystemen.....	64
<b>Tabelle 8:</b> Entwicklung der Vitalparameter im Studienverlauf .....	74
<b>Tabelle 9:</b> Entwicklung der Leber- und Prolaktinwerte im Studienverlauf .....	74
<b>Tabelle 10:</b> Entwicklung der Schlafqualität im Studienverlauf .....	77

---

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung
AGO	Agomelatin
AGOPsych	Agomelatin zur Behandlung majorer, depressiver Episoden im Verlauf schizophrener Psychosen
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
ANNSERS	Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale
ARMS	“at risk mental state”
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AWB	Anwendungsbeobachtung
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale
BDI	Beck- Depressions- Inventar
BK	Bonferroni- Korrektur
BL	Eingangsuntersuchung, „Baseline“
BMI	Body Mass Index
C-CASA	Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment
CDSS	Calgary Depression Scale in Schizophrenia
CGI	Clinical Global Impression
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung, „chronic obstructive pulmonary disease“
CSHF	Columbia Suicide History Form
CSSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CYP	Cytochrom P
DD	Differentialdiagnose

---

DISC1	„disrupted in schizoprenia“
df	Freiheitsgrade, „degrees of freedom“; statistischer Wert für die Anzahl unabhängiger Beobachtungen
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur, „European Medicines Agency“
EPS	extrapyramidalmotorische Störungen
ET	Early Termination
EU	Erwerbsunfähigkeit
F	F-Test, statistischer Test zur Prüfung der Gleichheit zweier Varianzen
GABA	Gamma-Aminobuttersäure, „gamma aminobutyric acid“
GABARA1	GABA- A- Rezeptor-alpha-Untereinheit 1
GAD1	Glutamat-Decarboxylase 1
GCP	Good Clinical Practice
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GP	globale Psychopathologie
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAM-D <sub>17</sub>	Hamilton Depression Scale, 17-items
HF	Herzfrequenz
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
HIOMT	Hydroxyindol-O-Methyltransferase
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
ICD-10/11	International Classification of Diseases, 10. bzw. 11. Auflage
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for

---

	registration of pharmaceuticals for human use
IQ	Intelligenzquotient
LOCF	„Last Observation Carried Forward“, statistisches Verfahren zum Umgang mit fehlenden Werten bei Datensätzen mit mehreren Messzeitpunkten
M	Morbus
MCCB	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery
MDE	Majore Depression, „major depressive episode“
mmHg	Millimeter auf der Quecksilbersäule
MT <sub>1,2</sub>	Melatoninrezeptor 1 bzw. 2
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test Version B
n	Anzahl
NAC	N-Acetylcystein
NIMH	National Institute of Mental Health
NW	Nebenwirkungen
p	p-Wert; statistische Kenngröße zur Bezeichnung der Irrtumswahrscheinlichkeit
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PI	Principal Investigator
PSP	Personal and Social Performance Scale
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
QT <sub>c</sub>	frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett
r	Pearson'scher Korrelationskoeffizient; normiertes Maß zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs parametrischer Daten
rANOVA	Varianzanalyse, „repeated-measure analysis of variance“
ρ	Spearman'scher Korrelationskoeffizient; normiertes Maß zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs nicht-parametrischer Daten
Raven-SPM	Raven-Standard Progressive Matrices

---

RLS	Restless-Legs-Syndrom
RNA	Ribonukleinsäure
RRdiast RRsyst	diastolischer Blutdruck nach Riva-Rocci systolischer Blutdruck nach Riva-Rocci
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAS	Simpson-Angus-Scale
SFQ	Sexual Functioning Questionnaire
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus, „single nucleotide polymorphism“
SPSS	Statistical Package for Social Studies
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, „reuptake-inhibitor“
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, „reuptake-inhibitor“
SWN	Subcutive Well-being on Neuroleptics Scale
t	t-Test
T <sub>1</sub>	Zeitpunkt vor der Behandlung mit Agomelatin
T <sub>2</sub>	Zeitpunkt nach der Behandlung mit Agomelatin
Tab	Tabelle
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
U	U-Test von Mann und Whitney
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
W	Studienwoche
WHO	World Health Organisation
ZI	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim
Z.n.	Zustand nach
Z-Wert	statistische Kenngröße für die Differenz eines Rohwerts vom Mittelwert

---

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Die Schizophrenie

Zwischen den ersten Versuchen, psychische Störungsbilder systematisch einzuordnen, und der heutigen Kategorisierung in der internationalen statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen, aus dem englischen Begriff International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems mit ICD abgekürzt, liegen mehr als dreihundert Jahre. Karl Ludwig Kahlbaum, ein deutscher Psychiater, fasste erstmals die bis dahin kursierenden Klassifikationssysteme zusammen, die bis ins 17. Jahrhundert zurückreichten, und stellte seine eigene Nosologie vor (Kahlbaum, 1863), die als Grundlage für Emil Kraepelins spätere Schriften gilt. Kahlbaum berücksichtigte dabei nicht nur die Symptomausprägung, sondern auch deren Verlauf über die Zeit (Kahlbaum & Berrios, 1996). Kraepelin stellte den psychotischen Störungen, mit *Dementia praecox* zu einer Einheit zusammengefasst, das manisch-depressive Irresein, die heutigen affektiven Störungen, gegenüber (Kraepelin, 1899). Bleuler prägte mit seiner Veröffentlichung von 1911 den bis heute gebräuchlichen Terminus der Schizophrenie (Bleuler, 1911), der Kraepelins Konzept der *Dementia praecox* ablöste. Dieser Wandel warf ein anderes Licht auf die Krankheit, die nun nicht mehr als dementielle Entwicklung begriffen wurde, sondern den Focus auf die Psychodynamik legte, die in einem Gespaltensein (von griechisch σχίζειν, „schizein“, spalten und φρήν, „phren“, Zwerchfell, welches im antiken Griechenland als Sitz der Seele galt) des Denkens, Handelns und Fühlens resultiert. Darüber hinaus teilte Bleuler die Symptome der Erkrankung in Grundsymptome und akzessorische Symptome ein, die in ähnlicher Form von Nancy Andreasen 70 Jahre später in ihrem Konzept der Positiv- und Negativsymptomatik (Andreasen, 1987) wieder aufgegriffen wurden. Obwohl im Lauf der Jahrhunderte verschiedene Aspekte und Begriffe kursierten, bleibt

---

die Geisteshaltung bestehen, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Störung des Selbst handelt: Wilhelm Griesinger postulierte die Entfremdung vom Selbst als Grundmerkmal der Krankheit (Griesinger, 1845). Krapelin nannte sie eine „eigenartige Zerstörung des inneren Zusammenhangs der psychischen Persönlichkeit“ (Krapelin, 1913), und Bleuler beschrieb ihre „elementarsten Störungen in einer mangelhaften Einheit, in einer Zersplitterung und Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit“ (Bleuler, 1983). Diese Ansichten reichen bis in die Gegenwart. Thomas Fuchs, der seit 2005 den Lehrstuhl für Philosophische Grundlagen der Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Heidelberg als einer der Nachfolger von Schneider innehat, fasst in einer Publikation von 2012 die Psychopathologie der Schizophrenie unter philosophischen Gesichtspunkten zusammen und kommt zu dem Schluss, dass die Schizophrenie „die Selbstzugehörigkeit der eigenen Empfindungen, Gedanken und Handlungen“ in Frage stellt und „schließlich die Person bei vollem Bewusstsein mit der Selbstaflösung“ bedroht (Fuchs, 2012).

### **1.1.1 Epidemiologie**

Da es kein einheitliches klinisches Profil der Schizophrenie gibt, ist die Diagnosestellung erschwert (Eaton, Hall, Macdonald, & McKibben, 2007). Aktuell wird eine Rekonzeptualisierung dahingehend diskutiert, dass es sich bei der Schizophrenie nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, sondern um unterschiedliche Pathophysiologien, die sich in ähnlicher Art und Weise manifestieren (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2009). Somit sind Abweichungen in den Ergebnissen von epidemiologischen Studien nicht verwunderlich. Dennoch sieht die World Health Organization (WHO) in ihrem Bericht des Global Burden of Disease die Schizophrenie als eine der

---

fünf am meisten einschränkenden Erkrankungen für die arbeitende Bevölkerung (World Health Organization, 2008). Eine Metaanalyse von 2004 benennt eine durchschnittliche Inzidenzrate von 15.2 pro 100.000 (McGrath et al., 2004). Entgegen früherer Annahmen eines ausgewogenen Geschlechterverhältnisses kommen McGrath und Kollegen zu dem Ergebnis, dass Männer häufiger, mit dem Faktor 1,4, betroffen sind, als Frauen. Männer erkranken zudem im Durchschnitt 3 - 4 Jahre früher (Häfner, 2003). Saha und Kollegen konnten in einer groß angelegten Metaanalyse eine durchschnittliche Punktprävalenz von 4,6 und eine durchschnittliche Lebenszeitprävalenz von 4 pro 1000 Personen ermitteln (Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005). Zudem leiden Menschen in urbanem Umfeld öfter an einer Schizophrenie (March et al., 2008). Dies wird einem erhöhten Stresspegel und einem ungünstigen sozialen Kontext in der Stadt zugeschrieben (A. Heinz, Deserno, & Reininghaus, 2013). Im Krankheitsverlauf kommt es außerdem zu einem „social drift“, indem Erkrankte häufig einen sozialen Abstieg infolge ihrer Psychose erfahren (O'Donoghue et al., 2014). Etwa 60 % der an Schizophrenie Erkrankten zeigen einen chronischen Krankheitsverlauf, und nur etwa ein Viertel der Betroffenen gesunden in den ersten fünf Erkrankungsjahren (Heiden & Hafner, 2000). Hayes und Kollegen konnten in einer Kohortenstudie unter der Bevölkerung Großbritanniens eine Zunahme der Mortalitätslücke zwischen Schizophrenen und der Normalbevölkerung zwischen 2000 und 2014 feststellen (Hayes, Marston, Walters, King, & Osborn, 2017).

### **1.1.2 Pathogenese**

Die Pathogenese der Schizophrenie scheint so vielgestaltig zu sein, wie das Spektrum der Symptome, das sie generieren kann. Der gegenwärtige Stand der Wissenschaft hat eine Vielzahl von Theorien formuliert, die sowohl genetische, epigenetische und

---

Umweltfaktoren umfassen, sodass ein multifaktorielles Geschehen anzunehmen ist. Engel hat dies in seinem Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodell postuliert (Engel, 1980). Etwa 40 Jahre später gilt das Modell, trotz berechtigter Kritik, immer noch als hinreichend etabliert (Papadimitriou, 2017), wobei die Schizophrenie auch bis dato immer noch weitgehend unverstanden ist (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008).

Es ist davon auszugehen, dass die makroskopischen Veränderungen eher Folge der zugrunde liegenden genetischen Abweichungen, als Krankheitsursache *per se* sind (Harrison, 1999). So werden seit längerem erhöhte Erkrankungsraten in der Verwandtschaft an Schizophrenie Erkrankter aufgezeigt (T. D. Cannon, Kaprio, Lonnqvist, Huttunen, & Koskenvuo, 1998; Gottesman, McGuffin, & Farmer, 1987; Sullivan, Kendler, & Neale, 2003). Die Entschlüsselung des Genoms machte eine weitere Präzisierung möglich: Es wurde eine Reihe von Suszeptibilitätsgenen identifiziert (Chubb, Bradshaw, Soares, Porteous, & Millar, 2008; Duan, 2007; Hanninen, 2008; Lewandowski, 2007; Nicodemus, 2007). Die Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium geht in ihrer Veröffentlichung von über 100 Genloci aus (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014), in denen die, mit der Schizophrenie assoziierten Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl. single nucleotide polymorphism, SNP) enthalten sind. Hierbei bleibt jedoch zu bedenken, dass viele SNPs zur genetisch bedingten Erkrankungswahrscheinlichkeit beitragen, jeder einzelne SNP quantitativ aber nur ein sehr geringes Erkrankungsrisiko birgt (Harrison, 2015).

Die genetische Grundlage der schizophrenen Erkrankung auf genannte Faktoren herunter zu brechen, scheint jedoch zu einfach (Harrison, 2015) und wird weder dem angenommenen, hoch polygenetischen Ursprung der Erkrankung gerecht, noch den Auswirkungen auf neuronale Netzwerke und Signalwege (Pocklington, O'Donovan, &

---

Owen, 2014) oder den epigenetischen Einflüssen (Cromby, Chung, Papadopoulos, & Talbot, 2016), auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

### **Veränderungen der Neurotransmitter**

Erste antipsychotische Behandlungsversuche fanden in den 1950er Jahren statt, doch es dauerte anschließend noch 20 Jahre, bis man einen der Wirkung zugrundeliegenden Mechanismus, die Blockade von Dopaminrezeptoren, fand (Carlsson, 1978). Diese Erkenntnis führte zur Dopaminhypothese der Schizophrenie, die in ihrer ursprünglichen Form eine übermäßige Dopaminaktivität für das Entstehen psychotischer Symptome verantwortlich machte (S. H. Snyder, 1976). Diese Annahme wurde von Davis und Kollegen in den 1990ern präzisiert, indem sie von einer erhöhten Dopamintransmission im mesolimbischen System als Auslöser der Produktivsymptomatik ausgingen, und einer Hypoaktivität in mesokortikalen Hirnarealen Negativsymptome und kognitive Defizite zuschrieben (Davis, Kahn, Ko, & Davidson, 1991). Einige Autoren postulierten später, dass eine derartige Vereinfachung der Pathogenese ausschließlich auf das dopaminerge System nicht zulässig sein könne, da in diesem Fall zum einen schizophrene Patienten mit den gängigen, an Dopaminrezeptoren wirkenden Medikamenten, besser behandelbar sein müssten, und zum anderen Substanzen wie Clozapin, die nur eine vernachlässigbare Affinität zu Dopaminrezeptoren haben, eigentlich nicht wirken dürften (Kapur & Seeman, 2000). Heute stehen daher weitere Neurotransmitter im Focus:

Schwartz und Kollegen lieferten einen Überblick über die Glutamathypothese, die von einer Dysbalance der Dopamin-vermittelten Signalübertragung mit entsprechend erhöhter oder erniedrigter Intensität ausgeht und aus einer reduzierten glutamatergen Neurotransmission resultiert (Schwartz, Sachdeva, & Stahl, 2012). Große Hoffnungen

---

wurden 2014 in Bitopertin, einen Agonisten am metabotropen Glutamatrezeptor (Parrott et al., 2014), gesetzt, die sich jedoch nicht erfüllten (Kingwell, 2014). Aktuell wird N-Acetylcystein (NAC) untersucht, welches aufgrund seines modulatorischen Einflusses auf den Stoffwechsel von Glutamat und als Vorläufersubstanz von Glutathion eine neuroprotektive Wirksamkeit besitzt und daher insbesondere zur Frühbehandlung im Prodromalstadium geeignet scheint (Asevedo, Cunha, Zugman, Mansur, & Brietzke, 2012). Im Fokus weiterführender Untersuchungen steht zudem der Neuro- modulator Adenosin (Lara & Souza, 2000). Eine Funktionsstörung Adenosin nutzender Neurone könnte zu den oben beschriebenen, charakteristischen Veränderungen der verschiedenen Neurotransmitter führen (Boison, Singer, Shen, Feldon, & Yee, 2012). Ebenso werden die Schnittmengen mit dem Serotoninsystem untersucht, da dieses zum einen maßgeblich an der Affektregulation beteiligt ist (Dayan & Huys, 2008) und zum anderen von mehreren, etablierten Antipsychotika wie Clozapin, Risperidon oder Olanzapin, moduliert wird (Meltzer, Massey, & Horiguchi, 2012). Die beiden Serotonin- rezeptoren, 5- Hydroxytryptamin-(HT)<sub>1A</sub>- und 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor, beeinflussen die Do- paminausschüttung und lassen sich so in die Dopaminhypothese integrieren (Ago, Koyama, Baba, & Matsuda, 2003; Ichikawa et al., 2001). Dafür spricht, dass der 5HT<sub>2A</sub>- Rezeptor Angriffspunkt halluzinogener Drogen ist (Gonzalez-Maeso, 2008) und Verän- derungen in diesem psychotische Symptome auslösen können (Aghajanian & Marek, 2000).

Neuerdings wächst auch das Interesse an Melatonin, das wohlmöglich im Pathome- chanismus der Schizophrenie eine Rolle spielt (Morera-Fumero & Abreu-Gonzalez, 2013). Es ist bekannt, dass es bei schizophrenen Erkrankungen zu einer verminderten Nachtausschüttung (Monteleone, Natale, La Rocca, & Maj, 1997) und zu veränderten Serum- und Liquorspiegeln von Melatonin kommt (G. Bersani, Mameli, Garavini, Pancheri, & Nordio, 2003). Diese Erkenntnis ist eine wichtige Verbindung zur affektiven

---

Dysregulation (F. Bersani, Iannitelli, Pacitti, & Bersani, 2012), sowohl im Rahmen der unipolaren Depression als auch der bipolaren Störung (Srinivasan, 2006), mit welchen die Schizophrenie symptomatische Überlappungen besitzt. Die Rolle antidepressiver Therapien und deren Auswirkungen auf die Affektregulation schizophrener Patienten haben somit in der Wissenschaft an Bedeutung gewonnen und bedürfen in Zukunft weiterer Betrachtung.

### **Psychosoziale, gesundheitliche und Umweltfaktoren, Gebrauch psychotroper Substanzen**

Viele Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Erkrankungshäufigkeit und den Lebensumständen feststellen (A. S. Brown, 2011; Marcelis, Takei, & Os, 1999; Mortensen, 1999). Bis in die Pubertät ist das Aufwachsen in einer Stadt, im Vergleich zu ländlichen Regionen, mit einem höheren Erkrankungsrisiko behaftet, abhängig von der Dauer des Aufenthaltes und dem Grad der Urbanisierung (March et al., 2008; Pedersen & Mortensen, 2001). Zudem geht Migration sowohl bei der Erst- als auch bei der Zweitgeneration mit einem erhöhten Schizophrenierisiko einher (Cantor-Graae & Selten, 2005). Häufig repliziert wurde ein um 5 - 15 % erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Kindern, die in den Wintermonaten geboren wurden (Davies, Welham, Chant, Torrey, & McGrath, 2003). Es sind weitere Risikofaktoren der fötalen und perinatalen Phase bekannt, darunter Infektionen mit bspw. Herpes Simplex Virus oder Rötelnvirus (A. S. Brown & Derkits, 2010), das Alter der Eltern (Miller, 2011), Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (M. Cannon, Jones, & Murray, 2002; Verdoux, 1997) oder Mangelernährung *in utero* (Schaefer et al., 2000). Zudem gelten belastende Lebensereignisse als Suszeptibilitätsfaktor (G. W. Brown & Birley, 1968), vor allem Traumata in der Kindheit werden diskutiert (Morgan & Fisher, 2007). Der Konsum von Cannabis

---

führt zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko (T. Moore et al., 2007), ein erheblicher Konsum geht mit einem sechsfach erhöhten Risiko einher (Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg, & Lewis, 2002). Man geht unter anderem davon aus, dass Cannabis über die Cannabinoidrezeptoren die Dopaminaktivität, besonders bei genetischer Prädisposition (Caspi, 2005), verstärkt (Morrison & Murray, 2009).

### **1.1.3 Symptomatik**

Schneider führte in einer Monographie 1939 die Ordnung der Symptome in einen ersten und zweiten Rang ein (Schneider, 1939), die als Grundlage zur Erstellung der Diagnosekriterien der ICD gilt. Schneider führte damit eine Gewichtung der Symptome ein, indem er davon ausging, dass eine Schizophrenie mit höherer Wahrscheinlichkeit beim Auftreten der Erstrangsymptome vorliegt. In der ICD-10 werden die Symptome acht Gruppen zugeordnet, von denen die ersten den Erstrangsymptomen nach Schneider entsprechen (s. Tab. 1). Zur Diagnosestellung muss mindestens ein Symptom aus der Gruppe 1 - 4, oder mindestens zwei aus der Gruppe 5 - 8 fast ständig über einen Monat oder länger vorliegen (ICD-10).

1. Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung
2. Kontroll-, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
3. Kommentierende oder dialogisierende Stimmen
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer, bizarrer Wahn
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet von Wahngedanken oder anhaltenden überwertigen Ideen (täglich über Wochen oder Monate auftretend)
6. Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden, Neologismen
7. Katatone Symptome (Erregung, Haltungstereotypien, Flexibilitas cerea, Negativismus, Mutismus, Stupor)
8. Negativsymptomatik (Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung, sozialer Rückzug)
9. Wesensänderung (Ziellosigkeit, Trägheit)

**Tabelle 1. ICD-10 Diagnosekriterien der Schizophrenie**

Abkürzungen: ICD-10 – International Classification of Diseases

Eine eher klinische Sichtweise schaffte Andreasen, indem sie eine Einteilung in Positiv- und Negativsymptome einführte. Zu den Positivsymptomen zählt sie produktiv-psychotische Symptome mit formalgedanklichen Störungen, Halluzinationen und bizarrem Verhalten. Negativsymptome sind dagegen Affektverflachung, Alogie, Apathie, Anhedonie und Aufmerksamkeitsstörungen (Andreasen, 1982). Die Negativsymptome weisen große Schnittmengen mit depressiven Symptomen auf, so beispielsweise Anhedonie, Antriebsminderung und sozialer Rückzug (Heiden, Leber, & Hafner, 2016; Rocca et al., 2005; Sax et al., 1996). Auch milde ausgeprägte Symptome eines medikamenten-induzierten Parkinsonismus, wie leichte Verlangsamung, Hypomimie etc. können als depressiven Zustand fehlgedeutet werden (Barnes & McPhillips, 1995; Norman & Malla, 1991). Eine weitere Gemeinsamkeit besteht im Auftreten kognitiver Defizite, die bereits im Prodromalstadium einer Schizophrenie (Kane & Lencz, 2008) auftreten können und mit zunehmender Schwere von psychotischer und Negativsymptomatik korrelieren (O'Leary et al., 2000). In depressiven Patienten gehören kognitive

---

Einbußen zu den häufigsten Symptomen (MacQueen & Memedovich, 2017; H. R. Snyder, 2013), jedoch gibt es keine störungsspezifischen Unterschiede (Stefanopoulou et al., 2009).

Die hohe symptomatische Überlappung zwischen schizophrener Negativsymptomatik und Symptomen einer eigenständigen depressiven Episode stellen den Behandler oftmals vor eine erhebliche klinische Herausforderung. Derzeit scheint die Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) das verlässlichste Instrument zur Bestimmung depressiver Symptome bei schizophrenen Patienten zu sein und sich dabei am wenigsten mit den oben genannten Bereichen zu überschneiden (Lako et al., 2012; Schennach, 2012).

#### **1.1.4 Diagnostik und Differentialdiagnostik**

Die Sensitivität und Spezifität der Erstrangsymptome nach Schneider sind mehrfach diskutiert worden (Cutting, 2015; A. Heinz, Voss, M., Lawrie, S. M., Mishara, A., Bauer, M., Gallinat, J., Juckel, G., Lang, U., Rapp, M., Falkai, P., Strik, W., Krystal, J., Abi-Dargham, A., Galderisi, S., 2016). Die American Psychiatric Association hat der wachsenden Kritik Rechnung getragen, indem in der 5. Version des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), der amerikanischen Entsprechung der ICD, nun mindestens zwei der charakteristischen Symptome wahnhafte Denkinhalte, Halluzinationen und desorganisierte Sprache vorliegen müssen (Tandon et al., 2013). In der ICD-10 blieb die Bedeutung der Erstrangsymptome bestehen. Die Erstellung der ICD-11 ist indes noch nicht abgeschlossen, es zeichnet sich allerdings eine weitere Angleichung der beiden Diagnostikmanuale DSM und ICD ab (Gaebel, Zielasek, & Cleveland, 2013).

---

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), die sich derzeit in Überarbeitung befindet, empfiehlt mittels Zusatzdiagnostik, wie Bestimmung von Laborwerten, kraniieller Bildgebung und Drogenscreening organische bzw. substanzbedingte psychotische Störungen auszuschließen (DGPPN, 2006). Hausmann stellt in einem Review einen Algorithmus zur Differentialdiagnostik vor (Hausmann & Fleischhacker, 2002): Nach Ausschluss organischer, medikamenten- oder drogeninduzierter Ursachen und Abgrenzung von Negativsymptomen soll bei depressiven und psychotischen Symptomen zwischen einem Rezidiv der Schizophrenie (F 20.0), einer depressiven Episode einer schizoaffektiven Störung (F 25.1) und einer wahnhaften Depression (F 32.2) unterschieden werden. Bestehen neben depressiven keine psychotischen Symptome, kann, je nach Vorgeschichte, ein „at risk mental state“ (ARMS) der Schizophrenie oder eine postschizophrene Depression (F 20.4) vorliegen.

In 3.4.1 werden verschiedene, gut etablierte Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen zur Erfassung der Symptome beschrieben. Wie in 1.1.3 (Symptomatik) dargestellt, gibt es insbesondere zwischen der Schizophrenie und der Depression Schnittmengen, die differentialdiagnostische Überlegungen erschweren.

---

## 1.2 Die Depression

Die Depression wurde zunächst mit dem Begriff Melancholie beschrieben. Dieser hat seinen Ursprung in der antiken Humorallehre, die von einem Überschuss schwarzer Galle ausging, und den Terminus aus griechisch μέλας „*melas*“, schwarz, und χολή „*cholé*“, Galle, zusammensetzte. Melancholie galt zu jener Zeit nicht als Krankheit, sondern als eine Art der Konstitution des Menschen. Robert Burton (1577-1640) beschrieb später in der „Anatomie der Melancholie“ psychische, biologische und soziokulturelle Voraussetzungen zur Entstehung. Im Verlauf wurde der gängige Ausdruck Melancholie zunehmend durch den Begriff der Depression ersetzt. In der gegenwärtigen Psychiatrie wird, nach ICD, der Terminus der majoren Depression oder depressiven Störung verwendet mit Episoden unterschiedlicher Schwere und Dauer.

### 1.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz depressiver Symptome bei schizophrenen Patienten wird in der Literatur von 5 - 75 % angegeben (Gruber, Falkai, & Hasan, 2015). Nach der ersten psychotischen Episode leiden bereits 17 - 83 % an depressiven Symptomen (Addington, Addington, & Patten, 1998; Bottlender, Strauss, & Moller, 2000; Romm, 2010). Dabei scheint die breite Varianz an heterogenen Studienpopulationen, unterschiedlichen Messinstrumenten und nicht zuletzt verschiedenen Definitionen depressiver Symptome zu liegen. Depression bei Schizophrenie geht mit einer Einschränkung des Funktionsniveaus und höheren Rehospitalisierungsraten einher (Gruber et al., 2015). Zudem ist die Depression an sich (Hawton, Casanas, Haw, & Saunders, 2013), als auch im Rahmen einer psychotischen Grunderkrankung, mit einem erhöhten Suizidrisiko behaftet (Upthegrove, Ross, Brunet, McCollum, & Jones, 2014).

---

Vor diesem Hintergrund scheint eine effektive Behandlung depressiver Symptome unumgänglich, um die Prognose zu verbessern und die Suizidraten zu minimieren. Die Evidenzlage zur Depressionsbehandlung im Rahmen schizophrener Erkrankungen ist bis *dato* jedoch unzureichend (Upthegrove, Marwaha, & Birchwood, 2017).

## **1.2.2 Pathogenese**

### **Makroskopische Veränderungen**

Im Allgemeinen wird die Hypothese vertreten, dass eine veränderte Zellplastizität in verschiedenen Gehirnarealen, wie dem orbitalen und ventrolateralen präfrontalen Kortex (Drevets, Price, & Furey, 2008), dem Hippocampus, der Amygdala, dem Putamen und dem Nucleus caudatus (Drevets et al., 2008) vorliegt. Dies ist nicht depressionspezifisch, sondern überschneidet sich mit bipolaren (Botteron, Raichle, Drevets, Heath, & Todd, 2002; Drevets et al., 1997) wie psychotischen Störungsbildern (Coryell, Nopoulos, Drevets, Wilson, & Andreasen, 2005).

### **Genetische Faktoren und Veränderungen im Neurotransmittersystem**

Von einem Mangel an Neurotransmittern ausgehend, rückte die Depression als Erkrankung mit biochemischen Ursachen mit der Serotoninmangelhypothese in den 1960er Jahren in den wissenschaftlichen Focus (Schildkraut, 1965). Es folgten Untersuchungen zu Pathophysiologie und Auswirkungen veränderter Neurotransmitterkonzentrationen im Serotonin- (Mann, Brent, & Arango, 2001), Noradrenalin- (Elhwuegi, 2004) und  $\gamma$ -Aminobuttersäure- (GABA)- Stoffwechsel (Petty, 1994; Tunnicliff & Malatynska, 2003). Genetische Studien geben Hinweise auf Suszeptibilitätsgene und

Rezeptorpolymorphismen (Horiuchi, 2004; Yamada, Watanabe, Iwayama-Shigeno, & Yoshikawa, 2003), auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

„Mittlerweile geht man nicht mehr von einer isolierten Neurotransmitterstörung aus, im Vordergrund der Diskussion steht die Hypothese einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter, vor allem auf Rezeptorebene, ein gut validiertes Depressionsmodell lässt sich dadurch jedoch nicht ableiten.“ (Bauer, 2016, S.24).

### **Psychosoziale, gesundheitliche und Umweltfaktoren**

Kendler und Kollegen stellten ein Modell möglicher Risikofaktoren für Frauen und Männer vor, das genetische Einflüsse, psychosoziale und Umweltfaktoren (s. Tab. 2) in verschiedenen Lebensphasen mit einbezieht (Kendler, Gardner, & Prescott, 2002, 2006). Zwischen den Geschlechtern gab es nur geringfügige Unterschiede in der Verteilung der Risikofaktoren (Kendler et al., 2006).

<b>Lebensphase</b>	<b>Risikofaktor</b>
Kindheit	prädisponierende genetische Einflüsse, gestörte familiäre Umgebung, sexueller Missbrauch, früher Verlust enger Beziehungspersonen
Frühe Adoleszenz	prädisponierende Persönlichkeitszüge (bspw. Neurotizismus, geringes Selbstwertgefühl), frühe Manifestation einer Angst- oder Verhaltensstörung
Späte Adoleszenz	geringe Bildungserfolge, Exposition traumatischer Erlebnisse und adverser Umstände, geringe soziale Unterstützung, Substanzmissbrauch
Erwachsenenalter	Scheidung, frühere depressive Episode
Spätes Erwachsenenalter	Schwierigkeiten in der Partnerschaft, kürzliche stressreiche Lebenssituationen und Schwierigkeiten

**Tabelle 2. Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer Depression**

Nach Kendler et al., 2002 und 2006

---

### 1.2.3 Diagnostik und Differentialdiagnostik

Die Depression gehört in die Gruppe der affektiven Störungen, die Erkrankungen mit Veränderungen der Stimmung und des Antriebs beinhalten. Die Diagnose wird nach klinischer Symptomatik und Erkrankungsverlauf gestellt. Mittlerweile gibt es eine Reihe strukturierter Interviews zur Depressionsdiagnostik und zum -verlauf, wie bspw. die Hamilton-Depressions-Skala (HAM-D) (Hamilton, 1960). Zusätzlich finden Fragebögen zur Selbsteinschätzung Verwendung, wie das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Richter, Werner, Heerlein, Kraus, & Sauer, 1998). Die Diagnose einer depressiven Episode (F32.-) nach ICD-10 wird gestellt, wenn eine gedrückte Stimmung, eine Verminderung in Antrieb, Aktivität und Freudfähigkeit, Konzentrationsstörung und Interessenverlust und ein gestörter Schlaf mit Schlafstörungen oder Früherwachen vorliegen. Es liegen oft begleitend körperliche Symptome wie ein Morgentief, Appetitverlust, Agitiertheit oder Libidoverlust vor (Dilling, Mombour, & Schmidt, 2011). In Abhängigkeit von Anzahl und Schwere der Symptome wird in leicht- (F32.0), mittel- (F32.1) und schwergradige (F32.2) Depression unterschieden. Die Diagnose einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3) kann vergeben werden, wenn die Kriterien einer schweren depressiven Episode erfüllt sind und Halluzinationen, Wahnideen, eine psychomotorische Hemmung oder Stupor bestehen. Die Depression zeigt oftmals einen wiederkehrenden Verlauf und wird dann unter der rezidivierenden depressiven Störung (F33.-) erfasst. Depressive Symptome können reaktiv auch bei anderen psychischen sowie körperlichen Erkrankungen auftreten und müssen von der primär affektiven Störung unterschieden werden. Eine Schwierigkeit besteht in der Abgrenzung zur schizophrenen Negativsymptomatik und weiteren Begleiterscheinungen wie kognitiven Defiziten (vgl. 1.1.3).

---

#### **1.2.4 Depression im Rahmen psychotischer Grunderkrankungen**

Bereits Bleuler argumentierte, dass Störungen des Affekts einen wesentlichen Anteil der Schizophrenie ausmachen und Sinnestäuschungen und Wahnvorstellungen eher akzessorische Symptome seien. Davon ausgehend, erfolgte die gängige Einteilung in affektive und nicht-affektive Psychosen und die hierarchische Vorgehensweise zur Diagnosestellung im Schichtenmodell von Jaspers (Birchwood, 2003; Birchwood, Iqbal, & Upthegrove, 2005; Gruber et al., 2015). Demzufolge treten affektive Symptome beim Vorliegen typischer schizophrener Symptome in den Hintergrund, sodass erstere lange unbeachtet bleiben. Die Überlappung von verschiedenen Symptomen der Depression und der Schizophrenie, aber auch die eher dünne wissenschaftliche Datenlage zu diesem Thema, erschweren die Diagnosestellung und den Umgang damit in Klinik und Praxis (Gruber et al., 2015). Birchwood argumentiert, dass es mehrere psychologische Pfade zur Entwicklung einer Depression bei schizophrenen Patienten gibt (Birchwood et al., 2005). Erstens ist die Diagnose Schizophrenie und die damit verbundenen prognostischen psychosozialen Einschränkungen als depressionsförderndes Lebensereignis zu sehen (Rooske & Birchwood, 1998). Zweitens steht die Entwicklung depressiver Symptome im Zusammenhang mit akustischen Halluzinationen im Sinne von Stimmenhören, sodass in einer Studie 75 % der befragten Personen, die Stimmen hörten, auf dem BDI als schwergradig depressiv eingestuft wurden (Birchwood, Meaden, Trower, Gilbert, & Plaistow, 2000). Drittens stellt Birchwood die Hypothese auf, dass eine Depression vor allem dann auftritt, wenn sich Patienten in der akuten Krankheitsphase in ihrem paranoiden Erleben hilflos vorkommen und wenig oder keine wirksamen „Sicherheitsstrategien“ dafür haben (Birchwood et al., 2005; Freeman, Garety, & Kuipers, 2001). Darüber hinaus scheinen vor allem Patienten, die nach einer ersten psychotischen Episode sehr beschämt sind, einen Verlust von Kontrolle und Sinnhaftigkeit ihres Lebens verspüren und weiterhin unter psychotischen Symptomen leiden,

---

ebenso wie länger unbehandelt geblieben waren, mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Depression zu entwickeln (Upthegrove et al., 2014).

Depressive Symptome können in jedem Stadium einer Schizophrenie auftreten, so im Prodromalstadium (Addington et al., 1998; Krabbendam et al., 2005), im Rahmen der Ersterkrankung (Addington et al., 1998; Koreen et al., 1993) oder einer akuten Krankheitsphase, in Begleitung einer Residualsymptomatik, als antipsychotika-induzierte oder postschizophrene Depression (Gruber et al., 2015).

In der ICD-10 werden depressive Symptome im Rahmen schizophrener Psychosen lediglich unter F20.4, der postschizophrenen Depression, abgebildet (Dilling et al., 2011). Die Diagnose darf allerdings nur dann gestellt werden, wenn die Hauptsymptome einer Depression in zeitlichem Zusammenhang (in den letzten 12 Monaten) mit einer schizophrenen Episode auftreten, von welcher noch einige Restsymptome vorhanden sein müssen, die affektive Symptomatik jedoch das klinische Bild beherrscht (Dilling et al., 2011).

### **1.3 Schizophrenie und Depression – unterschiedliche Krankheitsentitäten?**

Nachdem Kreapelin eine klare Trennung von psychotischen und affektiven Störungen postuliert hat, sind mit der Einführung molekularbiologischer Untersuchungsmethoden in der Psychiatrie neue Möglichkeiten entstanden, die Prädisposition und Ätiologie psychischer Erkrankungen zu untersuchen. Es finden sich erste Hinweise auf Gemeinsamkeiten beider Krankheitsentitäten, die die dichotome Sichtweise in Frage stellen (Craddock & Owen, 2005). So konnten mehrere Suszeptibilitätsgene nachgewiesen werden, die sowohl mit der Schizophrenie als auch mit bipolaren Störungen in Verbin-

---

derung gebracht werden können (Berrettini, 2003), wie der D-Aminosäureoxidaseaktivator oder „disrupted in schizophrenia“ (DISC1) (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2005). Man geht heute eher davon aus, dass Gruppen korrespondierender Gene Risiken für verschiedene psychopathologische Bereiche bergen, die für krankheitsübergreifende Störungen entsprechender Hirnregionen verantwortlich sind (Craddock & Owen, 2005). Birchwood und Kollegen postulieren, wie in 1.2.4 beschrieben, drei Hauptpfade, auf denen Depression bei Schizophrenie entstehen kann und heben dabei die Wechselwirkungen zwischen beiden hervor (Birchwood, 2003; Birchwood et al., 2005).

Neurobiologische Untersuchungen geben Hinweise auf Dysregulationen im Immunsystem und Auswirkungen von oxidativem Stress (Maes, Galecki, Chang, & Berk, 2011), von denen man annimmt, dass sie entweder die Grundlage der Komorbidität von Schizophrenie und Depression bilden oder als nachgewiesener Bestandteil der Entstehung der Schizophrenie eine depressive Entwicklung begünstigen (G. Anderson, Maes, & Berk, 2013).

Neben den genannten Schnittmengen ist zudem eine differentialdiagnostische Abgrenzung von schizoaffektiven Störungen, Nebenwirkungen von Antipsychotika, schizophrenen Negativsymptomen und Auswirkungen von Drogenintoxikationen oder -entzug (Gruber et al., 2015) zu beachten, wie an anderer Stelle bereits ausgeführt wurde (vgl. 1.1.4).

#### **1.4 Therapieoptionen und Limitationen**

Die S3-Leitlinie für Schizophrenie der DGPPN von 2006 befindet sich derzeit in Bearbeitung. In dieser wird beim Auftreten depressiver Symptome zunächst eine Überprü-

---

fung der antipsychotischen Medikation und eine entsprechende Dosisanpassung empfohlen, ebenso wie die Behandlung belastender Nebenwirkungen, unter Umständen auch ein Wechsel des Antipsychotikums zu Gunsten einer Substanz mit günstigerem Nebenwirkungsspektrum. Gemäß Leitlinie kann bei Persistenz der depressiven Symptome nach Optimierung der antipsychotischen Medikation auch ein Behandlungsversuch mit einem Antidepressivum begonnen werden (DGPPN, 2006). Die Evidenz zur Wirksam- und Verträglichkeit antidepressiver Substanzen in schizophrenen Populationen ist eingeschränkt; bereits 2002 wiesen Whitehead und Kollegen in einer Cochrane-Analyse auf die unzureichende Datenlage hin (Whitehead, Moss, Cardno, & Lewis, 2002). Daran hat sich bis heute leider nichts geändert, sodass auch jüngere Übersichtsarbeiten zu diesem Ergebnis kommen (Kreyenbuhl, Buchanan, Dickerson, & Dixon, 2010). Imipramin, Reboxetin, Venlafaxin und Duloxetin wurden erfolgreich in der Behandlung depressiver Symptome bei Patienten mit Schizophrenie eingesetzt (Zink, Englisch, & Meyer-Lindenberg, 2010). Darüber hinaus fanden sich auch kasuistische Anhaltspunkte für eine Wirksamkeit von Bupropion (Englisch, Inta, Eer, & Zink, 2010). Die Leitlinie empfiehlt aufgrund der eingeschränkten Datenlage lediglich die Verwendung von Trazodon oder trizyklischer Antidepressiva (DGPPN, 2006). Da bei diesen Substanzen, vor allen in Kombination mit Antipsychotika der zweiten Generation, mit therapielimitierenden Nebenwirkungen wie Appetitsteigerung, Gewichtszunahme und Veränderungen der kardialen Reizüberleitung gerechnet werden muss (Carvalho, Sharma, Brunoni, Vieta, & Fava, 2016), ist eine Erweiterung des Spektrums antidepressiver Substanzen bei an Schizophrenie Erkrankten dringend notwendig.

Auf nicht medikamentöse Bestandteile der Therapie wie kognitive Verhaltenstherapie, soziales Kompetenztraining, Psychoedukation und Drogenabstinenz soll hier nicht weiter eingegangen werden.

## 1.5 Agomelatin

Der Wirkstoff Agomelatin (S-20098, AGO) ist unter den Handelsnamen Valdoxan, Melitor und Thymanax erhältlich und wird von Les Laboratoires Servier hergestellt. Anfang 2009 erhielt Valdoxan die europäische Zulassung zur Therapie der majoreren Depression im Erwachsenenalter (European Medicines Agency, 2016). In den Zulassungsstudien waren Patienten mit schizophrener Grunderkrankung allerdings ausgeschlossen (Dolder, Nelson, & Snider, 2008). Eine Tablette enthält 25 mg des Wirkstoffs, die empfohlene Tagesdosis beträgt 25 mg und kann auf 50 mg gesteigert werden. Diese wird als tägliche Einmalgabe zum Schlafengehen eingenommen. Der Wirkstoff N-(2-[7-Methoxynaphthalen-1-yl]ethyl)acetamid ist seit den 1990er Jahren bekannt und wurde zunächst in Versuchsreihen mit synthetischen Naphthalen-Melatonin-Agonisten (Yous, 1992) eingesetzt. Später folgten Untersuchungen zu antidepressiven und anxiolytischen Effekten von AGO.

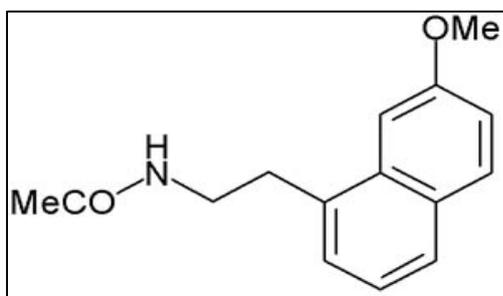


Abbildung 1. Strukturformel von AGO

Aus Venkat, 2010

AGO wird gut und schnell ( $\geq 80\%$ ) nach oraler Einnahme resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist aufgrund des First-Pass-Effekts niedrig ( $< 5\%$ ). Es existieren deutliche interindividuelle Unterschiede, sodass die Bioverfügbarkeit bei Frauen größer ist als bei Männern. Die Peak-Plasma-Konzentration wird nach ein bis zwei Stunden erreicht, mit höherer Dosierung tritt eine Sättigung des First-Pass-Effekts auf (European Medicines Agency, 2009, updated 2013). Die Plasma-Eiweißbindung ist mit 95 % hoch, davon liegen etwa 35 % an Serum-Albumin und etwa 36 % an saures Alpha-1-Glykoprotein gebunden vor. Die Bindung wird nicht durch die Dosis von AGO, das Patientenalter oder renale Funkti-

---

onsstörungen beeinflusst. Bei Patienten mit Leberschäden ist der Anteil ungebundener AGOs höher (Venkat Rao, 2010). AGO wird nach oraler Aufnahme schnell metabolisiert, v.a. über das hepatische Isoenzym CYP1A2, daneben auch über CYP2C9 und CYP2C19. Durch Demethylierung und Hydroxylierung entstehen die Hauptmetabolite S-21517 (N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)ethyl]acetamid) und S-21540 (N-[2-(3-Hydroxy-7-methoxynaphtalen-1-yl)ethyl]acetamid) (Zupancic & Guilleminault, 2006). Der Metabolit S-21517 bindet mit gleicher Intensität an 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren wie AGO, wohingegen S-21540 eine zehnfach geringere Affinität aufweist (Chagraoui, Protais, Filloux, & Mocaer, 2003). Die Metaboliten von AGO werden nach kurzer Zeit eliminiert, die Halbwertszeit beträgt lediglich ein bis zwei Stunden. Die Substanzen werden zu 80 % über den Urin und wenig auch über den Stuhl ausgeschieden (Dolder et al., 2008). Es liegen limitierte Daten vor, die keine Hinweise auf eine Akkumulation der aktiven Metaboliten bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung liefern. Bei Leberfunktionsstörungen resultieren höhere Plasmaspiegel von AGO. Bei älteren Patienten muss keine Dosisanpassung erfolgen. Es konnten zudem keine Unterschiede im Metabolismus von AGO zwischen unterschiedlichen Ethnien gefunden werden (European Medicines Agency, 2009, updated 2013).

### **1.5.1 Wirkmechanismus**

#### **Rezeptorprofil und Wirkung auf Neurotransmitterebene**

Aufgrund der Wirkung sowohl auf serotonerge als auch auf melatonerge Rezeptoren, beeinflusst AGO mehrere Neurotransmittersysteme im Zentralnervensystem. AGO ist ein Antagonist des serotonergen 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptors und bindet zudem agonistisch an den Melatonin-(MT)-Rezeptoren MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>- Rezeptor (Zupancic & Guilleminault,

---

2006). Darüber hinaus besitzt AGO keine oder eine lediglich vernachlässigbare Affinität zu anderen 5-HT-Rezeptoren (Millan et al., 2003). Infolge seiner Wirkung auf serotonerge Rezeptoren kommt es unter Behandlung mit AGO zu einem sekundären dosisabhängigen Konzentrationsanstieg von Dopamin und Noradrenalin im frontalen Kortex (Millan et al., 2003): Die Aktivierung von 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren inhibiert über GABAerge Neurotransmission die Ausschüttung von Dopamin im Gehirn (Matteo, De Blasi, Di Giulio, & Esposito, 2001), wohingegen eine Blockade von 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren die Dopaminkonzentration im Zentralnervensystem erhöht (Dremencov et al., 2005; Matteo et al., 2001) und einen Wirkmechanismus vieler, etablierter Antidepressiva darstellt (Kent, 2000). Die neuronale Aktivierung mit Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin nach Gabe von AGO ist vermutlich nicht nur 5-HT-Rezeptor-abhängig: Wird AGO mit einem Melatoninantagonisten kombiniert, fällt der Effekt geringer aus (Stahl, 2014), sodass von einem synergistischen Effekt der beiden Rezeptorgruppen auszugehen ist (Chenu, El Mansari, & Blier, 2013). Wir vermuten, dass der kompetitive Antagonismus an serotonergen 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren, begleitet von einer Zunahme von Dopamin und Noradrenalin im frontalen Kortex, zu einer Steigerung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit führen könnte (s. 5.1.5).

### **Antidepressive Wirkung**

Die antidepressive Wirkung wurde zunächst in Tiermodellen erprobt (Barden et al., 2005; Bourin, Mocaer, & Porsolt, 2004; Papp, Gruca, Boyer, & Mocaer, 2003). In anschließenden Untersuchungen am Menschen wurde AGO sowohl im Vergleich mit *placebo* (Dolder et al., 2008) als auch mit anderen, bereits etablierten Wirkstoffen (Taylor, Sparshatt, Varma, & Olofinjana, 2014) als wirksames Antidepressivum eingestuft, wobei die globale Wirksamkeit kontrovers diskutiert wird: Während AGO sowohl in der

---

Behandlung depressiver Symptome, als auch in der Rezidivprophylaxe depressiver Erkrankungen eine vergleichbare Wirksamkeit zeigte wie andere Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin- und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI und SSNRI) (Guaiana et al., 2013), wurde in einem Review der Arbeitsgruppe um Andrea Cipriani aus dem Jahr 2013 die Effizienz von AGO unter Hinweis auf einen Publikationsbias in Frage gestellt (Koesters, Guaiana, Cipriani, Becker, & Barbui, 2013). Eine aktuelle Metaanalyse, ebenfalls von Cipriani et al., attestiert AGO hingegen eine mit anderen Antidepressiva wiederum vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit (Cipriani, 2018). Den genannten Studien gemein ist – wie bei Zulassungsstudien für Antidepressiva generell üblich – dass das Vorliegen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis ein Ausschlusskriterium darstellte. Demzufolge ist trotz der umfassenden Datenlage bislang keine Aussage zur Wirksamkeit von AGO in der Subgruppe schizophrener Patienten mit majorer depressiver Episode (MDE) möglich.

### **Einfluss auf die zirkadiane Rhythmik**

Die Rolle von Melatonin als endogener Zeitgeber ist seit längerem bekannt (Armstrong, 1989). Melatonin und Melatoninagonisten - wie AGO - wirken über die beiden Melatoninrezeptoren MT<sub>1</sub>, früher ML<sub>1A</sub> (Reppert, Weaver, & Ebisawa, 1994) bezeichnet und MT<sub>2</sub>, ehemals ML<sub>1B</sub> (Reppert et al., 1995). Beide kommen im Menschen sowohl im Zentralnervensystem, als auch in der Peripherie vor (Dubocovich et al., 2010). Das melatonerge Wirkprofil von AGO ist insofern im Rahmen einer Depressionsbehandlung von Belang, da Schlafstörungen und eine abweichende zirkadiane Rhythmik zu den Hauptsymptomen der majoren Depression gehören und mit deren Ausmaß korrelieren (Sou tre, 1989). AGO beeinflusst den zirkadianen Rhythmus in

---

vergleichbarem Ausmaß wie Melatonin (Redman, Guardiola-Lemaitre, Brown, Delagrange, & Armstrong, 1995), in dosisabhängiger Wirkung (Martinet, Guardiola-Lemaitre, & Mocaer, 1996), und war in einer klinischen Studie zur Verbesserung der Schlafqualität Venlafaxin überlegen (Lemoine, Guilleminault, & Alvarez, 2007).

### **Anxiolytische Wirkung**

Die anxiolytische Wirkung von AGO war im Tiermodell signifikant (Millan, Brocco, Gobert, & Dekeyne, 2005; Papp, Litwa, Gruca, & Mocaer, 2006). Die Wirkung war dabei dosisabhängig und in maximalem Ausmaß mit dem Benzodiazepin Clorazepat vergleichbar (Millan et al., 2005). Es ist zu vermuten, dass die antagonistische Wirkung von AGO an 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren für die anxiolytischen Effekte verantwortlich ist. Es konnte in mehreren experimentellen Ansätzen gezeigt werden, dass 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoragonisten und -antagonisten anxiogene bzw. anxiolytische Wirkung entfalten (Griebel, Perrault, & Sanger, 1997; Millan et al., 2003). Zudem haben die Substanzen Mianserin und Mirtazapin, ebenfalls Antagonisten an 5HT<sub>2C</sub>- Rezeptoren, angstlösende Eigenschaften sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen gezeigt (Millan et al., 2003; Rocha, Rigo, Di Scala, Sandner, & Hoyer, 1994). Ob auch Melatonin angstlösend wirkt, ist umstritten und wird von Millan et al. (Millan et al., 2005; 2003) beleuchtet.

### **1.5.2 Nebenwirkungsprofil und Toxizität**

Das Nebenwirkungsprofil von AGO gestaltet sich aufgrund vernachlässigbarer Affinität zu anderen HT-Rezeptoren als den 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptor günstig. Im Vergleich zu anderen

---

Antidepressiva gibt es unter der Behandlung mit AGO eine geringere Therapieabbruchrate aufgrund besserer Verträglichkeit (Taylor et al., 2014). So tritt beispielsweise Übelkeit, eine typische Nebenwirkung von Antidepressiva aus der Gruppe der SSRI (Serretti & Chiesa, 2009), mit geringerer Inzidenz auf (Taylor et al., 2014). AGO hat zudem, auch in supratherapeutischer Dosis, keinen Effekt auf das QT-Intervall (Donazzolo, Latreille, Caillaud, Mocaer, & Seguin, 2014). Hackam und Kollegen stellten in einer Metaanalyse ein erhöhtes Blutungsrisiko unter der Therapie mit SSRI fest, wenn eine orale Antikoagulation erfolgt (Hackam & Mrkobrada, 2012). AGO hat keinen Einfluss auf die Blutgerinnung (European Medicines Agency, 2009, updated 2013) und stellt somit eine wichtige Alternative für Patienten mit Indikation für eine orale Gerinnungshemmung dar. Des Weiteren treten unter der Einnahme von SSRI oder SSNRI häufig sexuelle Dysfunktionen auf (Serretti & Chiesa, 2009), die die Einnahmehäufigkeit erheblich reduzieren (Montejo, Majadas, Rizvi, & Kennedy, 2011; Rosenberg, Bleiberg, Koscis, & Gross, 2003). In mehreren Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass AGO im Vergleich zu SS(N)RI weniger sexuelle Funktionsstörungen auslöst (Kennedy, Rizvi, Fulton, & Rasmussen, 2008). Es wurden Einzelfälle von Transaminasenerhöhungen und Leberschädigungen unter der Einnahme von AGO berichtet (Gahr, Freudenmann, Connemann, Hiemke, & Schonfeldt-Lecuona, 2013; Maclsaac, Carvalho, Cha, Mansur, & McIntyre, 2014; Voican, Corruble, Naveau, & Perlemuter, 2014). Der pharmazeutische Hersteller Servier empfiehlt daher eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte bei Therapiebeginn und nach 3, 6, 12 und 24 Behandlungswochen (European Medicines Agency, 2009, updated 2013). Dieses Schema sollte ebenfalls bei einer Dosiserhöhung angewendet werden. Zudem wurde den Berichten insofern Rechnung getragen, als dass Leberwerterhöhungen ab dem Dreifachen der Norm und Zeichen einer Leberschädigung, wie Ikterus, als Kontraindikation gelten und einen sofortigen Therapieabbruch zur Folge haben sollten. Unter

---

AGO kommt es zu keiner Gewichtszunahme (Kennedy et al., 2008), und bei abruptem Ende der Einnahme treten keine Absetzphänomene auf (Montgomery, Kennedy, Burrows, Lejoyeux, & Hindmarch, 2004).

Es ist zu beachten, dass viele der unter SS(N)RI beobachteten Nebenwirkungen auch unter antipsychotischer Medikation auftreten können: - Metabolische Effekte- wie Gewichtszunahme (Bak, Fransen, Janssen, Os, & Drukker, 2014), Entwicklung eines Diabetes (Hirsch et al., 2017) oder eines metabolischen Syndroms (Papanastasiou, 2013) kommen vor allem unter Antipsychotika der zweiten Generation vor. Ebenso sind sexuelle Funktionsstörungen und Sedierung häufig (Iversen, 2017). Dies kann zu summativen Effekten in Kombination mit anderen Antidepressiva führen, und so scheint AGO, das nicht über derartige Nebenwirkungen verfügt, umso geeigneter in der Kombination mit einer antipsychotischen Dauermedikation. Es bleiben mögliche kumulative hepatotoxische Effekte zu beachten, die mittels engmagischer Laborkontrollen jedoch schnellstmöglich erkannt werden sollen.

---

## 2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Primäres Studienziel war die Untersuchung der antidepressiven Wirksamkeit von AGO in einer Population von Patienten mit schizophrener Grunderkrankung und komorbider Depression. Diese wurden mittels etablierter psychometrischer Ratingskalen in regelmäßigen Intervallen untersucht.

Sekundäre Outcome-Parameter waren die Langzeitwirkung im Rahmen einer 6-wöchigen Weiterbeobachtungsphase sowie das Verhältnis von Respondern zu Remittern (Definition s. 3.5.1). Außerdem wurde neben der generellen Wirksam- und Verträglichkeit von AGO in schizophrenen Patienten die Auswirkungen einer Behandlung mit AGO auf die schizophrene Positiv- und Negativsymptomatik, das psychosoziale Funktionsniveau, das subjektive Wohlbefinden, die Sexualität, die Schlafqualität und neurokognitive Leistungen beobachtet. Darüber hinaus wurden pharmakokinetische Interaktionen zwischen AGO und der vorbestehenden antipsychotischen Medikation der Probanden, ebenso wie deren psychopharmakologischen Begleitmedikamenten untersucht.

---

### **3. METHODIK**

#### **3.1 Studiendesign und –protokoll**

AGOPsych (EudraCT-Nr. 2012-004079-38) war eine offene, nicht-kontrollierte, monozentrische, prospektive klinische Phase-IV-Studie zur Untersuchung der antidepressiven Wirksamkeit von AGO in einer Patientenkohorte, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zusätzlich zu einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis die ICD-10 Kriterien einer MDE erfüllten. Über einen Beobachtungszeitraum von 12 Wochen wurde gemäß Studienprotokoll (s. Tab. 3) der psychopathologische Befund der Probanden mit Hilfe normierter Skalen erhoben, Wirkung und Nebenwirkungen von AGO erfragt und regelmäßig körperliche Untersuchungen sowie EKG- und Laborkontrollen durchgeführt.

Die Studie wurde am Zentralinstitut (ZI) für Seelische Gesundheit in Mannheim durchgeführt und war vorab von der Ethikkommission der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg unter der lfd. Nummer 01102012 positiv votiert worden. Für sämtliche studienrelevanten Maßnahmen bestand umfassender Versicherungsschutz für die Probanden. Das Studiendesign wurde unter [clinical-trials.gov](http://clinical-trials.gov) veröffentlicht.

Die Studie wurde von Servier, dem Hersteller von AGO finanziert. Servier hatte allerdings weder Einfluss auf die Durchführung von AGOPsych, noch die Datenauswertung oder –veröffentlichung.

	Beginn „Base- line“	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 6	Woche 12	Außer- ordentliche Visite
<b>Aufklärung</b>	X						
<b>Epidemiologie</b>	X						
<b>Anamnestische Daten</b>	X						
<b>Ein-/Ausschluss- kriterien</b>	X						
<b>Aktuelle Medikation</b>	X	X	X	X	X	X	
<b>Körperliche Untersuchung</b>	X					X	
<b>Vitalparameter BMI, Puls, RR</b>	X	X	X	X	X	X	
<b>Neurologie BARS, SAS</b>	X		X		X	X	
<b>Verträglichkeit AIMS, ANNSERS</b>	X		X		X	X	
<b>Labor</b>	X		X		X	X	X
<b>Prolaktinspiegel</b>	X				X	X	
<b>Medikamenten- spiegel</b>	X				X	X	
<b>Psychometrie CDSS, CGI, CSSRS, HAM-D<sub>17</sub>, PANSS, PSP, SANS</b>	X	X		X	X	X	
<b>Neurokognition MWT-B, Raven- SPM MCCB</b>	X X					X	
<b>Selbstein- schätzung PSQI, SFQ, SWN</b>	X		X		X	X	

**Tabelle 3. Studienprotokoll**

Abkürzungen: ANNSERS – Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale; AIMS- Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS – Barnes Akathisia Rating Scale; BMI – Body Mass Index; CDSS – Calgary Depression Scale in Schizophrenia; CGI – Clinical Global Impression; CSSRS - Columbia Suicide Severity Rating Scale; HAM-D<sub>17</sub> - Hamilton Depression Scale, 17-items; MCCB - Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery; MWT-B – Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test Version B; PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale; PSP - Personal and Social Performance Scale; PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index; Raven-SPM – Raven-Standard Progressive Matrices; RR – Blutdruck nach Riva-Rocci; SANS - Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAS – Simpson- Angus- Scale; SFQ – Sexual Functioning Questionnaire; SWN – Subjective Well-being on Neuroleptics Scale

---

### 3.1.1 Prüfärzte und Rater

Alle im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen und Beurteilungen wurden von ausgewiesenen und entsprechend geschulten Prüfärzten und Ratern vorgenommen. Diese waren als Principal Investigator (PI) Prof. (apl.) Dr. Mathias Zink, als Vize-PI und Subinvestigator Dr. med. Susanne Englisch, des Weiteren cand. med. Hanna Sophie Jung, Dr. med. Antje Lewien, B. Sci. Ulrike Nowak, B. Sci. Hanna Braun und Dr. sc. hum. M. Sci. Sarah Eisenacher.

### 3.1.2 Medikation und Darreichungsform

Voraussetzung für eine Studienteilnahme war eine stabile Dosierung der antipsychotischen Medikation über mindestens zwei Wochen. Dosisadjustierungen wurden toleriert, sofern sie  $\pm 25\%$  nicht überschritten. Eine *de novo*-Gabe anderer psychotroper Substanzen war, mit Ausnahme von Benzodiazepinen, während der gesamten Studiendauer nicht gestattet. AGO wurde in einer nächtlichen Einmaldosis von 25 mg verabreicht. Die Behandlung wurde mit 25 mg AGO/*diem* begonnen, eine Dosissteigerung war bei Visite 3 (3 Wochen nach Therapiebeginn,  $\pm 3$  Tage) und Visite 5 (6 Wochen nach Therapiebeginn,  $\pm 3$  Tage) auf 50 mg AGO/*diem* möglich, verbunden mit einer außerordentlichen Visite (6 Wochen nach Dosissteigerung gemäß Fachinformation,  $\pm 3$  Tage).

---

## 3.2 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden 27 Probanden mit schizophrener Grunderkrankung und zusätzlich vorliegender MDE bei Studieneinschluss. Alle Probanden befanden sich während der Datenerhebung in stationärer, teilstationärer oder ambulanter Behandlung am ZI Mannheim.

### 3.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden ausschließlich Probanden eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Depressives Syndrom mittelschwerer Ausprägung gemäß ICD-10 (18 P.  $\leq$  HAM-D<sub>17</sub>  $\leq$  25 P. oder 8 P.  $\leq$  CDSS  $\leq$  15 P.)
- Lebenszeitdiagnose einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis gemäß ICD-10 (F20, F22, F23, F25)
- Weitgehende Remission psychotischer Positivsymptomatik (PANSS-Positivskala  $\leq$  15 P.)
- Stabile antipsychotische Behandlung seit  $\geq$  2 Wochen (toleriert wurden quantitative Veränderungen der Tagesdosis um max. 25 %)
- Alter 18-60 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit des Probanden; im Falle einer gesetzlichen Betreuung zusätzlich Einholung von dessen Einverständnis
- Sichere Kontrazeption (Intrauterinpessar, orale oder Depot-Kontrazeptiva) oder sexuelle Abstinenz bei Frauen im gebärfähigen Alter

---

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

- Kontraindikationen für die Behandlung mit AGO (bipolare Depression, Manie, akute Suizidalität, eingeschränkte Leberfunktion mit Transaminasenanstieg auf das Dreifache der oberen Normwerte, Komedikation mit CYP1A2-Inhibitoren wie bspw. Propranolol, Grepafloxazin, Enoxacin)
- Unzureichende Empfängnisverhütung bei sexuell aktiven Frauen im gebärfähigen Alter
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Alkoholabhängigkeit oder -missbrauch
- Missbrauch oder Abhängigkeit gemäß ICD-10 von illegalen und psychoaktiven Substanzen, ausgenommen Nikotin
- Vorliegen einer Demenz gemäß ICD-10 oder organisch-psychotischen Störung

### 3.2.3 Studienabbruch

Als Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch wurden mangelnde Therapieadhärenz (entsprechend eines Einnahmeversäumnisses des Prüfpräparats von  $\geq 6$  Tagen in Folge oder Nicht-Erscheinen zu  $\geq 2$  Studienvisiten), Schwangerschaft oder neue Erkenntnisse über unzureichende Kontrazeption bei sexueller Aktivität, Anstieg der Serumtransaminasen um mehr als das Dreifache der Norm, Behandlung mit einem CYP1A2-Inhibitor (bspw. Propranolol, Grepafloxazin, Enoxacin) sowie akute Suizidalität (mind. 1 Ja-Antwort in der CSSRS) definiert.

Im Falle eines Studienabbruchs wurde eine Early-Termination Visite (ET), identisch mit der Abschlussvisite (nach 12 Wochen), durchgeführt.

---

### **3.2.4 Einverständniserklärung**

Die Probanden wurden sowohl schriftlich als auch mündlich über Ablauf und Zielsetzung der Studie, die spezifischen Risiken einer Einnahme von AGO sowie die Freiwilligkeit ihrer Studienteilnahme aufgeklärt und erhielten nach Aufklärung hinreichend Bedenkzeit (mind. 24 Stunden). Das Einverständnis musste in schriftlicher Form erteilt werden; bei Vorliegen einer gesetzlichen Betreuung wurde außerdem das Einverständnis des Betreuers eingeholt. Das Einverständnis zur Studienteilnahme konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Ein Widerruf oder eine Entscheidung gegen eine Teilnahme hatte keine negativen Konsequenzen bezüglich der weiteren Behandlung. Die Studiendurchführung erfolgte entsprechend den Richtlinien der guten klinischen Praxis (ICH-GCP) gemäß der Deklaration von Helsinki.

### **3.3 Eingangsuntersuchung und Messung zur allgemeinen Verträglichkeit**

#### **3.3.1 Eingangsuntersuchung**

Zu Beginn der Studienteilnahme erhoben wir bei allen Probanden einen allgemein-internistischen und neurologischen Untersuchungsbefund, erweitert um die Vitalparameter Körpergröße und -gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz. Das Körpergewicht wurde in Relation mit der Körpergröße gebracht, indem der Body-Mass-Index (BMI) bestimmt wurde. Dafür wurde folgende Formel eingesetzt:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Quadrat der Körpergröße [m}^2\text{]}}$$

Des Weiteren wurde eine ausführliche Anamnese in Bezug auf die psychiatrische und somatische Vorgeschichte erhoben. Es erfolgten Laborkontrollen zur Einschätzung der Leberfunktion mittels der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-

---

Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT) sowie Blutbildkontrollen und Messung der Serumspiegel von Prolaktin und des jeweils verordneten Antipsychotikums. Die hierzu notwendige Blutentnahme erfolgte morgens in nüchternem Zustand vor der Medikamenteneinnahme.

Es wurde ein Echokardiogramm (EKG) zur Feststellung möglicher Erregungsrückbildungs- und Herzrhythmusstörungen aufgezeichnet. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit ( $QT_c$ -Zeit) wurde nach der Bazett- Formel berechnet:

$$QT_c = \frac{QT\text{-Zeit [ms]}}{\sqrt{RR\text{-Abstand [ms]}}$$

Der psychopathologische Ausgangsbefund erfolgte anhand der unter 3.4 aufgeführten Erhebungsmaterialien und des AMDP-Systems.

### **3.3.2 Folgeuntersuchungen**

Gemäß Studienprotoll (s. Tabelle 3) schlossen sich in den Wochen 2, 3, 4, 6 und 12 Folgeuntersuchungen an, wobei eine Toleranz von  $\pm 3$  Tagen gewährt wurde. Bei Visite 3 und 6 war eine Dosissteigerung von AGO auf 50 mg/diem möglich, die dann gemäß Herstellerangaben eine außerordentliche Visite, inklusive einer Laborkontrolle 6 Wochen nach Dosissteigerung, nach sich zog. Bei jeder Visite wurden Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpergewicht und -größe) erhoben.

### **3.4 Erhebungsmaterialien**

Zur Evaluation der depressiven und schizophrenen Symptomatik im Behandlungsverlauf wurde eine Reihe von etablierten und gut validierten Skalen eingesetzt.

---

### 3.4.1 Psychometrie

Depressive Symptome	CDSS, HAM-D <sub>17</sub>
Schizophrene Symptome	PANSS, SANS
allgemeine Krankheitsschwere	CGI
Psychosoziales Funktionsniveau	PSP
Suizidalität	CSSRS

**Tabelle 4. Psychometrische Testverfahren**

*Abkürzungen: CDSS – Calgary Depression Scale in Schizophrenia; CGI – Clinical Global Impression; CSSRS - Columbia Suicide Severity Rating Scale; HAM-D<sub>17</sub> - Hamilton Depression Scale, 17-items; PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale; PSP - Personal and Social Performance Scale; SANS - Scale for the Assessment of Negative Symptoms*

### Calgary Depression Scale in Schizophrenia

Die CDSS wurde 1990 von Addington und Kollegen (Addington, Addington, & Schissel, 1990) entwickelt durch Kondensation aus Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) und Present State Examination (PSE) (Wing, 1982). Mittels eines standardisierten Interviews werden neun Bereiche (bspw. Hoffnungslosigkeit, schuldhafte Beziehungsideen, Suizidalität) auf einer Skala von 0 (fehlend) bis 3 (schwer) eingestuft und ein Summenwert zur Globalbeurteilung gebildet. Es konnte gezeigt werden, dass die CDSS eine hohe Inter-Rater-Reliabilität aufweist (Addington, Addington, Maticka-Tyndale, & Joyce, 1992; Müller et al., 1999), hoch signifikant mit anderen Depressionsskalen, wie BDI oder HAM-D korreliert (Addington, Addington, & Maticka-Tyndale, 1993) und dabei am wenigsten mit der koexistierenden schizophrenen Psychopathologie (Rabany, Weiser, Werbeloff, & Levkovitz, 2011) oder extrapyramidal-motorischen Störungen (Collins, Remington, Coulter, & Birkett, 1996) interferiert. Ab einem Summenscore von 5 muss vom Vorliegen eines klinisch relevanten depressiven Syndroms ausgegangen werden. Ein Summenscore von 8 verfügt über das günstigste Verhältnis von Spezifität (91 %) und Sensitivität (85 %) (Addington et al., 1993), weswegen wir diesen Punktwert als Cutoff für die vorliegende Studie definierten.

---

## **Hamilton Depression Scale, 17-items**

Die HAM-D ist eine, von Hamilton in den späten 1950er Jahren erstellte, Fremdbeurteilungsskala zur Messung der Wirkung von Antidepressiva (Hamilton, 1960). Aufgrund ihrer guten internalen, Inter-Rater- und Retest-Reliabilität (Bagby, Ryder, Schuller, & Marshall, 2004) ist sie eine der am häufigsten eingesetzten Diagnoseinstrumente zur Beurteilung depressiver Symptome. Sie liegt mittlerweile in mehreren Versionen vor, mit 17, 21 oder 24 Items. In AGOPsych wurde die 17-Item Variante (HAM-D<sub>17</sub>) verwendet, die auf einer Skala von 0 bis 2, bzw. 4 psychische (wie bspw. depressive Stimmung, Schuldgefühle) und somatische (wie bspw. Ein-, Durchschlafstörungen, Gewichtsverlust) Aspekte der Depression quantifiziert. Der Summenwert gibt Auskunft über die Schwere der depressiven Symptomatik und kann als Verlaufskontrolle verwendet werden.

## **Positive and Negative Syndrome Scale**

Kay und Mitarbeiter beschrieben 1987 mit der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ein Fremdbeurteilungsinstrument schizophrener Symptome (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987), das über eine hohe Inter-Rater- und Retest-Reliabilität verfügt (Kay, Opler, & Lindenmayer, 1988). In einem etwa halbstündigen Interview werden 30 Symptome erfragt, die drei Subskalen (P= Positivskala, N= Negativskala, GP= globale Psychopathologie) zugeordnet werden. Damit etablierte man die Einteilung schizophrener Symptome in Positiv- und Negativsymptome, wie es unter anderem von Andreasen und Kollegen (Andreasen & Olsen, 1982) vorgeschlagen worden war. Die Symptome werden nach ihrem Schweregrad auf einer siebenstufigen Skala (1= nicht vorhanden,

---

7= extreme Ausprägung) beurteilt, die Auswertung erfolgt durch Summation der Punktwerte. Diese erlaubt sowohl eine Betrachtung der einzelnen Subskalen (P1-7, N1-7, G1-16), als auch des Gesamtwertes zur globalen Beurteilung des Beschwerdebildes.

### **Scale for the Assessment of Negative Symptoms**

Die Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1989) ist eines der ersten Diagnostikmanuale, das ausschließlich die Negativsymptomatik erfasst. Sie besteht originär aus 25 Items, die die fünf Bereiche „affektive Verflachung oder Abstumpfung“, „Alogie“, „Willensschwäche/Apathie“, „Anhedonie/Ungeselligkeit“ und „Aufmerksamkeit“, von 0 (nicht vorhanden) bis 5 (schwer) bewerten. Je höher der Punktwert, desto ausgeprägter ist die Psychopathologie. Die Summe der Einzelwerte kann sowohl zur Abschätzung der Schwere des Negativsyndroms, als auch zu dessen Verlaufsbeobachtung sowie zur Beurteilung des Therapieansprechens genutzt werden. In den Teil „Willensschwäche/Apathie“ fließen Kleidung und Hygiene, Unbeständigkeit bei der Arbeit und der Schule und fehlende Energie mit ein (s. 4.2.2).

### **Clinical Global Impression**

Die Clinical Global Impression (CGI) wurde für Studien des National Institute of Mental Health (NIMH) entwickelt und lässt sich krankheitsübergreifend anwenden (Guy, 1976). Sie besteht aus zwei Teilen: auf einer Skala von 1 bis 7 werden die Schwere der Erkrankung (CGI-S, Severity) und deren Veränderung (CGI-I, Improvement) innerhalb der zurückliegenden sieben Tage mit allen zur Verfügung stehenden Informationen bemessen. Im Verlauf von 30 Jahren Anwendungserfahrung konnten Korrelation und Vergleichbarkeit zu wichtigen, etablierten Skalen gezeigt werden, wie bspw. HAM-

---

D (Spielmanns & McFall, 2006; Zaider, Heimberg, Fresco, Schneier, & Liebowitz, 2003), Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Khan, Brodhead, & Kolts, 2004; Khan, Khan, Shankles, & Polissar, 2002), Brief Psychiatric Rating Scale (Leucht et al., 2005) und PANSS (Leucht et al., 2006).

### **Personal and Social Performance Scale**

Die Personal and Social Performance Scale (PSP), eine von Morosini und Mitarbeitern im Jahr 2000 erarbeitete Weiterentwicklung der Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) (Morosini, Magliano, Brambilla, Ugolini, & Pioli, 2000), ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur vierdimensionalen Einschätzung des psychosozialen Funktionsniveaus. Dabei werden folgende Subskalen berücksichtigt: „sozial nützliche Aktivitäten, Arbeit und Studium eingeschlossen“, „persönliche und soziale Beziehungen“, „Selbstpflege“ und „störendes und aggressives Verhalten“. Diese werden anhand eines Interviewleitfadens als abwesend, leicht, offensichtlich, ausgeprägt, schwerwiegend und äußerst schwerwiegend eingestuft. Diese Einzelbewertungen werden zu einem Gesamtscore zwischen 0 – 100 zusammengefasst. Die einzelnen Zehnerintervalle wiederum entsprechen dem Schweregrad der Einschränkung und sind anhand spezifischer Ankerpunkte definiert. Innerhalb der einzelnen Zehnerintervalle muss anhand möglichst umfangreicher Zusatzinformationen, bspw. durch Bezugspersonen, eine möglichst genaue Abstufung erzielt werden. Die Handhabung gilt als einfach und ökonomisch, und es bedarf nur eines kurzen Trainings, bis die PSP angewendet werden kann. Zudem werden keine psychopathologischen Symptome miterfasst, sodass eine eindeutigere Bestimmung des persönlichen, sozialen und beruflichen Funktionsniveaus möglich ist (Schaub & Juckel, 2011). Es konnte eine gute

---

Test-Retest-Reliabilität sowohl für Patienten mit akuter (Patrick et al., 2009), als auch mit stabiler Schizophrenie (Nasrallah, Morosini, & Gagnon, 2008) gezeigt werden.

### **Columbia Suicide Severity Rating Scale**

Die Columbia Suicide Severity Rating Scale (CSSRS) wurde orientierend an den Definitionen der Columbia Suicide History Form (CSHF) (Oquendo, 2003) entworfen. Sie stellt das prospektive Pendant zum Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA) (Posner, Oquendo, Gould, Stanley, & Davies, 2007) dar und wurde 2012 von der United States Food and Drug Administration zum Goldstandard für die Erhebung von Suizidalität erklärt (United States Food and Drug Administration, 2012). Sensitivität und Spezifität (Posner et al., 2011) wurden ebenso untersucht wie die prädiktive Vorhersagekraft (Gipson, Agarwala, Opperman, Horwitz, & King, 2015). Es handelt sich um ein teilstandardisiertes Interview für suizidale Absicht und suizidales Verhalten, bestehend aus vier Bereichen. Der erste erfasst das Vorkommen von Suizidgedanken und reicht von 1, dem Wunsch, tot zu sein, bis 5, aktiven Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz. Der zweite beinhaltet eine Skala für deren Intensität in Bezug auf Häufigkeit, Dauer, Kontrollierbarkeit und Gründe für die Suizidgedanken, beurteilt mit Summenwerten zwischen 2 - 25. Der dritte Bereich ordnet das suizidale Verhalten auf einer 5-Punkte Nominalskala ein, nach tatsächlichem, unterbrochenem oder abgebrochenem Suizidversuch, vorbereitenden Handlungen oder Verhalten. Zuletzt werden ausgeführte Suizidversuche nach tatsächlicher und potentieller Letalität, bzw. körperlichen Schäden beurteilt.

---

### **3.4.2 Prämorbides Intelligenzniveau**

Die Erhebung des prämorbiden Intelligenzniveaus ist von Bedeutung, da der Intelligenzquotient (IQ) als Kovariate für die Auswertung der mittels Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery (MCCB, s.u.) erhobenen neurokognitiven Domänen herangezogen werden.

Im Rahmen der Baseline-Erhebung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

#### **Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test**

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test, Version B (MWT-B) besteht aus 37 Wortzeilen (Lehrl, 2005). In jeder Zeile steht ein umgangs- oder bildungssprachliches Wort der deutschen Sprache, das zwischen vier sinnlosen Wörtern identifiziert werden soll. Jedes richtige Wort wird mit einem Punkt bewertet. Die Summe wird mit einer entsprechenden Normierungstabelle in einen IQ umgewandelt.

Der MWT-B gilt als grober Schätzer der prämorbiden verbalen Intelligenz, da einerseits in der Normierung dem mittlerweile gut belegten Flynn-Effekt noch nicht Rechnung getragen wurde (Pietschnig & Voracek, 2015) und der IQ somit überschätzt wird (Satzger, Fessmann, & Engel, 2002), andererseits es jedoch auch Hinweise dafür gibt, dass der mittels MWT-B erhobene IQ bei Patienten mit schizophrener Psychose nicht unabhängig von neuropsychologischen Defiziten, Psychopathologie und deren Erholungseffekten im Remissionsverlauf ist (Wittorf, Wiedemann, & Klingberg, 2014), und durch diese Einflüsse eher zu niedrig gemessen wird. Er gilt dennoch als valides und objektives Verfahren, das seinen mannigfaltigen Einsatz in der klinischen Praxis folgenden Vorteilen verdankt: der zeitökonomische Test mit kurzer Bearbeitungszeit

---

nimmt auf die oft geringe Belastbarkeit psychisch kranker Probanden Rücksicht und wird nicht durch die Krankheitsdauer beeinflusst (Wittorf et al., 2014).

### **Raven Standard Progressive Matrices**

Die Raven Standard Progressive Matrices (Raven-SPM) gehören, seit ihrer Publikation 1938 (Raven, 1938), zu den klassischen Verfahren der non-verbale Intelligenztestung und bestehen aus unvollständigen Diagramm-Serien, die im Multiple-Choice-Verfahren ergänzt werden sollen. In den über 70 Jahren, in denen die Raven-SPM eingesetzt worden sind, konnten sie, dank ihrer kulturübergreifenden Anwendbarkeit, unverändert bleiben. Lediglich die Normierung musste angepasst werden, vorgenommen 1999 von Bulheller & Häcker (Bulheller & Häcker, 1999). Mehrere Studien konnten belegen, dass die Raven-SPM eine hohe faktorielle Konstruktvalidität für Spearman's „g-Faktor“ der Intelligenz besitzen (Spearman, 1923).

Um nicht mit zwei unterschiedlichen IQ-Werten zu operieren, wurden im Rahmen der Studie die Ergebnisse aus MWT-B und Raven-SPM gemittelt und fortan als Gesamt-IQ herangezogen.

### **3.4.3 Neurokognition**

Die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden wurde bei Studieneinschluss und am Studienende (regulär nach Beendigung des 12-wöchigen Beobachtungszeitraums oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Drop-Outs) untersucht. Hierzu wurde die MCCB (Nuechterlein, 2008) verwendet, welche zehn Aufgabenkomplexe umfasst. Entwickelt wurde die MCCB 2002 im Auftrag des NIMH von einem Expertengremium, um die

Medikamentenwirksamkeit in klinischen Studien untersuchen zu können. Dafür wurden sieben Teilbereiche ausgewählt, welche jeweils durch unterschiedliche Aufgaben erfasst werden (E. J. Tan & Rossell, 2014) und in Tabelle 5 aufgelistet sind.

Arbeitsgedächtnis	Letter-Number Span Test Wechsler Memory Scale, 3rd ed., Spatial Span Subtest
Aufmerksamkeit/Vigilanz	Continuos Performance Test, Identical Pairs Version
Verbales Lernen und Gedächtnis	Hopkins Verbal Learning Test-Revised, Immediate Recall
Visuelles Lernen und Gedächtnis	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
Logisches Denken und Problemlösen	Neuropsychosocial Assessment Battery, Mazes Subtest
Verarbeitungsgeschwindigkeit	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: symbol coding subtest, Category Fluency: animal naming Trail Making Test, Part 1
Soziale Fähigkeiten	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test, Managing Emotion Branch

**Tabelle 5. Teilbereiche der Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Consensus Cognitive Battery (MCCB) und deren Aufgaben**

Die Standardisierung der Testergebnisse wurde mittels einer Kohorte von 300 US-Bürgern verschiedener Regionen erhoben (Kern, 2008). Bei der Auswertung wurde nach Alter und Geschlecht stratifiziert.

### 3.4.4 Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Durch Antipsychotika hervorgerufene, nicht-neurologische, sowie neurologische Nebenwirkungen können die Lebensqualität der Patienten und deren Therapieadhärenz negativ beeinflussen und haben somit Auswirkungen auf Behandlungsverlauf und -ergebnis. Die verwendeten Skalen zur systematischen Erhebung von Verträglichkeit und Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 dargestellt:

Neurologische Nebenwirkungen	BARS, SAS
Spätdyskinesien	AIMS
Nicht-neurologische Nebenwirkungen	ANNSERS
Sexuelle Funktion	SFQ
Schlafqualität	PSQI
Subjektives Wohlbefinden	SWN

**Tabelle 6. Messverfahren zu Verträglichkeit und Nebenwirkungen**

Abkürzungen: AIMS – Abnormal Involuntary Movement Scale; ANNSERS – Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale; BARS – Barnes Akathisia Rating Scale; PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index; SAS – Simpson-Angus-Scale; SFQ – Sexual Functioning Questionnaire; SWN – Subjective Well-being on Neuroleptics Scale

## Neurologische Nebenwirkungen

Zu den medikamenteninduzierten neurologischen Phänomenen gehören die Akathisie und der Parkinsonismus. Akathisie ist ein komplexes Syndrom aus subjektiv empfundener innerer Unruhe sowie einem beobachtbaren Bewegungsdrang und, als bekannte Nebenwirkung antipsychotischer Medikation, ein entscheidender Faktor von Therapieadhärenz und -erfolg (Gerlach, 2002). Zur Erfassung des Parkinsonismus werden der Gang des Patienten und die Rigidität von Extremitäten und Nacken herangezogen. Des Weiteren spielen Salivation, Tremor und der Glabella-Reflex eine Rolle.

### Barnes Akathisia Rating Scale

Barnes und Kollegen stellten 1989 einen Erhebungsbogen vor (Barnes, 1989), der die zu beobachtenden Bewegungen und die subjektiv empfundene Unruhe auf der Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) von 0 bis 3 bewertet. Dabei wird die Art der Bewegungen ebenso berücksichtigt wie die Symptomintensität und das subjektive Leiden, das sie hervorrufen. Der Summenwert teilt den Schweregrad der Akathisie ein.

---

## **Simpson-Angus-Scale**

Die Simpson-Angus-Scale (SAS) (Simpson & Angus, 1970) besteht aus 10 Items und wird zur Quantifizierung eines medikamenteninduzierten Parkinsonismus herangezogen. Der Schweregrad jedes Items wird von 0 - 4 bewertet, der Score errechnet sich aus dem Summenwert der einzelnen Items. 0 - 2 Punkte im Gesamtscore werden als normal, 3 - 5 als minimal ausgeprägte, 6 - 11 als klinisch signifikante und 12 - 17 als schwere Bewegungsstörung definiert. Ab einem Wert  $\geq 18$  nimmt man eine extreme Ausprägung an. Die SAS gehört zu den am meisten verwendeten Skalen in klinischen Studien (Strien, Keijsers, Derijks, & Marum, 2015), mit guter Reliabilität und Validität (Knol, Keijsers, Jansen, & van Marum, 2010).

## **Abnormal Involuntary Movement Scale**

Zur Feststellung von Spätdyskinesien wurde die Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) entwickelt (Guy, 1976). Hierbei handelt es sich um ein Fremdbeurteilungsinstrument, das insgesamt 12 Items umfasst: Items 1 - 10 werden auf einer 5-Punkte-Skala bewertet. Diese beurteilen unwillkürliche Bewegungen der orofazialen Muskulatur (Items 1 - 4), der Extremitätenmuskulatur (Items 5 - 6) sowie der Rumpfmuskulatur (Item 7) einerseits sowie eine Rater-basierte Globalbeurteilung und eine Beurteilung des Leidensdrucks beim Patienten andererseits (Items 8 - 10). Items 11 und 12 sind dichotome Ja-/Nein-Fragen, die den Zahnstatus bzw. das Vorliegen von Prothesen erheben, da diese Beschwerden das Vorliegen von Dyskinesien imitieren und entsprechend zu einer Fehleinschätzung führen können. Vom Vorliegen einer klinisch relevanten Dyskinesie muss ausgegangen werden, wenn auf zwei unterschiedlichen Bewegungsdomänen ein Punktwert von 2 oder wenn auf einer Domäne ein Punktwert von  $\geq 3$  erzielt wird. Die Verlässlichkeit der AIMS ist mehrfach untersucht

---

worden (Chien, Jung, Ross-Townsend, & Stearns, 1977; Lane, Glazer, Hansen, Berman, & Kramer, 1985; J. M. Smith, Kucharski, Oswald, & Waterman, 1979).

### **Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale**

Die erste Version der Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale (ANNSERS) wurde 2005 von Yusufi et al. (Yusufi et al., 2005) vorgestellt, eine zweite, erweiterte Version verwendeten Mir und Kollegen 2008 (Mir et al., 2008). Im Rahmen der vorliegenden Studie kam die Version 2 der ANNSERS als Messinstrument für Nebenwirkungen nicht-neurologischer Störungen zur Anwendung. Sie besteht aus einer Liste 22 möglicher Symptome, die bspw. den Gastrointestinaltrakt betreffen (Obstipation, Übelkeit und Erbrechen), das Herz-Kreislauf- und Atemsystem (EKG-Veränderungen, periphere Ödeme, Atemlosigkeit) und den Stoffwechsel (Dyslipidämie, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes, Hyperprolaktinämie, Gewichtszunahme). Darüber hinaus werden sexuelle Dysfunktion, nächtliches Einnässen und andere, häufiger vorkommende Nebenwirkungen von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (schwer) klassifiziert und ein Summenwert gebildet. Beide Versionen sind in großen Studien (Jones, 2006; Mir et al., 2008) mit guter Inter-Rater-Reliabilität (Ohlsen, 2008) eingesetzt worden.

### **Sexual Functioning Questionnaire**

Quirk und Kollegen stellten 2002 den Sexual Functioning Questionnaire (SFQ), einen Selbstbeurteilungsfragebogen zur multidimensionalen Erfassung sexueller Funktion und Befriedigung bei Frauen vor (Quirk et al., 2002). Daraus wurde eine zweite, gekürzte Version mit 26 Fragen zu 7 Domänen („desire“, „arousal-sensation“, „arousal-

---

lubrication“, „orgasm“, „enjoyment“, „pain“, „partner relation“) entwickelt. Die Testvalidität und -reliabilität wurden in mehreren Studien überprüft (Quirk et al., 2002; Slaski & Stefankiewicz, 2012). Der SFQ eignet sich sowohl als Therapiemonitoring pharmakologischer Interventionen und deren Nebenwirkungen, als auch als Screening-Methode sexueller Funktionsstörungen (Quirk, Haughie, & Symonds, 2005). Der SFQ enthält Aussagen zum Schweregrad einzelner Funktionsstörungen, die mit „wahr“ oder „falsch“ beantwortet werden sollen. In AGOPsych wurde nur der letzte Punkt, „general satisfaction“, berücksichtigt, der von 0 (überhaupt nicht zufrieden) bis 10 (sehr zufrieden) im Sinne einer visuellen Analogskala beurteilt wird.

### **Pittsburgh Sleep Quality Index**

Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) von 1988 (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989) ist ein Fragebogen, der die subjektive Schlafqualität während der vorangegangenen vier Wochen erfragt. Hierbei werden unterschiedliche, die Schlafqualität beeinflussende Faktoren berücksichtigt: Neben der subjektiven Schlafqualität werden Einschlafzeit, Schlafdauer und -effizienz, Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit sowie der Gebrauch schlaffördernder Substanzen erhoben. Hierzu müssen 19 Fragen durch den Patienten selbst beantwortet werden, weitere fünf Fragen werden durch den Bett- oder Zimmernachbarn beantwortet. Diese fremdanamnestic Angaben dienen lediglich der klinischen Information und fließen nicht in die Beurteilung mit ein. Die ersten 19 Fragen werden mittels einer 4-Punkte-Skala von 0 - 3 bewertet, woraus ein Gesamtscore sowie ein Summenscore für sämtliche erhobene Schlafparameter gebildet werden. Je höher der Wert, desto schlechter ist die Schlafqualität, wobei ab einem Gesamtscore von > 5 Punkten (0 - 21 Punkte) von einer eingeschränkten

---

Schlafqualität auszugehen ist. Im langjährigen Einsatz des PSQI konnte in verschiedenen Studien Reliabilität und Validität nachgewiesen werden (Devine, Hakim, & Green, 2005). Der PSQI wurde mehrfach auch im Kontext depressiver (Dolberg, Hirschmann, & Grunhaus, 1998; Hayashino et al., 2010) und schizophrener (Zanini et al., 2015) Erkrankungen erprobt.

### **Subjective Well-being on Neuroleptics Scale**

Die Subjective Well-being on Neuroleptics Scale (SWN) ist das in klinischen Studien am meisten benutzte Selbstbeurteilungsmanual zur Messung subjektiven Wohlbefindens schizophrener Patienten. Sie liegt in 40 Sprachen vor und gilt als verlässliches Messinstrument (Vothknecht, Schoevers, & de Haan, 2011). Die Originalversion von Naber und Kollegen (Naber, 1995) enthält 38 Fragen. Die im Rahmen dieser Studie verwendete Kurzform, die SWN-K (Naber et al., 2001), umfasst 20 Fragen. Die Verkürzung brachte im Vergleich zur ursprünglichen Version keine Nachteile mit sich und liefert vergleichbare Ergebnisse (Haan, Weisfelt, Dingemans, Linszen, & Wouters, 2002).

In der SWN-K wird der Zeitraum der vergangenen sieben Tage vom Patienten durch 10 positive und 10 negative Aussagen von 1 - 6 (überhaupt nicht, sehr wenig, wenig, deutlich, stark, sehr stark) eingeordnet. Die Punktzahlen der Aussagen werden sowohl innerhalb der fünf Subskalen („emotional regulation“, „self control“, „mental functioning“, „social integration“, „physical functioning“) (Naber, 1995) als auch als Gesamtwert betrachtet; Norm- oder Cutoff-Werte liegen nicht vor. Die Skala ist sensitiv gegenüber Medikamentenwirkung und -dosisänderungen (Haan et al., 2002). Neuere Entwicklungen konnten zeigen, dass die SWN mit der WHO-Messung zur Lebensqualität (WHO

---

Quality of Life Group, 1998) korreliert (Vothknecht et al., 2013) und damit auch zu allgemeineren Aussagen über die Lebensqualität der Patienten befähigt. Zwar wird der Einfluss depressiver Symptome auf das Ergebnis der SWN diskutiert (J. H. Kim, Ann, & Kim, 2010); dennoch konnte gezeigt werden, dass die individuelle Psychopathologie und die Ergebnisse der SWN nicht stark korrelieren ( $r = -0.3$  bis  $-0.4$ ).

### **3.5 Studienziele**

#### **3.5.1 Primäres Studienziel**

Primärer Endpunkt der Studie war die Beurteilung der antidepressiven Wirksamkeit von AGO nach 6 Wochen Akutbehandlung und weiteren 6 Wochen Beobachtungszeit. Dies sollte abgebildet werden im Vergleich der CDSS- und HAMD-Werte zwischen Baseline und Woche 6. Basierend auf eigenen Vorarbeiten (Englisch et al., 2009) ergab sich für eine Power von 80 % bei einem Fehler erster Ordnung  $\alpha = 0.05$  eine notwendige Gruppengröße von 27 Probanden (errechnet mittels G-Power Version 3.1).

Der Konvention entsprechend (Jager, 2008; Thase, 2003; Zimmerman et al., 2012) wurde eine Reduktion des HAM-D<sub>17</sub>-, bzw. CDSS-Scores um  $\geq 50\%$  als Ansprechen („Response“) definiert, eine Remission der depressiven Symptomatik lag bei Summenscores von HAM-D<sub>17</sub>  $\leq 8$  P. bzw. CDSS  $\leq 4$  P. nach Abschluss der 6-wöchigen Akutbehandlung vor.

---

### **3.5.2 Sekundäre Studienziele**

Sekundäre Beurteilungskriterien waren die Wirksamkeit von AGO nach der Verlängerungsphase, das Verhältnis von Respondern zu Remittern, die Stabilität des psychopathologischen Befunds der schizophrenen Probanden, die allgemeine Verträglichkeit bzw. die Erfassung unerwünschte Arzneimittelwirkungen von AGO und die Einflüsse auf die Schlafqualität und kognitiven Leistungen der Probanden.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistical Package for Social Studies (SPSS), Version 20. Basierend auf den Daten einer früheren Studie (Englich et al., 2009), wurde eine Power-Analyse mittels G-Power, Version 3.1 durchgeführt. Diese ergab, dass für das primäre Outcome-Kriterium eine Fallzahl von 27 ausreichend wäre, um bei einem Fehler erster Ordnung von  $\alpha = 0,05$  eine statistische Power von 0,8 zu erzielen und hiermit kleine bis mittlere Effektstärken nachzuweisen. Bei den Untersuchungen zur Kognition handelte es sich um einen sekundären Endpunkt, der in der initialen Power-Analyse nicht berücksichtigt wurde. Frühere Studien zur Untersuchung kognitiver Effekte von antidepressiven Substanzen in schizophrenen Populationen involvierten jedoch Gruppengrößen, die zwischen  $n = 19$  (Friedman, 2005) und  $n = 212$  (Dawes et al., 2012) rangierten. Die durchschnittliche Gruppengröße lag hierbei bei  $n = 51,6$  Probanden; der Median betrug  $n = 38$  Studienteilnehmer. Eine auf diesen Zahlen fußende Power-Analyse ergab, dass die initial berechnete Gruppengröße auch für die statistische Auswertung der Kognitionsdaten ausreichend wäre.

Fehlende Daten wurden gemäß der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode ergänzt, und gemäß des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips fanden alle Patienten,

---

die zumindest eine Dosis von AGO eingenommen haben, bei den Berechnungen Berücksichtigung.

Eine Untersuchung auf Normalverteilung erfolgte mittels Histogramme sowie dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Vergleiche parametrischer Daten erfolgten mittels T-Test; non-parametrische Daten wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests verglichen.

Um Veränderungen im Zeitverlauf aufzuzeigen, sowie verschiedene Subgruppen unseres Patientenkollektivs zu vergleichen, wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung (repeated-measure analysis of variance, rANOVA) durchgeführt, bei welchen die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt wurde.

Zur Minimierung sog. Familywise Errors erfolgte für die post-hoc T-Tests eine Bonferroni-Korrektur (BK), welche korrigierte  $\alpha$ -Werte von 0,00012 für die psychometrischen Daten, von 0,004 für die Verträglichkeitsmessungen sowie von 0,0014 für die MCCB-Subscores ergab.

---

## **4. ERGEBNISSE**

### **4.1 Patientenkollektiv**

Es wurden 27 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 22 die 6-wöchige akute Behandlungsphase beendeten und damit den primären Endpunkt erreichten. Das entspricht einer Abschlussrate von 81,5 %. Ursachen für einen vorzeitigen Studienabbruch waren mangelnde Therapieadhärenz (n = 2), kein weiteres Interesse an einer Studienteilnahme (n = 1), Schlafstörungen (n = 1) und der Wunsch nach einer Umstellung der antipsychotischen Medikation (n = 1). Während der sich anschließenden, 6-wöchigen Verlängerungsphase kam es zu zwei weiteren Studienabbrüchen aufgrund von subjektivem Wirkversagen (n = 1) sowie mangelndem Interesse an einer Fortführung der Studienteilnahme (n = 1). Ein Patient konnte für das Follow-Up-Rating nicht mehr erreicht werden, sodass insgesamt 19 Patienten (70,4 %) den kompletten Beobachtungszeitraum von 12 Wochen durchlaufen haben.

#### **4.1.1 Soziodemographische Daten**

Die Studienpopulation bestand aus 16 männlichen und 11 weiblichen Probanden mit einem Durchschnittsalter von 40,15 ( $\pm$  12,45) Jahren. Der durchschnittliche prämorbid IQ betrug 100,67 ( $\pm$  17,62). Die Probanden hatten im Durchschnitt 13,73 ( $\pm$  3,94) Jahre Schul- und Ausbildung oder Studium absolviert, die meisten gingen keiner Beschäftigung am ersten Arbeitsmarkt nach (s. Abb. 3).



**Abbildung 2. Verteilung der Beschäftigungsverhältnisse der Probanden**

Abkürzungen: EU-berentet – erwerbsunfähigkeitsberentet

#### 4.1.2 Psychotisches Erkrankungsspektrum

Gemäß Einschlusskriterien litten sämtliche Probanden an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis gemäß ICD-10 Diagnosekriterien, wobei sich die Diagnosen wie folgt verteilten:

- Paranoide Schizophrenie (ICD-10: F20.0): n = 25
- Hebephrene Schizophrenie (ICD-10: F20.1): n = 1
- Postschizophrene Depression (ICD-10: F20.4): n = 1

---

### **4.1.3 Psychiatrische und Familienanamnese**

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 12,61 ( $\pm$  11,29) Jahre, und die Patienten befanden sich 7,13 ( $\pm$  5,54) Mal in stationärer Behandlung. Einschließlich der Indexepisode litten die Patienten an 4,42 ( $\pm$  5,26) MDEs. Bei 16 Patienten bestand eine genetische Disposition hinsichtlich affektiver oder schizophrener Erkrankungen: bei zwei Studienteilnehmern war ein Verwandter ersten Grades von Depression betroffen, bei fünf Patienten waren Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises bekannt. Unter Verwandten zweiten Grades gab es vier bzw. fünf Betroffene.

### **4.1.4 Psychiatrische Komorbiditäten**

Acht Patienten wiesen zusätzliche psychiatrische Komorbiditäten auf, wobei Zwangsstörungen am häufigsten vorkamen ( $n = 2$ ). Je ein Proband litt unter Aufmerksamkeits- Defizit- Hyperaktivitätsstörung, instabiler Persönlichkeitsstörung vom Borderline – Typus, Bulimia nervosa, leichter Intelligenzminderung, Tic-Störung und pathologischem Spielen.

### **4.1.5 Somatische Komorbiditäten**

Insgesamt 22 Patienten litten an somatischen Begleiterkrankungen.

Die Transaminasen dreier, von einer chronischen Hepatitis betroffenen Probanden, waren normwertig und der Einschluss erfolgte erst nach Rücksprache mit Servier.

Herz-Kreislauf-System	Vorhofflimmern mit AV-Block 1. Grades (n=1), TVT und Lungenembolie (n=1), arterieller Hypertonus (n=4)
Gastrointestinaltrakt	axiale Gleithernie mit Barrett-Ösophagus und chronischer Gastritis (n=1), Obstipation (n=2), M. Crohn (n=1), Sodbrennen (n=1)
Infektionserkrankungen	chronische Hepatitis B (n=1), chronische Hepatitis C (n=2), akute Harnwegsinfektion (n=1)
Metabolische Erkrankungen	Hypercholesterinämie (n=3), Hypothyreose (n=4), gestörte Glukosetoleranz (n=1), Diabetes mellitus Typ 2 (n=2).
Nervensystem	Epilepsie in der Kindheit (n=2), periorale Dyskinesie (n=1), RLS (n=1), Spannungskopfschmerz (n=1)
Muskel- und Skelettsystem	chronische Rückenschmerzen (n=3), Osteoporose (n=1), Z. n. Polytrauma (n=1)
Atemwege	Asthma bronchiale (n=1), COPD (n=1)
Tumorerkrankungen	Cervix-Karzinom und Non-Hodgkin-Lymphoms (n=1), papilläres Schilddrüsenkarzinom (n=1)
Allergien	Penicillin-Allergie (n=1), Pollinosis und Neurodermitis (n=1)
weitere	Husten (n=1), Hypakusis (n=1), Inkontinenz (n=1), erhöhter Augeninnendruck (n=1), Striae distensae (n=1).

**Tabelle 7. Begleiterkrankungen nach Organsystemen**

Abkürzungen: AV-Block – Atrioventrikulärer Block; COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; n – Anzahl; RLS – Restless-Legs-Syndrom; TVT – Tiefe Beinvenenthrombose; Z.n. – Zustand nach

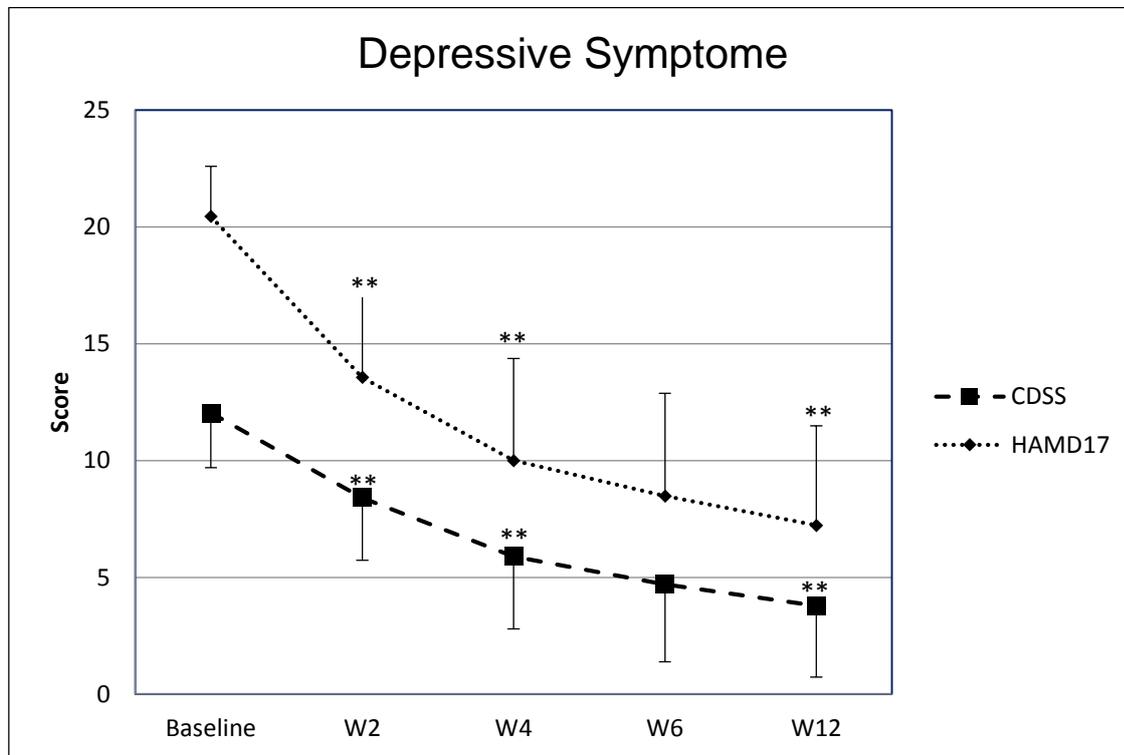
## 4.2 Behandlungseffizienz

### 4.2.1 Antidepressive Potenz (primärer Endpunkt)

Auf der CDSS konnte bei 17 Patienten ein Ansprechen und bei 15 eine Remission festgestellt werden. Bei Zugrundelegung der HAM-D<sub>17</sub> erreichten ebenfalls 17 Patienten ein Ansprechen, aber nur 14 erfüllten die Kriterien für eine Remission.

Im Detail verbesserten sich die CDSS - Werte von  $12,04 \pm 2,34$  zu Studienbeginn auf  $4,70 \pm 3,31$  in Woche 6 ( $p < 0,0001$ ) und die HAM-D<sub>17</sub> - Werte von  $20,44 \pm 2,15$  auf  $8,48 \pm 4,40$  ( $p < 0,001$ ). Beide Skalen waren in signifikanter Weise korreliert ( $r = 0,800$ ,  $p < 0,0001$ ) und zeigten große Effektstärken (CDSS:  $d = 2.536$ ; HAM-D<sub>17</sub>:  $d = 3.394$ ). Der Rückgang der depressiven Symptomatik auf beiden Skalen wurde ab Woche 2

statistisch hoch signifikant (CDSS:  $F = 61.222$ ,  $df = 2.696$ ,  $p < 0.0001$ ; HAM-D<sub>17</sub>:  $F = 95.965$ ,  $df = 2.725$ ,  $p < 0.0001$ ) und verblieb dies bis zum Studienende.



**Abbildung 3. Entwicklung der depressiven Symptome im Studienverlauf**

Angaben der Mittelwerte mit Standardabweichungen. Signifikanzniveau: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .  
Abkürzungen: CDSS - Calgary Depression Scale in Schizophrenia; HAM-D<sub>17</sub> – Hamilton Depression Scale, 17 Items, W – Woche

Während des gesamten Studienzeitraums litt keiner der Patienten unter Suizidgedanken, was mittels CSSRS regelmäßig und in standardisierter Weise dokumentiert wurde.

---

#### 4.2.2 Negativsymptomatik und globale Psychopathologie (sekundäre Endpunkte)

Analog zur depressiven Symptomatik, wurde während der Behandlung mit AGO auch ein Rückgang der Negativsymptome beobachtet. Dieser spiegelte sich signifikant sowohl in der entsprechenden Subskala der PANSS als auch der SANS wider (PANSS<sub>NS</sub>:  $F = 19,807$ ,  $df = 2,178$ ,  $p < 0,0001$ ; SANS<sub>total</sub>:  $F = 23,317$ ,  $df = 2,035$ ,  $p < 0,0001$ ).

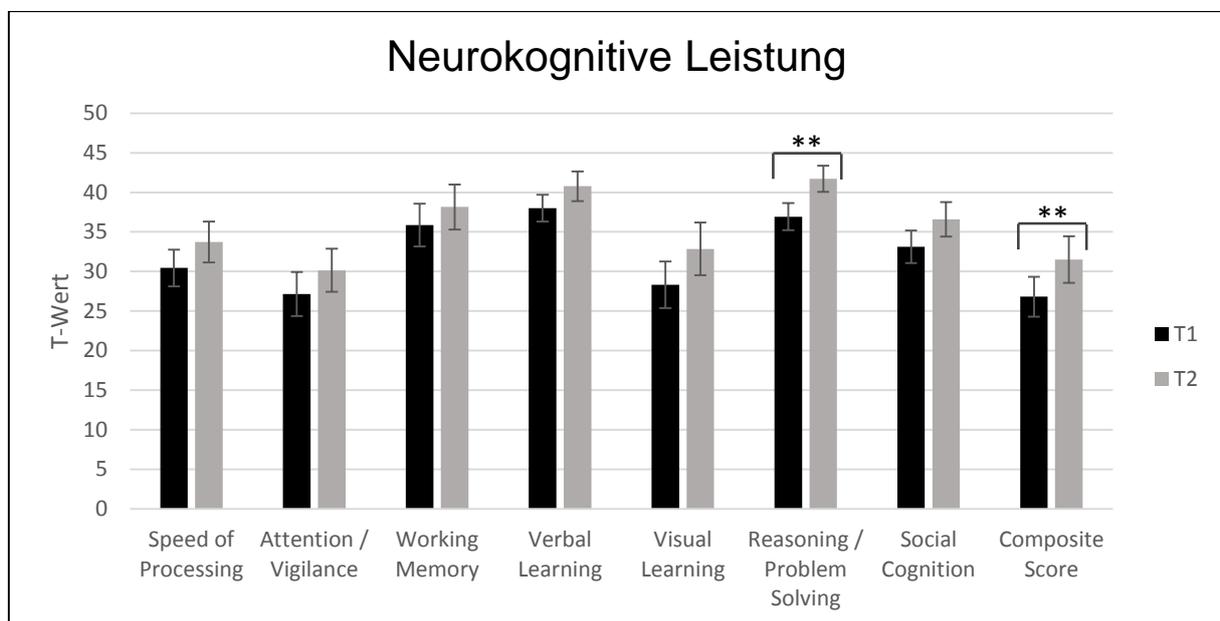
Der Teil „Willensschwäche/Apathie“ der SANS (s. 3.4.1) besserte sich signifikant ab Woche 2 (SANS<sub>AA</sub>:  $F = 22,031$ ,  $df = 1,947$ ,  $p < 0,001$ ), wohingegen es im Bereich der affektiven Verflachung erst ab der 6. Behandlungswoche zu einer statistisch signifikanten Veränderung kam (SANS<sub>ED</sub>:  $F = 13,778$ ,  $df = 2,425$ ,  $p < 0,001$ ).

Parallel zum Rückgang der Negativsymptomatik kam es zu einer Besserung des psychosozialen Funktionsniveaus, gemessen auf der PSP, worauf ab Studienwoche 6 ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen war (PSP:  $F = 7,821$ ,  $df = 2,110$ ,  $p < 0,001$ ). Dieser resultierte primär aus einer Zunahme sozial nützlicher Aktivitäten sowie einer Ausweitung persönlicher und sozialer Beziehungen, wohingegen sich störendes und aggressives Verhalten im Verlauf nicht veränderten.

Diese Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus ließ sich allerdings nicht auf der CGI-I nachvollziehen, worauf es zu keinen signifikanten Veränderungen kam (W2:  $2,93 \pm 0,18$ ; W6:  $2,56 \pm 0,32$ ; W12:  $2,52 \pm 0,32$ ;  $F = 1,432$ ,  $df = 2,377$ ;  $p = 0,246$ ), und auch die Beurteilung der Krankheitsschwere anhand der CGI-S war nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant (BL:  $4,67 \pm 0,73$ ; W6:  $3,70 \pm 1,35$ ,  $p = 0,023$ ; W12:  $3,52 \pm 0,28$ ,  $p = 0,007$ ;  $F = 13,767$ ,  $df = 1,697$ ,  $p = 0,001$ ).

### 4.2.3 Neurokognition

Grundsätzlich war die kognitive Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer unterdurchschnittlich zu Beginn und am Ende der Studie. Gleichwohl konnten wir eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl des MCCB-Gesamtwerts ( $p = 0,01$ ), als auch für die Domäne logisches Denken und Problemlösen („*reasoning and problem solving*“) ( $t(26) = -3,819$ ,  $p = 0,001$ ) feststellen. Auf den übrigen Subskalen konnten keine statistisch relevanten Veränderungen nachgewiesen werden.



**Abbildung 4. Neurokognitive Leistung der MCCB Domänen und Gesamtscores vor (T1) und nach (T2) Behandlung mit AGO**

Angabe der Mittelwerte mit Standardfehler. Signifikanzniveau: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .

Abkürzungen: AGO – Agomelatin; MCCB – Matrics Consensus Cognitive Battery; T1 – Zeitpunkt vor Behandlung mit AGO; T2- Zeitpunkt nach Behandlung mit AGO

Es wurde kein Unterschied zwischen Early Drop-outs und Patienten, die die Studie protokollmäßig beendeten, gefunden ( $Z = -0,596$ ,  $p = 0,551$ ).

Allerdings schnitten Patienten mit einem niedrigen IQ ( $\leq 1$  Standardabweichung) insgesamt schlechter in allen Bereichen ab [ $t(14.907) = -3,097$ ,  $p = 0,007$ ] und verbesserten sich nicht im Verlauf [ $t(5) = -1,000$ ,  $p = 0,363$ ].

---

Die Verbesserungen der kognitiven Leistung korrelierten weder mit der Dosis von  $[F(1, 2.1) = 0,03, p = 0,865]$  noch mit der Behandlungsdauer mit  $(r = 0,224; p = 0,271)$  AGO.

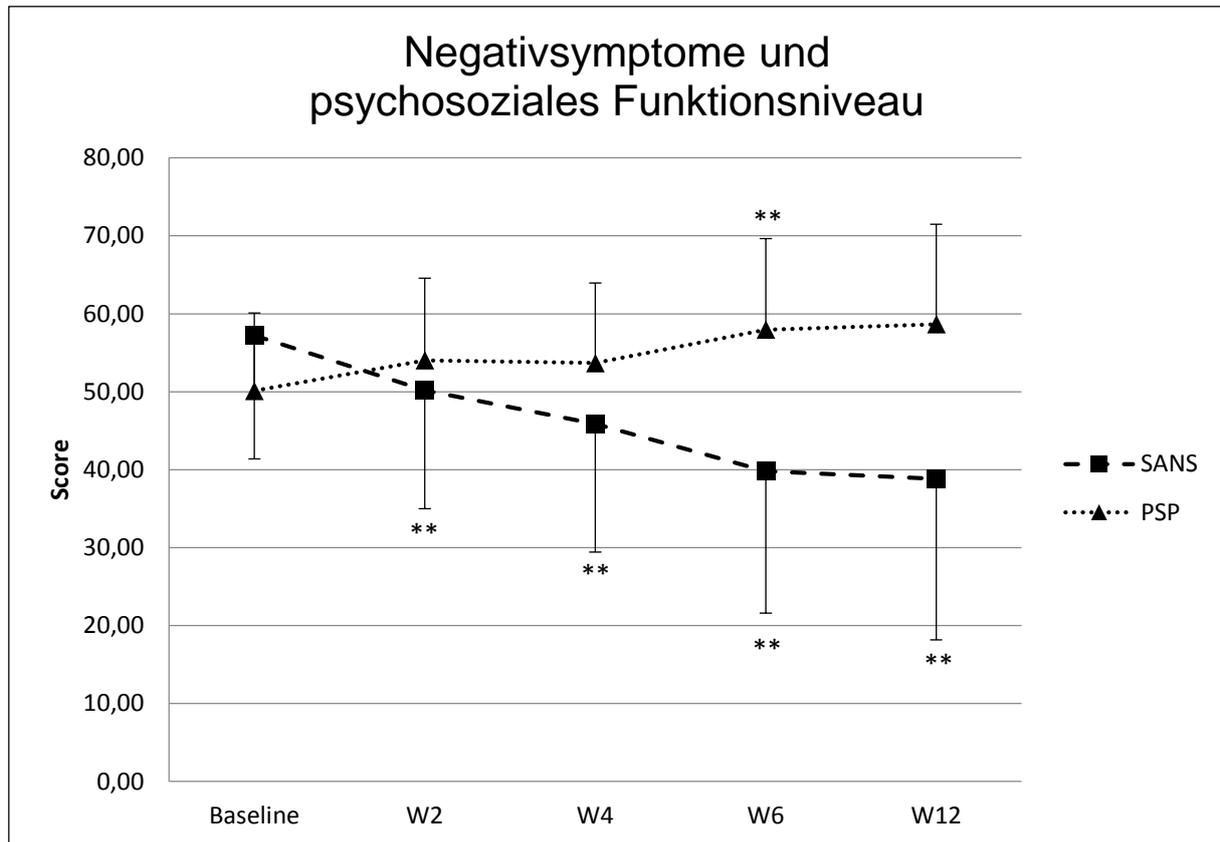
Während die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen Probanden mit längerer Krankheitsdauer und solchen mit kürzlich gestellter Diagnose (Krankheitsdauer  $\leq 5$  Jahre;  $\rho = 0,128, p = 0,523$ ) zu Studienbeginn nicht differierte, zeichnete sich eine negative Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Verbesserung im logischen Denken und Problemlösen („*reasoning/problem solving*“)  $(r = -0,344; p = 0,079)$  ab.

Auch zeigten sich zu Studienbeginn keine Unterschiede zwischen Patienten mit anticholinerg (n = 22; 81 %) und rein antidopaminerg (n = 5; 19 %) Medikation  $[t(25) = 0,638, p = 0,529]$ . Trotzdem tendierten Probanden, die Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften einnahmen, zu einer deutlicheren Verbesserung im Teilbereich visuelles Lernen („*visual learning*“) während der Behandlung mit AGO  $[t(25) = 2,152, p = 0,041]$ .

Zu Studienbeginn schnitten Teilnehmer ohne oder mit nur milden Schlafstörungen (PSQI  $\leq 5$ ) besser auf der Subskala des Arbeitsgedächtnisses  $[t(22) = 2,021, p = 0,056]$  und des Gesamtscores der MCCB (U = 39,5, p = 0,074) ab, als solche mit mittelschweren oder schweren Schlafstörungen (PSQI  $\geq 6$ ). Im Einklang damit zeigten Patienten ohne signifikante Schlafstörungen tendentiell deutlichere Verbesserungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit im Verlauf der Studie  $[t(22) = 2,021, p = 0,056]$ .

Die Zunahme der kognitiven Leistungsfähigkeit war nicht mit der affektiven Stabilisierung korreliert (CDSS:  $r = -0,178; p = 0,375$ ; HAM-D<sub>17</sub>:  $r = 0,041; p = 0,838$ ). Überdies zeigten sich keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit und ohne Remission der depressiven Symptomatik (CDSS:  $F = 1,257, df = 4,404, p = 0,29$ ; HAM-D<sub>17</sub>:  $F = 0,17, df = 4,404, p = 0,963$ ).

Auch gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Neurokognition und schizophrener Positiv- ( $r = -0,05$ ,  $p = 0,803$ ) und Negativsymptomatik ( $r = 0,022$ ,  $p = 0,915$ ), eben so wenig wie mit dem psychosozialen Funktionsniveau ( $r = 0,13$ ,  $p = 0,527$ ).



**Abbildung 5. Negativsymptome und psychosoziales Funktionsniveau im Studienverlauf**

Parallel zu einer signifikanten Reduktion der Negativsymptomatik, gemessen mit der SANS, kam es zu einer Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus, welche in Woche 6 signifikant wurde.

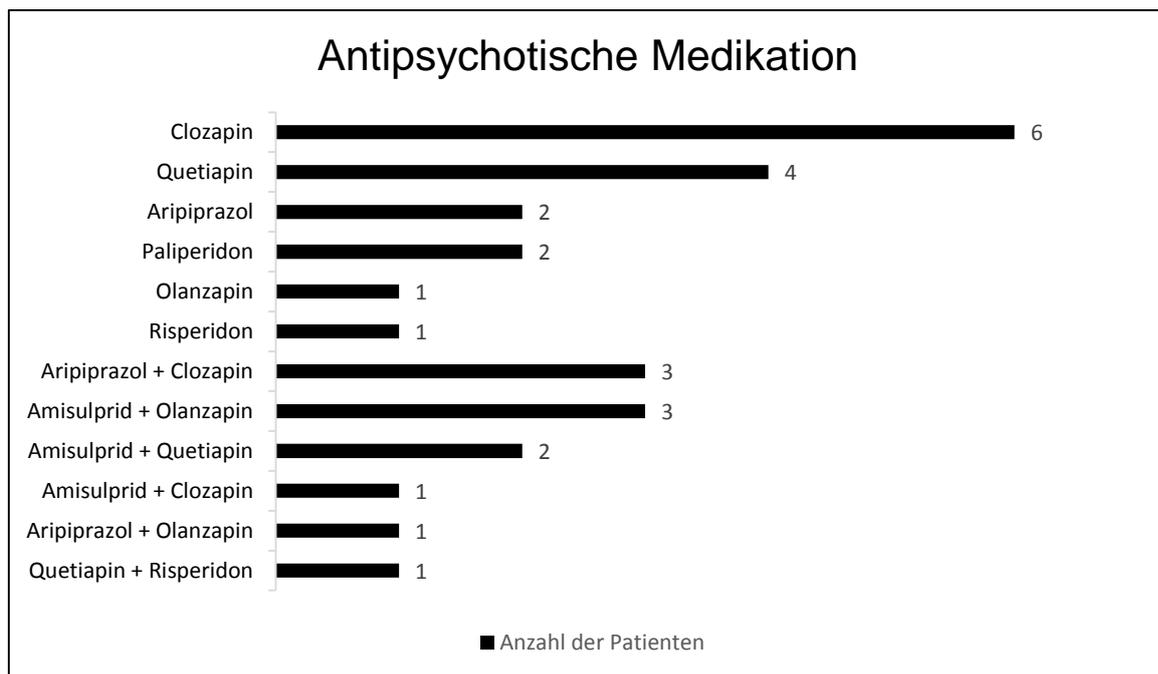
Angabe der Mittelwerte mit Standardfehler. Signifikanzniveau: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

Abkürzungen: PSP – Personal and Social Performance Scale; SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms; W- Woche

## 4.3 Pharmakologie

### 4.3.1 Antipsychotische Medikation

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erhielten 16 Patienten eine antipsychotische Monotherapie, wohingegen 11 Patienten mit einer Kombination aus 2 Antipsychotika behandelt wurden.



**Abbildung 6. Übersicht der antipsychotischen Medikation zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung**

Clozapin war das am häufigsten verwendete Präparat einer Monotherapie ( $n = 6$ ), neben Quetiapin ( $n = 4$ ), Aripiprazol und Paliperidon (jeweils  $n = 2$ ). Olanzapin und Risperidon erhielt je ein Patient. 11 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie. Am häufigsten wurde Aripiprazol und Clozapin, bzw. Amisulprid und Olanzapin gegeben (jeweils  $n = 3$ ), danach Amisulprid und Quetiapin ( $n = 2$ ). Je ein Patient erhielt eine Kombination aus Aripiprazol und Olanzapin, Risperidon und Quetiapin oder Amisulprid und Clozapin.

### 4.3.2 Psychopharmakologische Begleitmedikation

Acht Studienteilnehmer erhielten vor Studieneinschluss bereits ein Antidepressivum, darunter Sertralin ( $n = 5$ ), Doxepin ( $n = 1$ ), Escitalopram ( $n = 1$ ) und Venlafaxin ( $n = 1$ ).

---

Ebenfalls acht Patienten wurden mit Stimmungsstabilisatoren mediziert, nämlich Pregabalin (n = 3), Lamotrigin (n = 2), Valproat (n = 2) und Lithium (n = 1). Des Weiteren nahmen vier Patienten Lorazepam ein.

#### **4.3.3 Agomelatin**

AGO wurde mit einer Anfangsdosis von 25 mg zur Nacht verabreicht. Bei Bedarf konnte die Dosis auf 50 mg/diem in Woche 3 oder 6 gesteigert werden. Die mittlere Dosis lag in Woche 3 bei  $34.26 \pm 12.30$  mg/diem und in Woche 6 bei  $35.19 \pm 12.52$  mg/diem.

#### **4.3.4 Modifikation der Pharmakotherapie im Studienverlauf**

Gem. Einschlusskriterien musste die antipsychotische Medikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über ein Minimum von 14 Tagen stabil sein und durfte im Studienverlauf nicht verändert werden (Ausnahme: Dosisanpassung  $\pm 25$  %).

Zu Studienbeginn erhielten acht Patienten bereits eine antidepressive Medikation, von welcher sie trotz ausreichender Dosierung und Einnahmedauer nicht hinreichend profitierten. Alle diese Patienten erfuhren durch die zusätzliche Behandlung mit von AGO eine deutliche affektive Verbesserung, im Rahmen derer bei einem Patienten die Einnahme von Duloxetin im Studienverlauf nicht mehr notwendig war und bei einem anderen in der Nachbeobachtungsphase die Therapie mit Valproat beendet werden konnte.

Außerdem konnte die anxiolytische Medikation mit Lorazepam bei drei von vier Patienten im Studienverlauf vollständig ausgeschlichen und bei einem Patienten von 3 mg/diem auf 0,25 mg/diem reduziert werden.

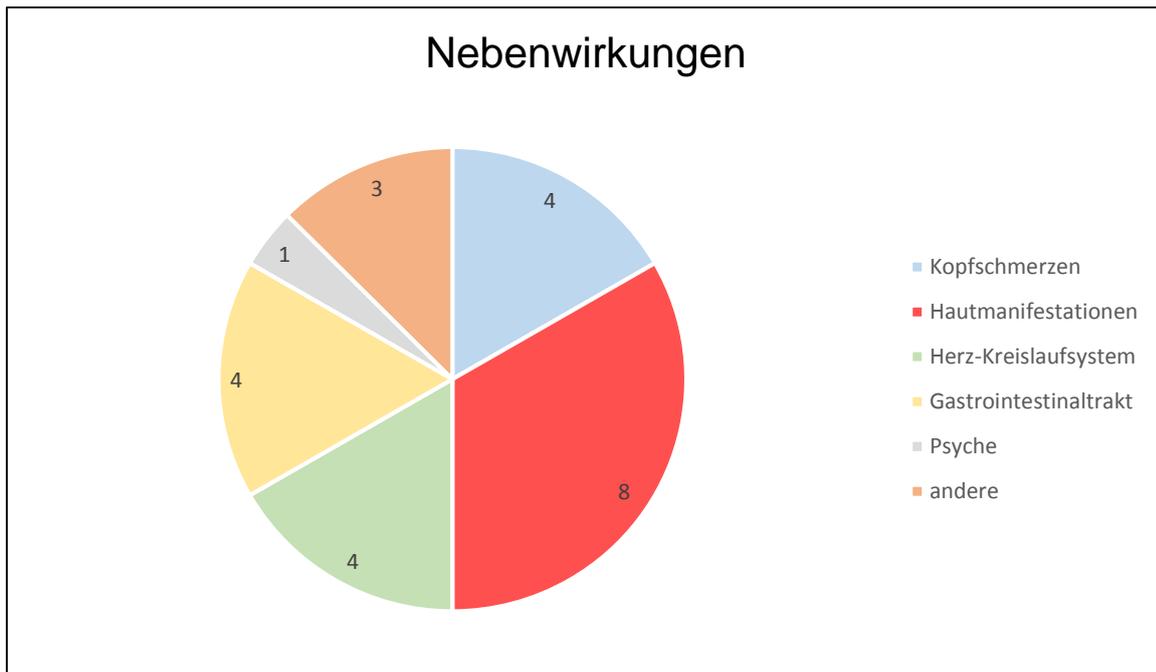
---

#### **4.3.5 Adhärenzsicherung**

Die Mehrheit der Probanden (n = 25) befand sich während der Studienteilnahme in stationärer oder teilstationärer Behandlung, sodass die Medikation durch das Pflege-team gerichtet wurde und die Einnahme unter Sicht erfolgte. Bei ambulanten Patienten wurden die Medikamentenblister gesichtet und die verbleibenden Tabletten gezählt. Ergänzend erfolgte in regelmäßigen Intervallen (s. Tab. 3) ein therapeutisches Drug Monitoring, anhand dessen auch mögliche Interaktionen zwischen Antipsychotika und AGO abgeschätzt wurden.

#### **4.4 Verträglichkeit und Nebenwirkungen**

AGO wurde im Allgemeinen gut vertragen, und es traten hauptsächlich unspezifische Nebenwirkungen mit selbstlimitierendem Verlauf auf. Insgesamt wurden 24 unerwünschte Ereignisse berichtet, welche in Abb. 7 dargestellt sind.



**Abbildung 7. Nebenwirkungen unter der Therapie mit AGO nach Organsystemen**

*Insgesamt wurden 24 Zwischenfälle berichtet, von denen drei als schwer gewertet wurden (s. 4.4.1). Kopfschmerzen wurden am häufigsten berichtet. Es kam zu Hautmanifestationen (Schwitzen, n = 3; Pruritus, n = 2; Erythem, n = 1; Intertrigo, n = 1 und Hyperpigmentierung, n = 1), kardiovaskulären Nebenwirkungen (behandlungsbedürftiger Blutdruckanstieg, n = 1; dezenter Blutdruckanstieg, n = 1; milde Überleitungsstörung, n = 1; Synkope, n = 1) und gastrointestinalen Symptomen (Diarrhoe, n = 1, Sodbrennen, n = 1, gesteigerter Appetit, n = 1, Gewichtszunahme, n = 1). Ein Patient mit komorbider Borderline-Persönlichkeitsstörung berichtete eine einmalige Episode von nicht-suizidaler Selbstverletzung. Andere Nebenwirkungen waren vorübergehend subfebrile Temperaturen und eine akute Harnwegsinfektion. Ein weiterer Patient beklagte motorische Ungeschicklichkeit.*

#### 4.4.1 Schwerwiegende Zwischenfälle

Während des gesamten Studienzeitraums kam es zu drei schwerwiegenden Zwischenfällen. Ein Patient mit komorbider emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typus erlebte eine Episode von nicht-suizidaler Selbstverletzung und fügte sich mit einem Feuerzeug kleinere Verbrennungen am Unterarm zu, ein anderer Studienteilnehmer nahm versehentlich eine Überdosis Clozapin ein und erlitt darunter eine Synkope, aufgrund derer er sich notärztlich vorstellte. Darüber hinaus entwickelte eine Patientin einen bis dato nicht vorhandenen, behandlungsbedürftigen arteriellen Hypertonus.

#### 4.4.2 Vitalparameter

Mit Ausnahme eines im Rahmen der Studie neu diagnostizierten, behandlungsbedürftigen Hypertonus (s. 4.4.1 und 4.4.8), unterlagen die Vitalzeichen unter Behandlung mit AGO keiner relevanten Änderung. Insbesondere die QT<sub>c</sub>-Zeit blieb konstant.

	<u>Baseline</u>	<u>Woche 6</u>	<u>Woche 12</u>
BMI [kg/ m <sup>2</sup> ]	28.63 (5.25)	28.85 (5.07)	28.84 (5.14)
RR <sub>syst</sub> [mmHg]	125.50 (14.41)	128.50 (19.55)	128.88 (17.28)
RR <sub>diast</sub> [mmHg]	80.62 (10.41)	81.77 (13.19)	83.31 (10.23)
HF [1/min]	88.54 (14.28)	91.27 (26.41)	91.62 (15.38)
QT <sub>c</sub> [ms]	428.22 (21.12)	426.13 (23.63)	425.52 (24.01)

**Tabelle 8. Entwicklung der Vitalparameter im Studienverlauf**

Angabe der Mittelwerte (Standardabweichung). Signifikanzniveau: \*p < 0,05, \*\*p < 0,01.  
Abkürzungen: BMI – Body Mass Index; HF – Herzfrequenz; QT<sub>c</sub> – frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett;  
RR<sub>diast</sub> – diastolischer Blutdruck; RR<sub>syst</sub> – systolischer Blutdruck

#### 4.4.3 Laborchemische Parameter

Die regelmäßig erhobenen laborchemischen Befunde blieben im gesamten Beobachtungszeitraum stabil. Die biochemischen, hämatologischen und metabolischen Parameter, insbesondere die Transaminasen als Ausdruck der Leberfunktion, veränderten sich trotz kontinuierlicher antipsychotischer Medikation nicht. Auch die Serumprolaktinspiegel blieben unter Therapie mit AGO stabil.

	<u>Baseline</u>	<u>Woche 6</u>	<u>Woche 12</u>
Transaminasen			
GOT [U/L]	26.22 (16.33)	25.85 (15.22)	25.07 (12.68)
GPT [U/L]	31.78 (20.49)	32.30 (21.39)	31.22 (17.46)
GGT [U/L]	22.00 (6.56)	22.10 (4.92)	21.52 (5.06)
Prolaktin [µg/L]	36.85 (43.05)	31.82 (37.79)	35.29 (49.86)

**Tabelle 9. Entwicklung der Leber- und Prolaktinwerte im Studienverlauf**

Angabe der Mittelwerte (Standardabweichung). Signifikanzniveau: \*p < 0,05, \*\*p < 0,01.  
Abkürzungen: GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GGT – Gammaglutamyltransferase

#### 4.4.4 Psychotische Symptome

Die Ergebnisse auf der Positivskala der PANSS veränderten sich während der Behandlung mit AGO nicht und blieben auch in der Nachbeobachtungsphase stabil ( $F = 0,578$ ,  $df = 1,729$ ,  $p = 0,541$ ).

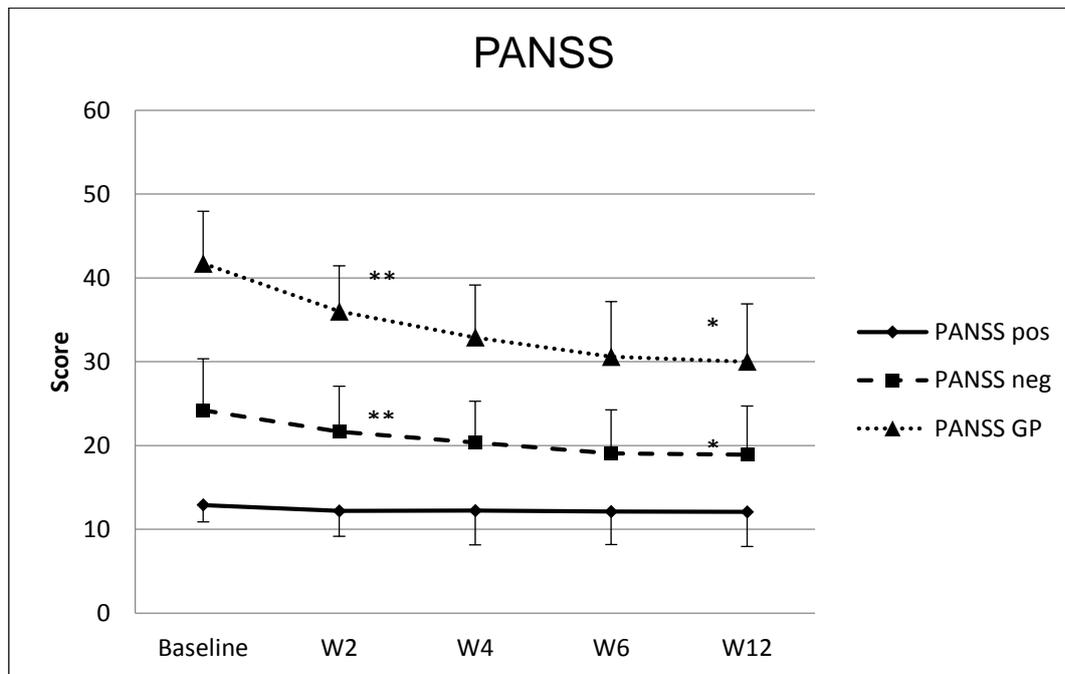


Abbildung 8. Entwicklung der psychotischen Symptome im Studienverlauf

Angaben der Mittelwerte mit Standardabweichung. Signifikanzniveau: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .  
Abkürzungen: PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale; pos – Positivskala; neg – Negativskala;  
GP – globale Psychopathologie

#### 4.4.5 Extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen

Zu Studienbeginn waren extrapyramidalmotorische und neurologische Symptome in nur milder Ausprägung vorhanden und unterlagen im Studienverlauf keiner Veränderung. Wenngleich sich ein leichter Rückgang extrapyramidalmotorischer Bewegungsstörungen zeigte, waren diese Veränderungen nicht statistisch signifikant (SAS: BL:  $3,33 \pm 2,53$ ; W6:  $2,52 \pm 2,59$ ;  $F = 4,195$ ;  $df = 2,249$ ;  $p = 0,113$ ).

---

Zudem zeigte sich unter AGO keine Zunahme von Dyskinesien oder Akathisie, was mittels der AIMS und BARS festgehalten wurde (AIMS: BL:  $0,04 \pm 0,196$ ; W6:  $0,04 \pm 0,196$ ;  $F = 0,658$ ;  $df = 1,761$ ;  $p = 1,000$ ; BARS: BL:  $2,04 \pm 2,26$ ; W6:  $1,48 \pm 1,87$ ;  $F = 1,281$ ;  $df = 2,036$ ;  $p = 1,000$ ).

Nicht-neurologische Symptome, die mit der ANNSERS beobachtet wurden, zeigten eine leichte Verbesserungstendenz, die nach der Bonferroni-Korrektur allerdings nicht mehr signifikant war (ANNSERS: BL:  $13,15 \pm 4,08$ ; W6:  $10,22 \pm 3,52$ ;  $F = 9,307$ ;  $df = 1,914$ ;  $p = 0,02$ ).

#### **4.4.6 Subjektives Wohlbefinden**

Das subjektive Wohlbefinden wurde mit der SWN-Skala erfasst. Es zeichnete sich im Verlauf nur eine tendenzielle Verbesserung des Gesamtergebnisses ab, die nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant war (BL:  $74,68 \pm 14,71$ , W6:  $82,93 \pm 16,41$ ,  $p = 0,065$ ;  $F = 4,686$ ,  $df = 1,852$ ,  $p = 0,017$ ). Allerdings berichteten die Patienten über eine signifikante Verbesserung bzgl. ihrer Fähigkeit zur Emotionsregulation (BL:  $14,41 \pm 4,78$ ; W6:  $17,16 \pm 4,03$ ;  $p = 0,03$ ;  $F = 5,366$ ,  $df = 1,924$ ,  $p = 0,009$ ). In den anderen Bereichen der SWN (Kognition, Selbstbeherrschung, Körperempfindung und -funktionen, soziale Integration) konnten keine relevanten Veränderungen gemessen werden.

#### **4.4.7 Sexualität**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Sexualität erwies sich bei einigen Patienten als schwierig, weswegen nur der Unterpunkt der allgemeinen Zufriedenheit mittels visueller Analogskala (0 = sehr unzufrieden; 10 = sehr zufrieden) zur Auswertung kam.

Generell waren die Studienteilnehmer mit ihrem Sexualleben und -empfinden bei Studienbeginn nur mäßig zufrieden, woran sich auch im Studienverlauf nichts änderte (BL:  $4,40 \pm 2,98$ ; W6:  $5,15 \pm 3,13$ ;  $F = 0,549$ ;  $df = 2,571$ ;  $p = 1,000$ ).

#### 4.4.8 Schlafqualität

Die Schlafqualität der Patienten wurde mit dem PSQI erfasst. Wenngleich sich weder im Gesamtscore noch auf einer der Subskalen relevante Änderungen ergaben, berichteten die Patienten über eine statistisch signifikante Besserung ihrer subjektiven Schlafqualität.

	<u>Baseline</u>	<u>Woche 6</u>
PSQI gesamt	8.1 (0.82)	6.7 (0.95)
Einschlaflatenz	1.7 (0.24)	1.3 (0.26)
Schlafdauer	0.96 (0.25)	0.70 (0.21)
Schlafeffizienz	1.0 (0.28)	0.91 (0.27)
Schlafstörungen	1.4 (0.10)	1.1 (0.13)
Schlafmittelgebrauch	0.39 (0.20)	0.48 (0.24)
Tagesmüdigkeit	1.5 (0.14)	1.2 (0.20)
Subjektive Schlafqualität	1.5 (0.18)	0.95 (0.15)*

**Tabelle 10. Entwicklung der Schlafqualität im Studienverlauf**

Angaben der Mittelwerte (Standardabweichung). Signifikanzniveau: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .  
Abkürzungen: PSQI – Pittsburgh Schlafqualitätsindex

---

## 5. DISKUSSION

In diesem Abschnitt wird auf vorangegangene Untersuchungen zur antidepressiven Behandlungseffizienz von AGO, auch im Vergleich zu anderen Antidepressiva eingegangen und die Wirkung auf Negativ- und Positivsymptome der Schizophrenie dargestellt. Darüber hinaus werden neurokognitive Effekte beleuchtet, neben der allgemeinen Verträglichkeit und Nebenwirkungen, insbesondere der Hepatotoxizität und pharmakokinetischen Interaktionen. Im Anschluss wird auf die melatonerge Wirkung von AGO und die sexuelle Zufriedenheit der Probanden diskutiert. Abschließend werden die Limitationen der AWB aufgezeigt, neben einem Ausblick auf die weitere Forschung.

### 5.1 Wirksamkeit

#### 5.1.1 Antidepressive Behandlungseffizienz

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen der antidepressiven Potenz von AGO mit signifikanten Unterschieden zu *placebo* (Dolder et al., 2008; Taylor et al., 2014) und einer vergleichbaren Wirksamkeit mit anderen, etablierten Antidepressiva (Guaiana et al., 2013). Hierunter waren die SSRIs Paroxetin, Fluoxetin, Escitalopram und Sertralin. Insbesondere eine jüngst veröffentlichte Übersichtsarbeit von Cipriani und Kollegen attestieren AGO eine vergleichbare Wirksamkeit zu anderen Antidepressiva bei gleichzeitig besserem Wirkprofil (Cipriani, 2018), entgegen früherer Publikationen (Barbui & Cipriani, 2012; Koesters et al., 2013).

Eine umfassend angelegte Metaanalyse von Guaiana konnte hingegen keine Unterschiede in der Effektivität und Wirksamkeit zwischen den genannten SSRIs und AGO

---

finden, und auch im Vergleich mit Venlafaxin als Vertreter der SSNRI (Guaiana et al., 2013) fanden sich keine Unterschiede. In der genannten Metaanalyse wurde ein Ansprechen als mindestens 50%ige Verbesserung auf der HAM-D<sub>17</sub>-Scale definiert und eine Remission als kleiner 7 Punkte auf derselben Skala, womit sogar noch strengere Kriterien zugrunde gelegt wurden, als dies mit  $\leq 8$  Punkten üblicherweise der Fall ist (siehe 4.2.1). Demgegenüber stehen kritische Veröffentlichungen jüngerer Zeit, die die Wirksamkeit von AGO in Frage stellen: Wie oben bereits erwähnt konnten Koesters und Kollegen in einer Metaanalyse keine Überlegenheit von AGO gegenüber *placebo* in der Rückfallprophylaxe und Remissionsrate finden (Koesters et al., 2013), und man kritisiert fehlende Vergleichsstudien mit gängigen Substanzen wie trizyklischen Antidepressiva (Anonym, 2009). In der vorliegenden AWB konnten signifikante Verbesserungen der depressiven Symptome innerhalb der ersten sechs Behandlungswochen beobachtet werden. 62 % der Probanden zeigten eine klinische Verbesserung und 55 % erfüllten sogar die Kriterien einer Symptomremission. Diese Ergebnisse waren auch über einen erweiterten Beobachtungszeitraum von sechs Wochen stabil.

Um ein schizodepressives Syndrom oder depressive Symptome im Rahmen einer psychotischen Episode ausschließen zu können, waren eine weitgehende Remission psychotischer Symptome und eine stabile antipsychotische Medikation über einen Zeitraum von mind. 14 Tagen vor Studienbeginn Teil der Einschlusskriterien. Obwohl eine spontane Remission im Krankheitsverlauf nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, scheinen die beobachteten Verbesserungen Folge der Behandlung mit AGO zu sein und reproduzieren damit die Ergebnisse von Mutschler et al. (Mutschler J, 2012), die an einer kleinen Population von  $n = 7$  Patienten mit Schizophrenie ebenfalls eine affektive Verbesserung beobachtet haben. Vergleichbare Ergebnisse konnten mit Duloxetin (HAM-D- Ansprechrates von 60 % und –remissionsrate von 45 %) (Englisch et al., 2009) erreicht werden. Venlafaxin war in der Studie von Mazeh et al. AGO mit

---

einer HAM-D-Ansprechrates von 74 % überlegen (Mazeh, Shahal, Saraf, & Melamed, 2004).

### **5.1.2 Wirkung auf die Negativsymptomatik**

Die Abgrenzung depressiver Symptome von schizophrenen Negativsymptomatik gestaltet sich schwierig. Es existiert eine erhebliche symptomatische Schnittmenge zwischen beiden Entitäten (Siris et al., 1988), und bis zum jetzigen Zeitpunkt liegt kein verlässliches Messinstrument zur Diskrimination vor. Dennoch gibt es Hinweise, dass die CDSS, als Messinstrument zur Erfassung depressiver Symptomatik, am geringsten mit Negativsymptomen der Schizophrenie interferiert (Lako et al., 2012; Rocca et al., 2005). Eine Abgrenzung ist insofern von Bedeutung, als das Vorliegen depressiver Symptome mit einer signifikant erhöhten Suizidrate einhergeht und damit die Lebenserwartung der Patienten in relevanter Weise vermindert ist (Hor & Taylor, 2010). Darüber hinaus ist das Negativsyndrom, im Speziellen die Avolitionskomponente (Rocca et al., 2014), mit dem psychosozialen Funktionsniveau der Patienten vergesellschaftet und kann sie im privaten, wie beruflichen Leben massiv beeinträchtigen (Hunter & Barry, 2012).

In unserer Studienpopulation beobachteten wir zusätzlich zur affektiven Aufhellung einen Rückgang der Negativsymptomatik. Dies schlug sich vor allem in einer Besserung des Antriebsniveaus (AA) nieder, wohingegen sich expressive Defizite (ED) erst spät im Behandlungsverlauf besserten. Parallel hierzu konnten wir eine Zunahme des psychosozialen Funktionsniveaus gem. PSP ab der sechsten Behandlungswoche feststellen, die primär auf eine Wiederaufnahme sozial nützlicher Aktivitäten sowie auf eine Ausweitung zwischenmenschlicher Beziehungen zurückzuführen war. Diese Beobachtungen bestätigen die Hypothese von Rocca und Kollegen (Rocca et al., 2014),

---

die eine Korrelation zwischen einem AA-dominierten Negativsyndrom und der Alltagsfähigkeit schizophrener Patienten fanden. Darüber hinaus erhärten unsere Ergebnisse die Annahme von Thome & Foley, dass AGO hauptsächlich gegen Anhedonie und A-bulie wirksam ist (Thome & Foley, 2015).

Bemerkenswerterweise spiegelten sich die Veränderungen von SANS und PSP nicht auf der CGI-S wider, was sich mit einer Meta-Analyse von Fusar-Poli et al. deckt: In einer Anzahl von 168 randomisierten, *placebo*-kontrollierten Studien konnte kein klinisch signifikanter Effekt auf der CGI-S von pharmakologischen Interventionen mit Antipsychotika oder Antidepressiva auf die Negativsymptomatik aufgezeigt werden (Fusar-Poli et al., 2015). Levine und Leucht ermittelten aus zwei randomisierten, *placebo*-kontrollierten Studien zur Behandlungseffizienz negativer Symptome einen linearen Zusammenhang zwischen der SANS und der CGI, wobei eine 20%ige Reduktion auf der SANS nur mit einer geringfügigen Verbesserung auf der CGI-I um 3 Punkte assoziiert war (Levine & Leucht, 2013). Auch in unserer Untersuchung fanden sich ähnliche Ergebnisse, in denen sich der signifikante Rückgang der Negativsymptomatik gemäß SANS nicht auf der CGI-S reflektierte (s. 4.2.2).

Singh und Kollegen konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass Fluoxetin, Trazodon und Ritanserin in der Behandlung des Negativsyndroms erfolgreich eingesetzt wurden (Singh, Singh, Kar, & Chan, 2010). Ritanserin hatte dabei den größten Effekt. Interessant ist, dass Ritanserin antagonistisch am 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor wirkt, und somit ein ähnliches Profil wie AGO aufweist. Zudem wird der Substanz ein intrinsischer Dopaminwiederaufnahmehemmender Effekt zugeschrieben (Ruiu, Marchese, Saba, Gessa, & Pani, 2000), der für die Wirkung auf die Negativsymptomatik mitverantwortlich sein könnte, welche auf eine reduzierte dopaminerge Neurotransmission im frontalen Kortex zurückgeführt wird (Davis et al., 1991).

---

### 5.1.3 Wirkung auf Positivsymptomatik

Die Behandlung mit AGO führte in unserem Patientenkollektiv zu keiner Verschlechterung produktiv-psychotischer Symptome, die regelmäßig anhand der Positiv-Subskala der PANSS kontrolliert wurden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Bruno und Kollegen, die AGO in einem Patientenkollektiv mit nur unzureichender Symptomremission unter Clozapin als Add-On Therapie einsetzten. Hierunter kam es zu einer Abnahme positiver Symptome, ohne dass psychotische Exazerbationen beobachtet worden wären (Bruno et al., 2014). Auch eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Helfer et al. konnte aufzeigen, dass die Augmentation mit Antidepressiva kein erhöhtes Psychoserisiko im Vergleich zu *placebo* birgt (Helfer, 2016).

Insbesondere vor dem Hintergrund einer gestörten Melatonin-Sekretion in der Genese schizophrener Psychosen (G. Anderson & Maes, 2012; Morera-Fumero & Abreu-Gonzalez, 2013) wird diskutiert, ob AGO mit seinem agonistischen MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>-Rezeptorprofil ein besonders geeignetes Antidepressivum zur Augmentation in schizophrenen Patientenpopulationen darstellt (Bruno et al., 2014). Obwohl es Fallberichte von AGO-assoziierten Manien gibt (Thorpe, Pannell, & Nance, 2014; Tu & Lin, 2014) konnten wir keine solche feststellen, und nach neuesten Studien scheint das Risiko einer manischen Exazerbation unter der Therapie mit AGO insgesamt niedrig zu sein (Fornaro, 2013; Yatham et al., 2016).

### 5.1.4 Dosierung

AGO wurde mit einer durchschnittlichen Dosis von  $34.26 \pm 12.30$  mg/diem verabreicht. Dabei wurde bei allen Probanden mit einer Dosis von 25 mg/diem begonnen und wurde wegen unzureichender Wirkung bei 11 Patienten auf 50 mg/diem erhöht. Die

---

Dosissteigerung führte bei acht Patienten zu einer Symptomverbesserung oder – remission. Drei Patienten (11 %) zeigten kein Ansprechen. Die Erfolgsrate anderer Antidepressiva wird in der Literatur mit höchstens 70 % angegeben, unabhängig von der Stoffklasse, und ist mit den Ergebnissen unserer AWB vergleichbar (Schmauss & Messer, 2010). Bis zu 15 % der Patienten sprechen nicht ausreichend auf eine antidepressive Monotherapie an und bis zu 34 % gelten als Non-Responder (Fava, 2003; Souery, Papakostas, & Trivedi, 2006).

### **5.1.5 Kognitive Leistungsfähigkeit**

Kognitive Einbußen gehören mit zu den am frühesten auftretenden Symptomen der Schizophrenie, können bereits bei Menschen mit erhöhtem Psychoseerisiko, ARMS (Glenthøj, 2017; Kane & Lencz, 2008) vorhanden sein und zeigen zum Zeitpunkt der ersten psychotischen Episode oft schon eine erhebliche Ausprägung (Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009). Hiervon können sämtliche Teilbereiche der Kognition betroffen sein (Bilder, 2000; Green, 2006; Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt, & Andreasen, 1999; Zanelli, 2010). Diese entsprechenden Defizite sind für die Betroffenen sehr beeinträchtigend und haben prädiktiven Charakter bezüglich des funktionellen Outcomes (Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Green, Kern, & Heaton, 2004). Moore und Kollegen beschrieben sogar einen exponentiellen Einfluss kognitiver Einbußen auf das allgemeine Funktionsniveau schizophrener Patienten (R. Moore et al., 2015). Die in unserem Patientenkollektiv beobachteten neurokognitiven Verbesserungen waren unabhängig von affektiven oder psychotischen Symptomen. Entsprechende Beobachtungen machten bereits Stenberg und Kollegen, die kognitionsfördernde Effekte einer Add-On Therapie mit Mirtazapin unabhängig vom weiteren psychopathologischen Befund der Probanden feststellten (Stenberg, 2010). Kognitive

---

Einbußen treten regelhaft im Rahmen eines depressiven Syndroms auf (MacQueen & Memedovich, 2017; Mattingly, 2016), sodass diese als Diagnosekriterium in das DSM-V aufgenommen worden sind (American Psychiatric Association, 2013). Mehrere Studien weisen zudem darauf hin, dass auch die Schwere der Negativsymptomatik mit kognitiven Einbußen zusammenhängen (Basso, Nasrallah, Olson, & Bornstein, 1998; Nair, Palmer, Aleman, & David, 2014; O'Leary et al., 2000). Insofern liegt die Hypothese nahe, dass eine Behandlung des Negativsyndroms und der depressiven Symptomatik das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung verringern könnte. Diesem Ansatz folgend, konnten Vernon und Kollegen in ihrer Metaanalyse zur Wirksamkeit unterschiedlicher Antidepressiva-Klassen jedoch keinen nennenswerten Effekt auf die kognitiven Einbußen schizophrener Patienten finden (Vernon, 2014). Die untersuchten Substanzen beinhalteten die Alpha-2-Antagonisten Mirtazapin und Mianserin, die SSRIs Citalopram und Fluvoxamin, Duloxetin als SSNRIs, Reboxetin als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und der Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion. Lediglich die Leistungen der räumlichen Verarbeitung und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses konnten durch eine antidepressive Medikation moduliert werden, wobei Vernon und Kollegen auf die unzureichende Datenlage für eine detailliertere Untersuchung hinweisen. Zu kritisieren ist außerdem, dass in keiner der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien eine standardisierte neurokognitive Testbatterie zur Anwendung kam, sondern jeweils nur Teilbereiche kognitiver Funktionen untersucht wurden.

Dies ist ein entscheidender Unterschied zu unserer Studie, in welcher mit der MCCB das derzeit elaborierteste Messinstrument zur Erhebung kognitiver Funktionen bei Schizophrenie zur Anwendung kam. In unserer AWB fanden wir keine Korrelation zwischen affektiver und kognitiver Verbesserung unserer Probanden. Somit scheint es unwahrscheinlich, dass die beobachtete Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit

---

sekundäre Effekte anderweitiger psychopathologischer Veränderungen sind. Unsere Daten stimmen mit der Hypothese überein, dass neurokognitive Defizite eine eigene Symptomdomäne der Schizophrenie darstellen könnten (Marder & Galderisi, 2017): Eine Verlaufsbeobachtung im Längsschnitt von Kennedy et al. ermittelte über vier Jahre hinweg die Stabilität kognitiver Einbußen schizophrener Patienten mit der MCCB (Kenney, 2015). Hierbei wurden 23 Probanden mit erster psychotischer Episode und 21 Kontrollen über den genannten Zeitraum begleitet. Dabei konnte festgestellt werden, dass das Ausmaß der zu Beginn vorliegenden kognitiven Einbußen über die Zeit weitgehend stabil blieb. Eine Verschlechterung zeigte sich lediglich hinsichtlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit mittels Trail Making Test und der Wortflüssigkeit. Diese Beobachtungen bestätigten sich auch in einer anderen, kürzlich durchgeführten Studie, in der Patienten mit einer früh aufgetretenen Schizophrenie im Alter zwischen 12 bis 18 Jahren und gesunde Kontrollen dreimal mit der MCCB über einen Zeitraum von zwei Jahren getestet wurden (Juuhl-Langseth, Holmen, Thormodsen, Oie, & Rund, 2014): Hierbei wurde zwar eine leichte Verbesserung der kognitiven Leistungen sowohl in der Gruppe der Schizophrenen als auch der Kontrollgruppe verzeichnet, ausgenommen die MCCB Domäne Verarbeitungsgeschwindigkeit, die bei beiden Gruppen stagnierte. Trotz der Verbesserungen in den übrigen Domänen blieb zwischen beiden ein signifikanter Unterschied bestehen.

Anderen Berichten zufolge korreliert die Verarbeitungsgeschwindigkeit stark mit dem funktionellen Outcome bzw. funktionellen Einschränkungen, der Selbstfürsorge, beruflichen Möglichkeiten und sozialen Fähigkeiten (Sanchez et al., 2009). Aus diesem Grund scheint die Verarbeitungsgeschwindigkeit ein vielversprechendes Ziel weiterer Therapien und pharmakologischer Interventionen zu sein (McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo, & Mueser, 2007).

---

In unserer AWB kam es unter der Therapie mit AGO zwar zu statistisch signifikanten, klinisch aber nur geringfügigen Verbesserungen der neurokognitiven Leistungen der Probanden: Es kam in allen Subdomänen der MCCB zu einer Verbesserung, die aber nur für den Gesamtscore sowie den Teil logisches Denken und Problemlösen statistisch signifikant war. Erste präklinische Hinweise auf einen kognitionsfördernden Effekt von AGO lieferte eine Studie von Demir Ozkay und Kollegen, in der Ratten nach der Therapie mit AGO signifikant besser im Morris Water Maze Task abschnitten (Demir Ozkay, 2015). Dieser Einfluss wird auf AGO-assoziierte Veränderungen in der hippocampalen Plastizität zurückgeführt (Milanese, 2013; Yucel, 2016), welche eine entscheidende Rolle in der räumlichen Orientierung spielt. Diese Wirkung von AGO könnte eine Erklärung für die signifikante Verbesserung in der Subdomäne Problemlösung und Logisches Denken der MCCB sein, welche aus Labyrinthen mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad bestehen.

Während es keine Unterschiede der MCCB-Ergebnisse zu Studienbeginn gab, stellten sich im Verlauf ein Unterschied in Bezug auf die Erkrankungsdauer ein: Patienten mit längerer Krankheitsdauer schnitten schlechter ab, als im Vergleich dazu kürzer Erkrankte (< 5 Jahre). Dies deckt sich mit früheren Studien, die mehrfach zeigten, dass sich sowohl das Erkrankungsalter (Kao & Liu, 2010), als auch die Dauer der Erkrankung *per se* (Chan, 2009), ebenso wie die Dauer der unbehandelten Erkrankung (Ito, 2015; Wang, Ho, Sum, Collinson, & Sim, 2016) negativ auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten auswirken.

Patienten mit keinen oder nur milden Schlafstörungen (PSQI < 5 P.) erzielten bessere Ergebnisse in den MCCB-Domänen Arbeitsgedächtnis und Gesamtscore und verbesserten sich tendenziell mehr in der Verarbeitungsgeschwindigkeit im Verlauf der Studie. Dies korreliert mit den Ergebnissen weiterer Untersuchungen, die eine schlechte

---

Schlafqualität schizophrener Patienten mit kognitiven Einbußen verbunden sehen (Goder et al., 2015; Goerke, Muller, & Cohrs, 2017). Ein gesunder Schlaf-Wach-Rhythmus ist hingegen förderlich für die Gedächtniskonsolidierung (Bromundt et al., 2011; Manoach, Pan, Purcell, & Stickgold, 2016; Noort et al., 2016) und mag auch für andere geistige Fähigkeiten von Bedeutung sein. Auf die Rolle von Melatonin als schlafregulierendes Hormon soll hier nicht weiter eingegangen werden (siehe hierzu 5.3.1).

Die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten hing vor allem vom prämorbidem IQ ab und Veränderungen waren unabhängig von Dosis und Therapiedauer mit AGO. Dies könnte mit den pharmakokinetischen Eigenschaften von AGO zusammenhängen, das sowohl eine kurze Halbwertszeit (Kennedy & Einfeld, 2007) als auch einen schnellen Wirkungseintritt (Buoli, Mauri, & Altamura, 2014) hat und bei einer täglichen Dosis von 25 mg am effektivsten wirkt (Eser, Baghai, & Moller, 2010). Es kam nicht zu Subgruppenunterschieden zwischen Patienten, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden und denen, die keine verordnet bekamen.

Zu bedenken bleibt, dass wir in unserer AWB keine Kontrollgruppe führten und somit Lerneffekte nicht sicher ausgeschlossen werden können.

## **5.2 Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil**

### **5.2.1 Häufige und schwerwiegende Nebenwirkungen**

AGO wurde von den Patienten im Allgemeinen gut vertragen; Nebenwirkungen waren zumeist mild und zeigten einen selbstlimitierenden Verlauf. Entsprechend blieb das subjektive Wohlbefinden konstant. Am häufigsten wurden Kopfschmerzen und Hautirritationen, hierunter vor allem Juckreiz und Hyperhidrosis, berichtet. Dies bestätigt ein

---

kürzlich veröffentlichtes französisches Review, das Hautmanifestationen als eine Hauptnebenwirkung von AGO ermittelte (Anonym, 2009).

Die schwerste Nebenwirkung war ein neu aufgetretener und behandlungsbedürftiger arterieller Hypertonus bei einer 52-jährigen Patientin. Diese Patientin war in ihrer Krankengeschichte somatisch mit einem Non-Hodgkin-Lymphom und Zervix-Karzinom, Osteoporose und einem metabolischen Syndrom vorbelastet. Da die Patientin sonst aber gut auf die Behandlung ansprach und die depressive Symptomatik bei ihr vollständig remittierte, verzichteten wir auf einen Auslassversuch von AGO, weswegen nicht abschließend geklärt werden konnte, ob der Bluthochdruck ein Phänomen der antidepressiven Therapie war oder aufgrund der metabolischen Prädisposition entstanden ist. Es gibt Hinweise, dass Melatonin vasokonstriktorisch auf glatte Muskelzellen wirkt (Bucher, Gauer, Pevet, & Masson-Pevet, 1999). Dieser Effekt erfolgt vermutlich über MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>- Rezeptoren. Man geht davon aus, dass melatonerge Substanzen wie AGO ebenfalls über diese Eigenschaft verfügen (Paulis, Simko, & Laudon, 2012), weshalb der Blutdruck unter Therapie regelmäßig kontrolliert werden sollte.

Die anderen schwereren unerwünschten Arzneimittelwirkungen bestanden in selbstverletzendem Verhalten eines Patienten mit der zusätzlichen Diagnose einer Borderline-Persönlichkeitsstörung und einer vasovagalen Synkope nach versehentlicher Einnahme einer Überdosis von Clozapin. Beide Ereignisse scheinen nicht in direktem Zusammenhang mit der Einnahme von AGO zu stehen.

Andere übliche Nebenwirkungen serotonerger Antidepressiva wie extrapyramidal-motorische Störungen, Akathisie oder Agitation (Kar, Rittenhouse, Li, & Levy, 1996) konnten trotz umfangreicher Erhebungen nicht festgestellt werden.

---

### 5.2.2 Hepatotoxizität

Obwohl Berichte über hepatotoxische Effekte von AGO vorliegen (Voican et al., 2014) und eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von AGO und Leberschädigungen nachgewiesen werden konnte (Gahr, Zeiss, Lang, Connemann, & Schonfeldt-Lecuona, 2015), waren die Transaminasen unserer Patienten zu Beginn niedrig und veränderten sich nicht im Studienverlauf. Hinweise für einen Zusammenhang mit der eingesetzten Dosis (Freiesleben & Furczyk, 2015) konnten nicht bestätigt werden. Auch nach Dosiserhöhungen veränderten sich die Werte nicht. Diese Ergebnisse sind insbesondere vor dem Hintergrund zu betrachten, dass alle Patienten mit mindestens einer antipsychotischen Substanz vormediziert waren, die ebenfalls über hepatotoxische Eigenschaften verfügen (Dumortier, 2002; Guo, Wigle, Lammers, & Vu, 2005), weswegen zunächst additive Effekte zu befürchten waren.

Einer Studie von Gahr und Kollegen zufolge, sind als die häufigsten hepatischen Nebenwirkungen unter AGO asymptotische Leberwerterhöhungen zu verzeichnen, während toxische Leberschädigungen bei nur 10 % der Patienten auftreten (Gahr et al., 2013). Als wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten schwerer Leberschäden wurden hierbei polypharmazeutische Behandlungsstrategien identifiziert, weswegen gerade beim Einsatz als Augmentativum in Kombination mit anderen Psychopharmaka engmaschige Laborkontrollen erfolgen sollten. Auch wurde dem Risiko einer Leberschädigung insofern Rechnung getragen, als die Kontraindikationen für eine Behandlung mit AGO seitens des Herstellers entsprechend angepasst wurden: Bei Leberschädigungen, beispielsweise aufgrund einer Zirrhose oder aktiven Lebererkrankung und bei Transaminasenerhöhungen über das Dreifache der Norm darf AGO nicht mehr gegeben werden (European Medicines Agency, 2009, updated 2013). Ursächlich für den

---

leberschädigenden Einfluss von AGO könnte dessen ausgedehnte hepatische Verstoffwechslung sein (Gahr, Kratzer, Fuchs, & Connemann, 2014), die vor allem über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 erfolgt (Spina, Trifiro, & Caraci, 2012). So ist auch eine Therapie mit potenten CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin als Kontraindikation zu werten, da 90 % dieser Substanzen ebenfalls über dieses Isoenzym verstoffwechselt werden (European Medicines Agency, 2009, updated 2013).

### **5.2.3 Interaktionen mit Antipsychotika**

Von AGO sind bis jetzt keine Effekte auf die Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme nachgewiesen worden (Spina et al., 2012). Dennoch zeigte sich bei fast allen Probanden relevante Veränderungen in den Serumspiegeln, wobei in der Mehrheit der Fälle ein Anstieg festzustellen war. Obwohl eine unzuverlässige Medikamenteneinnahme der Probanden nicht komplett ausgeschlossen werden kann, wäre in diesem Fall eher mit einer Abnahme der Wirkspiegel zu rechnen.

Eine mögliche Erklärung wäre, dass es unter Studienbedingungen, die mit einer stabileren Arzt-Patienten-Beziehung einhergeht, durch die Symptomlinderung unter AGO zu einer zuverlässigeren Medikamenteneinnahme und damit einem Anstieg der Serumspiegel kam. Allerdings wurden entsprechenden Veränderungen auch bei Patienten mit langwirksamen Depot-Antipsychotika beobachtet, bei welchen aufgrund ihrer Darreichungsform Einnahmever säumnisse oder versehentliche Überdosierungen ausgeschlossen werden können. Somit scheinen die Veränderungen in den Medikamentenspiegel pharmakokinetische Interaktionen als Ursache zu haben.

---

Während bei den meisten Antipsychotika Veränderungen in beiden Richtungen auftreten, kam es bei Aripiprazol ausschließlich zu einer Erhöhung der Serumspiegel. Diese Veränderungen erwiesen sich als statistisch signifikant. Dies ist umso erstaunlicher, als Aripiprazol hauptsächlich über CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert wird (Spina & de Leon, 2007), und nicht über die von AGO belegten Cytochrom-Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19. Genetische Polymorphismen, v.a. von CYP1A2 und CYP3A4 (Ingelman-Sundberg, Sim, Gomez, & Rodriguez-Antona, 2007) könnten hierbei eine Rolle spielen.

Es kam auch bei den Substanzen 9-OH-Risperidon und Amisulprid zu signifikanten Serumspiegelfluktuationen. Hierbei ist bei Risperidon zu beachten, dass die Substanz in geringeren Teilen auch über CYP3A4 verstoffwechselt wird (Urlichuk, Prior, Dursun, & Baker, 2008). Für Amisulprid sind keine solche Interaktionen bekannt, die Substanz wird aber, wie AGO, über die Niere ausgeschieden (Urlichuk et al., 2008), was möglicherweise bei der Veränderung der Serumspiegel eine Rolle spielen könnte. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Daten zu möglichen Einflüssen von AGO auf die renale Ausscheidung oder Nierenfunktion vor und bedürfen in Zukunft näherer Betrachtung.

Angesichts der bislang ungeklärten Wirkmechanismen sollte bei einem Einsatz von AGO in Kombination mit antipsychotischen Substanzen auf eine engmaschige Labor- und Spiegelkontrolle i.S. eines therapeutischen Drug-Monitoring geachtet werden.

---

## 5.3 Weitere Wirkungen

### 5.3.1 Melatonerge Wirkung

Schlafstörungen sind ein häufiges Problem schizophrener Patienten (Klingaman, Palmer-Bacon, Bennett, & Rowland, 2015), je nach Symptomausprägung sind bis zu 80 % betroffen (K. Anderson & Bradley, 2013). Diese treten häufig schon im Prodromalstadium auf (Zanini et al., 2013) und verschlechtern sich in Phasen psychotischer Exazerbationen (Benson, 2015). Die Schlafqualität ist dabei invers mit der Lebensqualität korreliert (Brissos et al., 2013) und hängt sowohl mit dem Ausmaß psychotischer Symptome (Afonso, Brissos, Figueira, & Paiva, 2011), als auch mit kognitiven Einbußen (Bromundt et al., 2011) zusammen. Auch beklagen bis zu 90 % der depressiven Patienten Schlafstörungen, ferner sind bis zu 20 % von Insomnie betroffen (Tsuno, Besset, & Ritchie, 2005).

Melatonin ist als schlafregulierendes Hormon (Verster, 2009) Gegenstand vieler pathophysiologischer und therapeutischer Untersuchungen. So konnten Shamir et al. zeigen, dass Melatonin die Schlaffeffizienz schizophrener Patienten gegenüber *placebo* signifikant steigert, mit einer Tendenz zu kürzerer Einschlafzeit und längeren Durchschlafphasen bei stark schlafbeeinträchtigten Patienten (Shamir, Laudon, et al., 2000).

Da AGO agonistisch am MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptor wirkt, wurde die Substanz seit seiner Markteinführung ebenfalls als schlaffördernd propagiert. Ein von Morera-Fumero und Kollegen veröffentlichter Fallbericht bestätigt, dass bei einem unter Insomnie leidenden schizophrenen Patienten dank einer Behandlung mit AGO die nächtliche Diazepam-Einnahme beendet werden konnte. Unter AGO klangen die Schlafprobleme des

---

Patienten ab und blieben nach einer einmonatigen Behandlungsphase in konstanter Remission (Morera-Fumero & Abreu-Gonzalez, 2010).

Es gibt mehrere Hinweise darauf, dass Melatonin in der Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen sowohl als biologischer Marker, als auch als Therapieoption eine Rolle spielen könnte (Morera-Fumero & Abreu-Gonzalez, 2013). Allerdings wird seine Relevanz kontrovers diskutiert. So wurde zumeist ein erniedrigter nächtlicher Melatoninspiegel bei schizophrenen Patienten gefunden (Fanget et al., 1989; Ferrier, Johnstone, Crow, & Arendt, 1982; Monteleone, Maj, Fusco, Kemali, & Reiter, 1992), aber auch erniedrigte morgendliche Spiegel (Viganò, 2001). Dem gegenüber stehen Untersuchungen, die keinen Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden aufzeigten (Afonso, Figueira, & Paiva, 2011; Beckmann, Wetterberg, & Gattaz, 1984). Dieser Diskrepanz mag eine uneinheitliche Diagnosestellung und damit inhomogene Patientengruppen zugrunde liegen, ebenso wie die komplizierte Erfassung der circadianen Melatoninspiegel unter verschiedenen Messbedingungen. Zur mehrheitlich festgestellten Verminderung der Melatoninspiegel formulierten Smith et al. (J. A. Smith, Mee, Padwick, & Spokes, 1981) die Hypothese einer veränderten Enzymfunktion und untersuchten hierfür die hypothalamische Aktivität der Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT), die eine wichtige Rolle in der Melatoninsynthese spielt (D. X. Tan et al., 2016). Die Gruppe konnte in *post mortem*-Studien autopsisch eine um etwa ein Viertel erhöhte Aktivität von HIOMT bei an Schizophrenie Erkrankten feststellen. Die Autoren vermuten, dass ein Substratmangel oder eine *a priori* erhöhte Enzymaktivität Ursache der verminderten Melatoninkonzentration sein könnte.

Bersani und Kollegen stellten in einer Untersuchung an 20 männlichen schizophrenen Probanden fest, dass es bei einem signifikanten Anteil nicht zum typischen Sekretion

---

onsmuster von Melatonin kam, sondern nur eine geringe Tag-Nacht-Differenz zu verzeichnen war. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Melatoninspiegeln und aktueller Psychopathologie der Patienten gefunden werden (G. Bersani et al., 2003). Die Gruppe diskutiert, dass diese Veränderungen somit eher für pathophysiologische Aspekte der Schizophrenie von Bedeutung sind und Resultat veränderter Neurotransmitter, Hormone und Biorhythmen sein könnten. Insbesondere konnten sowohl *in vitro* als auch *in vivo* ein Einfluss von Melatonin auf das dopaminerge System gezeigt werden (Zisapel, 2001): Melatonin-Dopamin-Interaktionen konnten unter anderem im Hypothalamus (Zisapel & Laudon, 1982), Hippocampus (Zisapel, Egozi, & Laudon, 1982) und Striatum (Escames, Acuna Castroviejo, & Vives, 1996) nachgewiesen werden. Melatonin hemmt dort über einen verringerten intrazellulären Calciumeinstrom die Dopaminfreisetzung (Zisapel & Laudon, 1983). Während die Wechselwirkungen der beiden Substanzen bisher nicht komplett verstanden sind, legen die Befunde Auswirkungen auf Bewegungsstörungen wie dem M. Parkinson oder Spätdyskinesien, deren Ätiologie mit striatalen dopaminergen Neuronen zusammenhängen nahe. In einer doppelblinden Studie von Shamir et al. konnte nach Dosissteigerung von Melatonin auf 10 mg/diem im verlängerten Beobachtungsintervall ein positiver Effekt von Melatonin auf Spätdyskinesien gemessen werden (Shamir, Barak, et al., 2000). Eine jüngere Metaanalyse, die zudem eine weitere Studie von Castro et al. (Castro et al., 2011) miteinbezog, bestätigte die Behandlungseffizienz von Melatonin bei Spätdyskinesien (Sun, 2017). Inwieweit antidopaminerge und antioxidative Effekte von Melatonin mit neuro-protektiver Wirkung (Bazrgar, Goudarzi, Lashkarbolouki, & Elahdadi Salmani, 2015) für den Behandlungserfolg eine Rolle spielen, bedarf weiterer Forschung. Unsere Beobachtung, dass trotz einer signifikanten Verbesserung in psychopathologischen Bereichen, die Schlafqualität der Probanden, auf der PSQI gemessen, gering war, sich nicht relevant im Verlauf der Studie veränderte, die Patienten

---

aber von einer subjektiv relevanten Besserung des Schlafes berichteten, lässt sich mit den Ergebnissen von Bersani et al. vereinbaren und spricht für Effekte von AGO jenseits der Resynchronisation circadianer Rhythmen. Dies bestätigt eine Untersuchung von Monteleone et al., die die Plasmakonzentrationen von Melatonin in nicht behandelten Schizophrenen und nach 10-wöchiger medikamentöser Behandlung mit denjenigen bei gesunden Kontrollen verglichen. Die Gruppe kam zu dem Ergebnis, dass die Melatoninkonzentration bei schizophrenen Patienten signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe war. Eine nachgewiesene wirksame medikamentöse Behandlung hatte darauf keinen Einfluss, sodass die Spiegel weiterhin signifikant niedriger waren als die der Kontrollen. Darüber hinaus korrelierte die antipsychotische Wirksamkeit nicht mit den Melatoninspiegeln (Monteleone et al., 1997).

AGO wirkt nicht nur über die MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptoren, sondern blockiert serotonerge 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren. Letztere sind grundlegend für die Wirkweise vieler antidepressiver Substanzen. Allerdings scheint eine alleinige Blockade von 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren durch AGO nicht antidepressiv zu wirken (Stahl, 2014). Des Weiteren verändert die ausschließliche Stimulation melatonener Rezeptoren nicht die Konzentration monoaminerger Neurotransmitter (Bodinat et al., 2010). Bei einer gemeinsamen Aktivierung kommt es hingegen zu synergistischen Effekten und einer Ausschüttung von Dopamin und Noradrenalin im präfrontalen Kortex (Chenu et al., 2013; Racagni et al., 2011), die eine Verbesserung von Stimmung und Antrieb zur Folge haben könnten. Ähnliches konnte unter der Gabe von Bupropion beobachtet werden, einem dualen Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Stahl et al., 2004), im Speziellen auch bei an Schizophrenie Erkrankten (Englisch, Esser, & Zink, 2010; Englisch, Inta, et al., 2010). Die Wahrscheinlichkeit eines dopaminerg-noradrenergen Behandlungseffekts scheint umso größer, als acht Probanden im Vorfeld von einer Behandlung mit rein

---

serotonergen Antidepressiva nicht profitieren konnten (siehe 4.2.2), unter AGO aber eine Besserung erfuhren.

### **5.3.2 Sexuelle Zufriedenheit**

Psychiatrisch erkrankte Patienten weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine geringere sexuelle Aktivität auf (Fortier, Mottard, Trudel, & Even, 2003). Hierfür mitverantwortlich ist eine erhöhte Prävalenz sexueller Funktionsstörungen, vor allem unter der Einnahme von Antidepressiva (Hartmann, 2007) und Antipsychotika (Kinzl, 2008). Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung zeigen schizophrene Patienten bereits vor dem Auftreten erster psychotischer Symptome eine geringere sexuelle Aktivität (Nestoros, Lehmann, & Ban, 1981). Die Unterscheidung, ob die Problematik schon vor Beginn der Erkrankung bestanden hat, ein Frühsymptom darstellt oder als Reaktion auf den Ausbruch der Schizophrenie folgt, gestaltet sich oftmals schwierig. Zudem sind Beeinträchtigungen im Sexualleben häufige Nebenwirkungen psychopharmakologischer Behandlungen, insbesondere Erektions- und Orgasmuschwierigkeiten (Aizenberg, Zemishlany, Dorfman-Etrog, & Weizman, 1995). Patienten unter Behandlung mit Atypika stellten sich in einer Studie von Kelly et al. (Kelly & Conley, 2006) als weniger beeinträchtigt dar, als solche unter Behandlung mit Typika. Die starke Affinität von konventionellen Antipsychotika zu dopaminergen Neuronen führt zu einem Prolaktinanstieg (Dossenbach, 2005; K. S. Kim et al., 2002; Knegtering, van der Moolen, Castelein, Kluiters, & van den Bosch, 2003), welcher mit einer Prävalenz von 28 - 69 % eine häufige Nebenwirkung antipsychotischer Medikamente darstellt (Bushe & Shaw, 2007) und insbesondere unter Substanzen mit hoher Dopamin-2 Rezeptor-antagonistischer Wirkung auftritt. Dieser wiederum wird gemeinhin als Ursache sexueller Funktionseinbußen gewertet.

---

Dennoch scheint ein direkter, kausaler Zusammenhang zwischen Prolaktinspiegel und sexueller Dysfunktion nicht konsistent nachweisbar zu sein (Chue & Kovacs, 2003) und im Umkehrschluss eine Normalisierung der Prolaktinspiegel nicht mit einer „Normalisierung“ des Sexuallebens einherzugehen (Kleinberg, Davis, de Coster, Van Baelen, & Brecher, 1999). Demzufolge bleiben sexuelle Störungen bei Patienten mit psychischen Erkrankungen, insbesondere Schizophrenen, eine multi-faktoriell bedingte Problematik (Schottle et al., 2009), die die Betroffenen schwer belasten können (Lambert, 2004) und nicht selten eine Ursache für mangelnde medikamentöse Therapieadhärenz darstellen (Hellewell, Kalali, Langham, McKellar, & Awad, 1999).

Die sexuelle Zufriedenheit unserer Probanden war bei Studienbeginn niedrig. Hieran änderte sich bis zum Studienende nichts, jedoch traten auch keine neuen therapieassoziierten sexuellen Nebenwirkungen unter AGO auf. Hiermit übereinstimmend, erfuhren die Prolaktinspiegel unter AGO keine Veränderung und blieben im Studienverlauf konstant. Damit werden vorangegangene Studien bestätigt, die AGO eine bessere sexuelle Verträglichkeit als anderen, gängigen Antidepressiva sowohl bei gesunden Kontrollen (Montejo et al., 2015), als auch depressiven Patienten (Montejo et al., 2011) zuschreiben.

#### **5.4 Limitationen der Studie**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind unter dem Aspekt folgender methodischer Einschränkungen zu betrachten:

Obwohl die Probandenanzahl hinreichend groß war, um den primären Endpunkt signifikant beschreiben und sehr häufige Nebenwirkungen entdecken zu können, ist die Kohorte nicht groß genug, um seltenere Arzneimittelwirkungen zu erfassen oder die

---

Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung übertragen zu können. Der offen-prospektive Charakter der Studie kann unspezifische Effekte einer Therapie, wie beispielsweise den *placebo*-Effekt oder Prüfarzt-assoziierte Einflüsse, wie den Rater-Bias, nicht abbilden. Hierfür wäre eine Studie mit *placebo*-Kontrollgruppe und einem verblindeten Studienprotokoll wünschenswert.

Wir verzichteten im Rahmen dieser AWB mit einem klinischen Schwerpunkt auf eine pharmakogenetische Charakterisierung unserer Probanden, wenngleich diese im Hinblick auf Polypharmazie und Arzneimittelwechselwirkungen in der individuellen Therapieplanung immer mehr an Bedeutung gewinnt (Laje, 2013). Des Weiteren erfolgte keine Spiegelbestimmung von AGO und es konnte eine flexible Dosierung von AGO erfolgen, anstatt eines fixed-dose Designs.

Ein Beobachtungszeitraum von sechs Wochen ist zwar ausreichend, um die kurzfristige Wirksamkeit untersuchen zu können und ein Nachbeobachtungszeitraum von weiteren sechs Wochen erscheint sinnvoll, um die Nachhaltigkeit der Ergebnisse zu kontrollieren und mittelfristige Ereignisse festzuhalten. Dennoch ist die Studiendauer nicht hinreichend lang gewählt, um Aussagen über einen Langzeiteffekt treffen zu können. Zukünftige Studien sollten dafür Follow-Up Untersuchungen beispielsweise nach 3, 6 und 12 Monaten miteinbeziehen.

Hinzu kommt die hohe Heterogenität der Studienpopulation mit einer großen Altersspanne, Unterschieden in Krankheitsdauer und vorbestehender Pharmakotherapie, die die Aussagekraft einschränken.

## **5.5 Ausblick**

---

AGO zeigte eine hohe antidepressive Wirksamkeit bei einem akzeptablen Maß an Nebenwirkungen in unserem Studienkollektiv, ohne deren seelischen Zustand negativ zu beeinflussen. Die affektive Verbesserung ging mit einem signifikanten Rückgang der schizophrenen Negativsymptomatik einher, ebenso wie mit einer Zunahme des psychosozialen Funktionsniveaus. Da AGO fast ausschließlich hepatisch metabolisiert wird, ist eine Kontrolle der Leberenzyme und Plasmaspiegel der Antipsychotika unerlässlich. Die Ergebnisse dieser Studie müssen in Zukunft mit einem größeren Patientenkollektiv wiederholt werden. Hierbei sollte zudem gegen eine aktive Kontrollbedingung (Psychotherapie oder anderes Antidepressivum) und gegen *placebo* in einem verblindeten, randomisierten Studiendesign getestet werden.

---

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Ein Großteil schizophrener Patienten leidet unter depressiven Symptomen. Diese treten entweder im Rahmen einer MDE oder als Teil schizophrener Negativsymptomatik auf. Vor dem Hintergrund, dass etwa 5 % der an Schizophrenie Erkrankten Suizid begehen und depressive Symptome entscheidend sind bzgl. Krankheitsverlauf und Prognose, ist eine suffiziente antidepressive Behandlung in dieser Patientengruppe von äußerster Wichtigkeit.

Es stehen eine Reihe antidepressiver Substanzen zur Verfügung, deren Einsatz durch Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten limitiert ist. In den Zulassungsstudien antidepressiver Substanzen sind schizophrene Patienten zumeist ausgeschlossen, sodass sich die Notwendigkeit separater Untersuchungen ergibt.

Wir planen mit AGO, einem neuen Antidepressivum mit strukturellen Ähnlichkeiten zu Melatonin, eine prospektiv angelegte AWB hinsichtlich seiner antidepressiven Potenz und allgemeinen Verträglichkeit. Hierzu wurden 27 Patienten mit derzeit remittierter schizophrener Grunderkrankung eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zusätzlich die Diagnosekriterien einer MDE nach ICD-10 erfüllten und zunächst sechs und im Anschluss daran weitere sechs Wochen mit AGO behandelt wurden.

Mittels standardisierter und gut etablierter Testverfahren, wie der CDSS und dem HAM-D<sub>17</sub>, ermittelten wir antidepressive Effekte. Darüber hinaus beobachteten wir die Entwicklung der Negativsymptomatik, des psychosozialen Funktionsniveaus und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Es fanden regelmäßige Laborkontrollen, sowie die Erfassung von Vitalparametern und Nebenwirkungen statt.

---

Im Beobachtungszeitraum kam es zu einer signifikanten Verbesserung depressiver Symptome, einhergehend mit einem Rückgang von Negativsymptomen und einem gesteigerten psychosozialen Funktionsniveau. Zudem kam es zwar zu einer statistisch signifikanten, quantitativ jedoch kleinen Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, insbesondere des logischen Denkens und Problemlösens.

Die Schlafqualität besserte sich subjektiv, jedoch nicht an den quantifizierbaren Parametern. Dies lässt, bei ansonsten gutem Ansprechen, einen Mechanismus vermuten, der außerhalb der Resynchronisation des circadianen Rhythmus liegt.

AGO wurde gut vertragen, es kam nur zu wenigen, meist selbstlimitierenden Nebenwirkungen. Allerdings konnten im Verlauf Veränderungen der Serumspiegel, auch renal eliminiertes, Antipsychotika gemessen werden, die hinweisend auf pharmakokinetische Interaktionen sein können. Bei klinischer Anwendung sollte ein regelmäßiges Drug-Monitoring erfolgen. Entgegen vorausgegangener Berichte über hepatotoxische Effekte und Leberwert erhöhungen unter AGO und kontinuierlicher antipsychotischer Medikation in unserem Kollektiv, blieben die Leberwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil. Regelmäßige Kontrollen, gemäß der Empfehlungen von Servier, sind dennoch angeraten.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse unserer AWB eine signifikante antidepressive Wirksamkeit von AGO bei Patienten mit schizophrener Grunderkrankung, neben anderen positiven Effekten wie einer Steigerung des psychosozialen Funktionsniveaus und Verbesserung neurokognitiver Bereiche, welche es in weiterführenden verblindeten Studien zu überprüfen gilt.

---

## 7. ANHANG

### 7.1 Patientenaufklärung

**Prüfstelle:** Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
(Ärztl. Direktor: Prof. Dr. A. Meyer-Lindenberg)  
**Adresse:** Quadrat J5, 68159 Mannheim  
**Prüfarzt:** Prof. Dr. Mathias Zink, Telefon: 0621 / 1703-2911, Telefax: 0621 / 1703-2525,  
email: mathias.zink@zi-mannheim.de  
**EUDRACT-Nr.** 2012-004079-38

## Agomelatin zur Behandlung majorer, depressiver Episoden im Verlauf schizophrener Psychosen Prüfplancode: 01112012

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie befinden sich zurzeit wegen einer schizophrenen Psychose in Behandlung des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit. Zusätzlich leiden Sie an Einschränkungen Ihrer Stimmung: So fühlen Sie sich etwa niedergeschlagen, haben Interessen oder Antrieb und Schwung verloren, und möglicherweise haben sich auch Appetit oder Schlaf verschlechtert. Wegen dieser depressiven Symptome wurde Ihnen vorgeschlagen, das Medikament Agomelatin (Valdoxan®) einzunehmen. Hierzu möchten wir Ihnen einige weitere Informationen geben und Sie bitten, an einer klinischen Prüfung (=wissenschaftliche Studie) teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Dies schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der lokalen Ethikkommission positiv bewertet und von der zuständigen Bundesbehörde genehmigt. Diese klinische Prüfung wird ausschließlich am ZI Mannheim durchgeführt; es sollen insgesamt 27 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, den Sponsor dieser Studie, und finanziell unterstützt durch die Firma Servier, den Hersteller von Agomelatin (Valdoxan®).

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Bitte zögern Sie nicht, im Aufklärungsgespräch alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

### 1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Agomelatin ist zur Behandlung depressiver Episoden zugelassen, nachdem es sich zuvor in mehreren Studien als wirksam und gut verträglich erwiesen hatte. Allerdings nahmen an diesen Studien keine Patienten mit schizophrenen Psychosen teil. Nach der Marktzulassung von Agomelatin möchten wir

---

nun zwei Aspekte mit dieser Studie untersuchen: Wir gehen davon aus, dass depressive Episoden auch bei Patienten, die unter einer schizophrenen Psychose leiden, auf die Therapie mit Agomelatin ansprechen und dass Ihre Patientengruppe diese Substanz gut verträgt. Zu diesem Zweck möchten wir vor und während Ihrer Behandlung zu mehreren Zeitpunkten Untersuchungen durchführen.

## **2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?**

In dieser Studie wird kein Scheinmedikament (*placebo*) oder Vergleichspräparat verwendet, d.h. Sie erhalten in jedem Fall das Prüfpräparat. Sie werden Agomelatin am Abend in einer Dosis von 25 oder ab Woche 3 von 50 mg zusätzlich zu ihrer sonstigen Medikation erhalten. Durch die Studienteilnahme wird die sonstige Behandlung nicht beeinflusst; Sie erhalten also auf jeden Fall die bestmögliche Therapie, wie Sie nach heutigem Kenntnisstand möglich ist.

## **3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?**

Ob Sie stationär oder ambulant behandelt werden, entscheidet sich einzig an Ihrem gesundheitlichen Befinden und wird nicht von der Studie vorgeschrieben. Wir streben an, möglichst viele Studienuntersuchungen ambulant durchzuführen. Vor der ersten Gabe von Agomelatin werden wir Ihr gegenwärtiges gesundheitliches Befinden eingehend untersuchen und eine Blutabnahme vornehmen. Diese erste Untersuchung dürfte 1.5 bis 2 Stunden in Anspruch nehmen. Alle vorgesehenen Untersuchungen sind im Anhang (Anlage Studienablauf) zusammengefasst. In den Wochen 2, 3, 4, 6 und 12 erfolgen weitere Studienvisiten. Ausdrucke der im Folgenden genannten Test-verfahren und Fragebögen können wir Ihnen gerne zur Verfügung stellen, und auch die Ergebnisse können Sie gerne einsehen.

## **4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?**

Wir gehen davon aus, dass Ihre Beschwerden durch die Behandlung mit Agomelatin gebessert werden. Somit ist ein unmittelbarer Nutzen für Ihr Befinden zu erwarten. Mit den oben beschriebenen wissenschaftlichen Methoden möchten wir die Wirkungen der Behandlung eingehend beschreiben. Sie erfahren auf diese Weise eine über die Routine hinausgehende Betreuung, können Ihre eigene Sichtweise über die Selbstbeurteilungsfragebögen einbringen und Einsicht in alle erhobenen, auch testpsychologischen, Befunde erhalten.

Ferner tragen Sie durch Ihre Teilnahme an der Studie dazu bei, dass das Wissen über Ihre Erkrankung vertieft wird und die Behandlung anderer, künftiger Patienten verbessert werden kann.

## **5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Bei Agomelatin (Valdoxan®) handelt es sich um eine Substanz, die zur Behandlung der Depression bei Erwachsenen zugelassen ist. Die Untersuchungen, die mit diesem Medikament bereits bei mindestens 7200 Patienten durchgeführt wurden, stimmen darin überein, dass keine gefährlichen unerwünschten Wirkungen (UAW) zu erwarten sind. Bislang beobachtete Nebenwirkungen erwiesen sich als allenfalls leicht bis mäßig und traten in den ersten beiden Behandlungswochen auf. Am häufigsten kam es zu Übelkeit und Schwindel.

Patienten mit depressiven Symptomen zeigen eine Reihe von Beschwerden, die mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen. Es lässt sich daher manchmal schwer feststellen, welche Symptome auf die Krankheit selbst und welche auf die Behandlung mit Agomelatin zurückzuführen sind.

Die unerwünschten Wirkungen werden nach folgenden Häufigkeiten unten aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

---

Die hier angegebenen Häufigkeiten sind **nicht** nach Beobachtungen korrigiert, die unter einer Behandlung mit Scheinmedikamenten (*placebo*) auftraten.

Symptome im Nervensystem:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Migräne

Gelegentlich: Missempfindungen

Psychiatrische Symptome (besonders diese Symptome können auch durch die depressive oder schizophrene Grunderkrankung bedingt sein):

Häufig: Angst

Gelegentlich: Unruhe und damit verbundene Symptome wie Gereiztheit, Aggression, Alpträume, ungewöhnliche Träume

Selten: – Manie/Hypomanie.– Halluzinationen

Häufigkeit nicht bekannt: Suizidgedanken oder suizidales Verhalten

Augen:

Gelegentlich: verschwommenes Sehen

Magen-Darm-Trakt:

Häufig: Übelkeit, Diarrhoe („Durchfall“), Obstipation („Verstopfung“), Bauchschmerzen, Erbrechen

Haut und Unterhautzellgewebe:

Häufig: vermehrtes Schwitzen

Gelegentlich: Ausschlag (Ekzem), Juckreiz (Pruritus)

Selten: Mit Rötung verbundener (erythematöser) Ausschlag

Skelettmuskulatur, Bindegewebe und

Knochen:

Häufig: Rückenschmerzen

Allgemeine Symptome:

Häufig: Müdigkeit

Leber- und Gallenwege:

Häufig: erhöhte Leberenzyme (Transaminasen); in klinischen Studien wurden Erhöhungen über das dreifache der oberen Normbereiche bei 1,4 % der Patienten unter Agomelatin 25 mg/Tag und 2,5 % der Patienten unter Agomelatin 50 mg/Tag vs. 0,6% unter *placebo* beobachtet.

Selten: Entzündliche Reaktion der Leber (Hepatitis), erhöhte  $\gamma$ -GT (Gammaglutamyltransferase) (mehr als dreifach höher als der obere Normbereich), erhöhte alkalische Phosphatase (mehr als dreifach höher als der obere Normbereich), Leberschwäche (Leberinsuffizienz), Gelbfärbung der Haut Ikterus (Ikterus).

Unerwünschte Effekte bei Untersuchungen:

Selten: Gewichtszunahme oder –abnahme.

Sollten im Rahmen dieser Studie schwere UW auftreten, werden wir die Behandlung sofort beenden. Wenn Agomelatin zusammen mit bestimmten anderen Medikamenten eingenommen wird, kann es zu sogenannten Wechselwirkungen kommen. Daher sollten Sie den Ausweis über Ihre Studienteilnahme immer bei sich tragen und alle Ärzte, die sie aufsuchen, darüber informieren. Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen die Prüfarzte noch nichts wissen, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache einnehmen.

Wir bitten Sie, bei allen gesundheitlichen Veränderungen, Arztkontakten, Änderungen Ihrer Medikation und stationären Aufnahmen um zeitnahe Rücksprache mit uns und stehen für Informationen unter den unten angegebenen Rufnummern immer zur Verfügung. Wie auch andere Medikamente, sollten Sie das Medikament Agomelatin so aufbewahren, dass es Kindern oder Dritten nicht zugänglich ist.

Wie bei allen Arzneimitteln ist es nicht ratsam, gleichzeitig größere Mengen Alkohol zu sich zu nehmen. Wie bei zahlreichen anderen Medikamenten, kann die Verkehrstüchtigkeit beeinflusst werden.

---

## 6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Zur Behandlung Ihrer Depression stehen auch andere Antidepressiva zur Verfügung. Ferner kann eine Psychotherapie erwogen werden. Die medikamentöse Behandlung der schizophrenen Psychose ist nicht Gegenstand der Studie AGOPSYCH.

## 7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen. **Schwangere Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung müssen Sie zuverlässige Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Diese sind hormonelle („Pille“, Dreimonatsspritze, subkutane Hormonimplantate, Vaginalring, Hormonspirale, Verhütungspflaster) oder mechanische („Spirale“) Kontrazeptiva. Die Verwendung von Kondomen allein ist nicht ausreichend. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren, solche, die operativ sterilisiert wurden oder derzeit und für die gesamte Dauer dieser Studie sexuell nicht aktiv sind.

Der Grund dafür ist, dass bislang nicht geklärt ist, ob Agomelatin zu einer Schädigung des Ungeborenen führen kann, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren. Auch **stillende Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da Agomelatin mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen könnte.

## 8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Durch die Studie entstehen Ihnen keine Kosten. Fahrtkosten können wir Ihnen erstatten. Für die Teilnahme an den ambulant durchgeführten Visiten erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 10,- € pro Termin.

## 9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen. Die Versicherungssummen betragen 500.000,00 für die einzelne versicherte Person und 50.000.000,00 für alle Versicherungsfälle dieser klinischen Prüfung.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

**Name und Anschrift der Versicherung:** HDI-Gerling Versicherung AG  
Niederlassung Düsseldorf  
Am Schönenkamp 45  
40599 Düsseldorf

**Telefon:** 05231 / 603-6211

**Fax:** 05231 / 603-606211

**Versicherungsnummer:** 57 010321 03010

---

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfungsstelle unfallversichert sind. Die Versicherungssumme betragen für Invaliditätsleistung 100.000,00€, für Todesfallleistung 20.000,00 und für Bergungskosten 5.000,00 €.

<b>Name und Anschrift der Versicherung:</b>	BGV Badische Versicherungen		
	Durlacher	Allee	56
	76131 Karlsruhe		
<b>Telefon:</b>	0721 660-0		
<b>Fax:</b>	0721 660-1688		
<b>Versicherungsnummer:</b>	V1271124		

#### **10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?**

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

#### **11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar.
- Es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuschneiden, oder falls Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

#### **12. Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfungsstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Anfangsbuchstaben (Initialen) verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und Buchstabencode, der sich aus der zeitlichen Reihenfolge der Studieneinschlüsse ergibt und für den ersten Teilnehmer „AGO01“ lautet.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

---

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

### **13. Was geschieht mit meinen Blutproben?**

Die Blutproben (Gesamtumfang etwa 70 ml) werden ausschließlich für diese klinische Prüfung verwendet. Etwaiges Restmaterial wird noch vor Abschluss der Prüfung vernichtet.

### **14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

#### **Beratungsgespräche an der Prüfstelle**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

#### **Kontaktstelle**

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

#### **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

**53175 Bonn**

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: [klinpruefung@bfarm.de](mailto:klinpruefung@bfarm.de)

**Prüfstelle:** Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Ärztl. Direktor: Prof. Dr. A. Meyer-Lindenberg)

**Adresse:** Quadrat J5, 68159 Mannheim

**Prüfarzt:** Prof. Dr. Mathias Zink, Telefon: 0621 / 1703-2911, Telefax: 0621 / 1703-2525,  
email: [mathias.zink@zi-mannheim.de](mailto:mathias.zink@zi-mannheim.de)

**EUDRACT-Nr.** 2012-004079-38

---

## 7.2 Einverständniserklärung

# Agomelatin zur Behandlung majorer, depressiver Episoden im Verlauf schizophrener Psychosen

Prüfplancode: 01102012

<b>Einwilligungserklärung</b>
-------------------------------

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben (eigenhändig eingetragen)

geb. am .....Teilnehmer-Nr. AGO...

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament Agomelatin sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

---

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

#### Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden.
  - a) an eine vom Sponsor beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
  - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (z. B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte),
  - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
  - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
  - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
  - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind.  
Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....  
Name

---

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten klinische Prüfung  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben (**eigenhändig eingetragen**)

.....  
Datum    Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....  
Datum    Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**

## 7.3 AIMS

### Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Code: 0 = None		1 = Minimal	2 = Mild	3 = Moderate	4 = Severe	
<b>I. FACIAL &amp; ORAL MOVEMENTS</b>	<b>1. Muscles of Facial Expression</b> , e.g. movements of forehead, eyebrows, periorbital area, cheeks, including frowning, blinking, smiling, grimacing.	0	1	2	3	4
	<b>2. Lips and Perioral Area</b> , e.g. puckering, pouting, smacking.	0	1	2	3	4
	<b>3. Jaw</b> , e.g. biting, clenching, chewing, mouth opening, lateral movement.	0	1	2	3	4
	<b>4. Tongue</b> . Rate only increases in movement both in and out of mouth. NOT inability to sustain movement. Darting in and out of mouth.	0	1	2	3	4
<b>II. EXTREMITY MOVEMENTS</b>	<b>5. Upper (arms, wrists, hands, fingers)</b> . Include choreic movements (i.e. rapid, objectively purposeless, irregular, spontaneous) athetoid movements. DO NOT INCLUDE TREMOR (i.e. repetitive, regular, rhythmic).	0	1	2	3	4
	<b>6. Lower (legs, knees, ankles, toes)</b> . Lateral knee movement, foot tapping, heel dropping, foot squirming, inversion and eversion of foot.	0	1	2	3	4
<b>III. TRUNK MOVEMENTS</b>	<b>7. Neck, shoulders, hips</b> . Rocking, twisting, squirming, pelvic gyrations.	0	1	2	3	4
<b>IV. GLOBAL JUDGEMENT</b>	<b>8. Severity of abnormal movements overall.</b>	0	1	2	3	4
	<b>9. Incapacitation due to abnormal movements.</b>	0	1	2	3	4
	<b>10. Patient's awareness of abnormal movements. Rate only patient's reports:</b> No awareness = 0 Aware, no distress = 1 Aware, mild distress = 2 Aware, moderate distress = 3 Aware, severe distress = 4	0	1	2	3	4
<b>V. DENTAL STATUS</b>	<b>11. Current problems with teeth and / or dentures.</b>	Yes		No		
	<b>12. Are dentures usually worn?</b>	Yes		No		
	<b>13. Endentia?</b>	Yes		No		
<b>VI. GENERAL</b>	<b>14. Do movements disappear with sleep?</b>	Yes		No		

## 7.4 ANNSERS

### ANTIPSYCHOTIC NON-NEUROLOGICAL SIDE-EFFECTS RATING SCALE (ANNSERS-Checklist)

Score the following list of symptoms (0–3; 0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 9 = not assessed).

Please tick box A if the item is rated on the basis of patient report, and box B if the item is rated on the basis of casenotes, investigation, or examination. Use the comments box as required.

List of symptoms	Score (0 – 3)					A	B	Comment
	0	1	2	3	9			
1 Lethargy	0	1	2	3	9			
2 Drowsiness (daytime sleepiness)	0	1	2	3	9			
3 Problems with memory	0	1	2	3	9			
4 Dysphoria	0	1	2	3	9			
5 Emotional numbing	0	1	2	3	9			
6 Postural hypotension	0	1	2	3	9			
7 ECG abnormality	0	1	2	3	9			
8 Peripheral oedema	0	1	2	3	9			
9 Breathlessness	0	1	2	3	9			
10 Nausea or Vomiting 1 = slight nausea, 2 = more nausea but no vomiting, 3 = with vomiting	0	1	2	3	9			
11 Constipation	0	1	2	3	9			
12 Weight gain	0	1	2	3	9			
13 Galactorrhea	0	1	2	3	9			
14 Prolactin elevation	0	1	2	3	9			
15 Onset / worsening of diabetes	0	1	2	3	9			
16 Dyslipidaemia	0	1	2	3	9			
17 Blurred vision	0	1	2	3	9			
18 Dry mouth	0	1	2	3	9			
19 Hypersalivation	0	1	2	3	9			
20 Sweating	0	1	2	3	9			
21 Nocturnal enuresis	0	1	2	3	9			
22 Sexual dysfunction	0	1	2	3	9			
						<b>Score:</b>		

---

## 7.5 BARS

### Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)

**Instructions:** Patient should be observed while they are seated, and then standing while engaged in neutral conversation (for a minimum of two minutes in each position). Symptoms observed in other situations, for example while engaged in activity on the ward, may also be rated. Subsequently, the subjective phenomena should be elicited by direct questioning.

#### Objective

- 0: Normal, occasional fidgety movements of the limbs.
- 1: Presence of characteristic restless movements: shuffling or tramping movements of the legs/feet, or swinging of one leg while sitting, *and/or* rocking from foot to foot or “walking on the spot” when standing, but movements present for less than half the time observed.
- 2: Observed phenomena, as described in (1) above, which are present for at least half the observation period.
- 3: Patient is constantly engaged in characteristic restless movements, *and/or* has the inability to remain seated or standing without walking or pacing, during the time observed.

#### Subjective

##### *Awareness of restlessness*

- 0: Absence of inner restlessness.
- 1: Non-specific sense of inner restlessness.
- 2: The patient is aware of an inability to keep the legs still, or a desire to move the legs, *and/or* complains of inner restlessness aggravated specifically by being required to stand still.
- 3: Awareness of intense compulsion to move most of the time *and/or* reports strong desire to walk or pace most of the time.

##### *Distress related to restlessness*

- 0: No distress.
- 1: Mild.
- 2: Moderate.
- 3: Severe.

#### Global Clinical Assessment of Akathisia

- 0: *Absent.* No evidence of awareness of restlessness. Observation of characteristic movements of akathisia in the absence of a subjective report of inner restlessness or compulsive desire to move the legs should be classified as pseudoakathisia.
- 1: *Questionable.* Non-specific inner tension and fidgety movements.
- 2: *Mild akathisia.* Awareness of restlessness in the legs *and/or* inner restlessness worse when required to stand still. Fidgety movements present, but characteristic restless movements of akathisia not necessarily observed. Condition causes little or no distress.
- 3: *Moderate akathisia.* Awareness of restlessness as described for mild akathisia above, combined with characteristic restless movements such as rocking from foot to foot when standing. Patient finds the condition distressing.
- 4: *Marked akathisia.* Subjective experience of restlessness includes a compulsive desire to walk or pace. However, the patient is able to remain seated for at least five minutes. The condition is obviously distressing.
- 5: *Severe akathisia.* The patient reports a strong compulsion to pace up and down most of the time. Unable to sit or lie down for more than a few minutes. Constant restlessness which is associated with intense distress and insomnia.

**Total Score:** \_\_\_\_\_

## 7.6 CDSS

### Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)

Die erstgenannte Frage soll wörtlich, wie beschrieben, gestellt werden. Die angegebenen Folgefragen und die vorgeschriebenen Ausdrücke können Sie nach Ihrem Ermessen einsetzen. Der Zeitrahmen (Item 1-8) umfasst die vergangene Woche (insgesamt 7 Tage), wenn nicht ausdrücklich anders angegeben. Das letzte Item (Nr. 9) basiert auf der Beobachtung während des gesamten Interviews.

#### 1. Depression

Wie würden Sie Ihre Stimmung während der letzten Woche beschreiben: Waren Sie eher gut gelaunt oder waren Sie sehr deprimiert oder traurig? Wie häufig waren Sie während der vergangenen Woche ... (eigene Worte des Patienten)? Wie viele Tage oder täglich? Den ganzen Tag lang?

##### 0. Fehlend

1. **Leicht** Auf Befragen Angaben von vorhandener Traurigkeit oder Entmutigung.
2. **Mäßig** Eindeutig depressive Stimmung bis zu der Hälfte der Zeit der vergangenen Woche, täglich vorhanden.
3. **Schwer** Deutlich depressive Stimmung, täglich anhaltend über die Hälfte der Zeit, mit Beeinträchtigung der normalen motorischen und sozialen Funktionen.

#### 2. Hoffnungslosigkeit

Wie sehen Sie Ihre eigene Zukunft? Sehen Sie überhaupt eine Zukunft? – Oder erscheint Ihnen das Leben ziemlich hoffnungslos? Haben Sie aufgegeben oder scheint es immer noch Gründe zu geben, es weiter zu versuchen?

##### 0. Fehlend

1. **Leicht** Zeitweise Gefühle der Hoffnungslosigkeit, Patient hat jedoch noch immer ein gewisses Maß an Hoffnung für die Zukunft.
2. **Mäßig** Anhaltende, mäßige Hoffnungslosigkeit während der letzten Woche. Der Patient kann von der Möglichkeit überzeugt werden, dass alles besser werden kann.
3. **Schwer** Anhaltende und belastende Hoffnungslosigkeit.

#### 3. Selbstabwertung

Was für eine Meinung haben Sie von sich selbst im Vergleich mit anderen Menschen? Fühlen Sie sich besser, nicht so gut, oder ungefähr gleich im Vergleich mit anderen? Fühlen Sie sich unterlegen oder sogar wertlos?

##### 0. Fehlend

1. **Leicht** Geringgradiges Minderwertigkeitsgefühl, erreicht nicht das Gefühl von Wertlosigkeit.
2. **Mäßig** Patient fühlt sich wertlos, jedoch weniger als 50% der Zeit.
3. **Schwer** Patient fühlt sich über 50% der Zeit wertlos. Der Patient kann möglicherweise dazu gebracht werden, andere Einschätzungen anzugeben.

#### 4. Schuldhafte Beziehungsideen

Haben Sie das Gefühl, dass Ihnen Vorwürfe gemacht werden oder dass Sie gar zu Unrecht für etwas beschuldigt werden? Worum handelt es sich dabei?

(Nicht zu berücksichtigen sind hier gerechtfertigte Beschuldigungen und Anklagen. Auszuklammern ist hier schulwahnhaftes Erleben).

##### 0. Fehlend

1. **Leicht** Patient fühlt sich Vorwürfen ausgesetzt aber nicht beschuldigt, in weniger als 50% der Zeit.
2. **Mäßig** Anhaltendes Gefühl, beschuldigt zu werden, und/oder gelegentliches Gefühl, angeklagt zu werden.
3. **Schwer** Anhaltendes Gefühl der Beschuldigung oder Anklage. Wenn die Gefühle in Frage gestellt werden, kann der Patient einsehen, dass dem nicht so ist.

### 5. Pathologische Schuld

Neigen Sie dazu, sich selbst für Kleinigkeiten aus der Vergangenheit zu beschuldigen? Denken Sie, dass Sie es verdienen, deswegen so besorgt zu sein?

**0. Fehlend**

- 1. **Leicht** Patient fühlt sich zeitweise übermäßig schuldig wegen Geringfügigkeiten, jedoch weniger als 50% der Zeit.
- 2. **Mäßig** Patient fühlt sich regelmäßig (über 50% der Zeit) schuldig wegen vergangener Taten, deren Bedeutung überbewertet wird.
- 3. **Schwer** Patient hat regelmäßig das Gefühl, dass er/sie für alles, was schiefläuft, Verantwortung hat, auch wenn kein persönliches Verschulden vorliegt.

### 6. Morgendliche Depression

Wenn Sie innerhalb der vergangenen Woche depressiv waren, haben Sie bemerkt ob die Depression zu einer bestimmten Tageszeit schlimmer war?

**0. Fehlend**

- 1. **Leicht** Depression vorhanden, aber keine tageszeitliche Schwankungen oder die Depression ist abends schlimmer.
- 2. **Mäßig** Spontane Äußerung, dass die Depression morgens schlimmer ist.
- 3. **Schwer** Depression morgens deutlich schlimmer, mit eingeschränkter Funktionstüchtigkeit, die sich am Nachmittag bessert.

### 7. Frühmorgendliches Erwachen

Wachen Sie morgens früher auf als für Sie üblich? Wie häufig während einer Woche ist dies der Fall?

**0. Fehlend**

- 1. **Leicht** Gelegentliches Erwachen (bis zu zweimal pro Woche) mindestens 1 Stunde vor der üblichen Aufwach- oder Weckzeit.
- 2. **Mäßig** Häufiges Erwachen (bis zu fünfmalig pro Woche) mindestens 1 Stunde vor der üblichen Aufwach- oder Weckzeit.
- 3. **Schwer** Tägliches Erwachen mindestens 1 Stunde vor der üblichen Aufwach- oder Weckzeit.

### 8. Suizidalität

Haben Sie das Gefühl gehabt, das Leben wäre nicht mehr lebenswert? Haben Sie daran gedacht, alles zu beenden? Was denken Sie, würden Sie tun? Haben Sie bereits Selbsttötungsversuche unternommen?

**0. Fehlend**

- 1. **Leicht** Häufige Gedanken, dass es besser wäre, tot zu sein, oder gelegentliche Gedanken an Selbstmord.
- 2. **Mäßig** Bewusstes Erwägen von Selbstmord mit einem entsprechenden Plan, jedoch kein Selbstmordversuch.
- 3. **Schwer** Ernsthafter Suizidversuch (d.h. zufällig Entdeckung oder ineffiziente Methode)

### 9. Beobachtete Depression

Diese Einschätzung beruht auf der Beobachtung des Interviewers während des gesamten Interviews. Die Frage „Ist Ihnen zum Weinen zumute?“ an geeigneter Stelle des Interviews kann weitere geeignete Hinweise geben.

**0. Fehlend**

- 1. **Leicht** Patient erscheint traurig und besorgt auch während affektiv neutraler Teile des Interviews.
- 2. **Mäßig** Patient erscheint traurig und besorgt während des gesamten Interviews mit gedrückter, monotoner Stimme; er ist zeitweise weinerlich oder den Tränen nahe.
- 3. **Schwer** Patient schluchzt oder stöhnt bei belastenden Fragen, seufzt häufig tief und weint offen, oder der Patient ist anhaltend in einem Zustand von erstarrtem Kummer (wenn der Untersucher sicher ist, dass dieses Gefühl vorhanden ist).

**Gesamtscore:**

\_\_\_\_\_

## 7.7 CGI

### Clinical Global Impression (CGI)

1. SEVERITY OF ILLNESS		2. GLOBAL IMPROVEMENT	
Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?		Rate total improvement whether or not, in your judgement, it is due entirely to drug treatment. Compared to his condition at admission to the project, how much has he changed?	
Not assessed.	<input type="checkbox"/> 0	Not assessed.	<input type="checkbox"/> 0
Normal, not at all ill.	<input type="checkbox"/> 1	Very much improved.	<input type="checkbox"/> 1
Borderline mentally ill.	<input type="checkbox"/> 2	Much improved.	<input type="checkbox"/> 2
Mildly ill.	<input type="checkbox"/> 3	Minimally improved.	<input type="checkbox"/> 3
Moderately ill.	<input type="checkbox"/> 4	No change.	<input type="checkbox"/> 4
Markedly ill.	<input type="checkbox"/> 5	Minimally worse.	<input type="checkbox"/> 5
Severely ill.	<input type="checkbox"/> 6	Much worse.	<input type="checkbox"/> 6
Among the most extremely ill patients.	<input type="checkbox"/> 7	Very much worse.	<input type="checkbox"/> 7

1. Severity of illness: \_\_\_\_\_

2. Global improvement: \_\_\_\_\_

3. EFFICACY INDEX		4. SIDE EFFECTS				
Rate this item on the basis of <b>drug effect only</b> . Select the terms which best describe the degrees of therapeutic effect and side effects and record the number in the box where the two items intersect.		<i>None</i>	<i>Do not significantly interfere with patient's functioning.</i>	<i>Significantly interferes with patient's functioning.</i>	<i>Outweighs therapeutic effect.</i>	
<b>THERAPEUTIC EFFECT</b>	<b>NOT ASSESSED</b>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 00			
	<b>MARKED:</b> Vast improvement. Complete or nearly complete remission of all symptoms.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 01	<input type="checkbox"/> 02	<input type="checkbox"/> 03	<input type="checkbox"/> 04
	<b>MODERATE:</b> Decided improvement. Partial remission of symptoms.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 05	<input type="checkbox"/> 06	<input type="checkbox"/> 07	<input type="checkbox"/> 08
	<b>MINIMAL:</b> Slight improvement which doesn't alter status of care of patient.	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 09	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 11	<input type="checkbox"/> 12
	<b>UNCHANGED OR WORSE</b>	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 13	<input type="checkbox"/> 14	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 16

3. Efficacy index: \_\_\_\_\_

4. Side effects: \_\_\_\_\_

## 7.8 CSSRS

### Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Baseline

<b>SUIZIDGEDANKEN</b>	
<p>Stellen Sie die Fragen 1 und 2. Wenn beide mit „Nein“ beantwortet werden, machen Sie bitte mit dem Abschnitt „Suizidales Verhalten“ weiter. Wenn Frage 1 mit „Ja“ beantwortet wird, gehen Sie bitte weiter zum Abschnitt „Intensität der Suizidgedanken“. Wenn Frage 2 mit „Ja“ beantwortet wird, stellen Sie auch die Fragen 3, 4 und 5.</p>	<p>Bisheriges Leben: Zeit, in der er/sie am stärksten suizidal war</p>
<p><b>1. Wunsch, tot zu sein</b> Person hegt den Wunsch, tot oder nicht mehr am Leben zu sein, oder den Wunsch, einzuschlafen und nicht wieder aufzuwachen. <b>Haben Sie sich gewünscht, tot zu sein, oder den Wunsch gehabt, Sie könnten einschlafen und müssten nicht mehr aufwachen?</b></p> <p>Wenn ja, bitte beschreiben:</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>
<p><b>2. Unspezifische, aktive Suizidgedanken</b> Allgemeine, unspezifische Gedanken daran, seinem Leben ein Ende machen/Suizid begehen zu wollen (z. B. „Ich habe daran gedacht, mich umzubringen“), ohne Gedanken über die Art der Selbsttötung / damit zusammenhängende Methoden, Vorsatz oder Plan. <b>Haben Sie tatsächlich daran gedacht, sich umzubringen?</b></p> <p>Wenn ja, bitte beschreiben:</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>
<p><b>3. Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln</b> Person hegt Suizidgedanken und hat im Einschätzungszeitraum über mindestens eine Methode der Selbsttötung nachgedacht. Das (z. B. Gedanken über eine Methode der Selbst-tötung, aber kein spezifischer Plan) ist etwas anderes als ein spezifischer Plan, in dem Zeit, Ort und Methode ausgearbeitet wurden. Dazu gehört z. B. jemand, der sagt: „Ich dachte daran, eine Überdosis zu nehmen, habe aber noch nie einen genauen Plan gemacht, wann, wo oder wie ich das tatsächlich tun würde ... außerdem würde ich das nie durchziehen.“ <b>Haben Sie darüber nachgedacht, wie Sie das tun könnten?</b></p> <p>Wenn ja, bitte beschreiben:</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>
<p><b>4. Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan</b> Aktive Suizidgedanken, und Person berichtet, dass sie einen gewissen Vorsatz habe, solche Gedanken in die Tat umzusetzen, im Gegensatz zu: „Ich denke zwar daran, aber ich werde diese Gedanken ganz sicher nicht in die Tat umsetzen.“ <b>Haben Sie solche Gedanken gehabt und eine gewisse Absicht, diese in die Tat umzusetzen?</b></p> <p>Wenn ja, bitte beschreiben:</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>
<p><b>5. Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz</b> Gedanken an Selbsttötung und detaillierter Plan, der ganz oder teilweise ausgearbeitet ist, und die Person hat einen gewissen Vorsatz, den Plan auszuführen. <b>Haben Sie die Einzelheiten, wie Sie sich töten wollen, angefangen auszuarbeiten oder bereits ausgearbeitet? Haben Sie vor, diesen Plan auszuführen?</b></p> <p>Wenn ja, bitte beschreiben:</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>

<b>INTENSITÄT DER SUIZIDGEDANKEN</b>	
<p><i>Die folgenden Merkmale sollen für die stärkste Art von Suizidgedanken bewertet werden (d.h. 1 - 5 aus dem Abschnitt oben, wobei 1 am wenigsten stark und 5 am stärksten ist). Fragen Sie nach dem Zeitraum, in dem er/sie am stärksten suizidal war.</i></p> <p>Stärkster Suizidgedanke: _____  <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <span>Art. Nr. (1-5)</span> <span>Beschreibung des Suizidgedankens</span> </div> </p>	Am stärksten
<p><b>Häufigkeit</b>  <b>Wie oft hatten Sie diese Gedanken?</b>            (1) Weniger als einmal pro Woche            (2) Einmal pro Woche            (3) 2-5 mal pro Woche            (4) Täglich oder fast täglich            (5) Jeden Tag</p>	_____
<p><b>Dauer</b>  <b>Wenn Sie diese Gedanken haben, wie lange dauern sie an?</b>            (1) Flüchtig – wenige Sekunden oder Minuten            (2) Weniger als 1 Stunden / eine Weile            (3) 1-4 Stunden / lange Zeit            (4) 4-8 Stunden / fast den ganzen Tag            (5) Mehr als 8 Stunden / durchgehend oder andauernd</p>	_____
<p><b>Kontrollierbarkeit</b>  <b>Können/Können Sie aufhören, daran zu denken sich umzubringen oder sterben zu wollen, wenn Sie es wollten?</b>            (1) Kann die Gedanken leicht kontrollieren            (2) Kann die Gedanken ohne große Schwierigkeiten kontrollieren            (3) Kann die Gedanken mit einigen Schwierigkeiten kontrollieren            (4) Kann die Gedanken mit großen Schwierigkeiten kontrollieren            (5) Kann die Gedanken nicht kontrollieren            (0) Versucht nicht, die Gedanken zu kontrollieren</p>	_____
<p><b>Hinderungsgründe</b>  <b>Gibt es Personen oder Dinge (z. B. Familie, Religion, Schmerzen beim Sterben), die Sie davon abhielten, sterben zu wollen oder Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?</b>            (1) Das hat Sie ganz davon abgehalten, sich das Leben zu nehmen            (2) Das hat Sie wahrscheinlich davon abgehalten            (3) Nicht sicher, ob Sie das abgehalten hat            (4) Das hat Sie höchstwahrscheinlich nicht davon abgehalten            (5) Das hat Sie ganz sicher nicht davon abgehalten            (0) Trifft nicht zu</p>	_____
<p><b>Gründe für Suizidgedanken</b>  <b>Welche Art von Gründen hatten Sie, dass Sie daran dachten, sterben oder sich umbringen zu wollen? Wollten Sie Ihren Schmerzen oder der Art, wie Sie sich fühlten, ein Ende bereiten (mit anderen Worten: Sie konnten mit den Schmerzen oder so, wie Sie sich fühlten, nicht weiterleben), oder wollten Sie auf sich aufmerksam machen, sich rächen oder eine Reaktion von anderen Menschen bekommen? Oder beides?</b>            (1) Ausschließlich, um auf sich aufmerksam zu machen, sich zu rächen oder eine Reaktion von anderen Menschen zu bekommen.            (2) Überwiegend, um auf sich aufmerksam zu machen, sich zu rächen oder eine Reaktion von anderen Menschen zu bekommen.            (3) Um auf sich aufmerksam zu machen, sich zu rächen oder eine Reaktion von anderen Menschen zu bekommen und in gleichem Maße, um die Schmerzen zu beenden            (4) Überwiegend, um die Schmerzen zu beenden (Sie konnten mit den Schmerzen oder so, wie Sie sich fühlten, nicht weiterleben).            (5) Ausschließlich, um die Schmerzen zu beenden (Sie konnten mit den Schmerzen oder so, wie Sie sich fühlten, nicht weiterleben).            (0) Trifft nicht zu.</p>	_____

<b>SUIZIDALES VERHALTEN</b>	
<p><b>Tatsächlicher Suizidversuch:</b>            Eine potenziell selbstschädigende Handlung, die zumindest mit einem gewissen Wunsch durchgeführt wurde, durch diese Handlung zu sterben. Verhalten war zum Teil als Methode der Selbsttötung gedacht. Vorsatz muss nicht 100 % sein. Wenn mit der Handlung irgendein Vorsatz / Wunsch zu sterben verbunden war, kann sie als tatsächlicher Suizidversuch betrachtet werden. <b>Es muss keine Verletzung oder körperlicher Schaden aufgetreten sein</b>, lediglich die Möglichkeit einer Verletzung oder eines körperlichen Schadens. Wenn die Person auf den Abzug drückt, während sie sich die Schusswaffe in den Mund hält, diese aber defekt ist und deshalb keine Verletzung verursacht, wird diese Handlung als Suizidversuch betrachtet.            Schluss auf einen Vorsatz: Selbst wenn das Individuum den Vorsatz/Wunsch zu sterben bestreitet, kann klinisch aus dem Verhalten oder den Umständen darauf geschlossen werden. Beispielsweise kann bei einer mit großer Wahrscheinlichkeit tödlich ausgehenden Handlung, die eindeutig kein Unfall ist, auf Suizid geschlossen werden (z. B. Schuss in den Kopf, Sprung aus einem in großer Höhe befindlichen Fenster). Auch wenn jemand den Vorsatz der Selbsttötung bestreitet, aber glaubt, dass seine Handlung hätte tödlich sein können, kann auf Vorsatz geschlossen werden.</p> <p><b>Haben Sie einen Selbstmordversuch unternommen?</b>  <b>Haben Sie etwas unternommen, um sich zu verletzen?</b>  <b>Haben Sie irgendetwas Gefährliches getan, bei dem Sie hätten sterben können?</b>  <b>Was haben Sie getan?</b>  <b>Haben Sie _____ als einen Weg gesehen, Ihr Leben zu beenden?</b>  <b>Hatten Sie (auch nur den leisen) Wunsch zu sterben, als Sie _____?</b>  <b>Versuchten Sie, Ihrem Leben ein Ende zu machen, als Sie _____?</b>  <b>Oder hielten Sie es für möglich, dass Sie hätten sterben können, als Sie _____?</b>  <b>Oder handelten Sie aus ganz anderen Gründen/ohne JEGLICHE Absicht, sich umzubringen (etwa um sich von Stress zu befreien, sich wohler zu fühlen, Mitleid zu erregen oder damit etwas anderes geschieht)?</b> (Selbstschädigendes Verhalten ohne Vorsatz der Selbsttötung)</p> <p>Wenn ja, bitte beschreiben:</p> <p>Hat die Person nichtsuizidales selbstschädigendes Verhalten gezeigt?</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p> <p>_____</p> <p>Anzahl Suizidversuche insgesamt:</p> <p>_____</p> <p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Unterbrochener Suizidversuch:</b>            Wenn die Person (durch einen äußeren Umstand) von der potenziell selbstschädigenden Handlung abgehalten wird (wenn dies nicht geschehen wäre, hätte ein tatsächlicher Suizidversuch stattgefunden). Überdosis: Person hat Tabletten in der Hand, wird aber davon abgehalten, sie einzunehmen. Sind die Tabletten bereits eingenommen, gilt dies als Suizidversuch und nicht als unterbrochener Suizidversuch. Schießen: Person hat die Schusswaffe auf sich gerichtet, die dann aber von jemandem weggenommen wird, oder Person wird irgendwie daran gehindert, den Abzug zu drücken. Hat die Person auf den Abzug gedrückt, auch wenn die Schusswaffe nicht losgeht, gilt dies als Suizidversuch. Springen: Person ist im Begriff zu springen, wird aber gepackt und vom Rand weggezogen. Erhängen: Person hat die Schlinge um den Hals, hat aber mit der Strangulierung noch nicht angefangen - wird daran gehindert.</p> <p><b>Haben Sie schon einmal etwas unternommen, um Ihrem Leben ein Ende zu machen, aber jemand oder etwas hat Sie davon abgehalten, bevor Sie zur Tat geschritten sind?</b></p> <p>Wenn Ja, bitte beschreiben:</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p> <p>_____</p> <p>Anzahl unterbrochener Suizidversuche insgesamt:</p> <p>_____</p>
<p><b>Abgebrochener Suizidversuch:</b>            Wenn die Person Schritte zu einem Suizidversuch unternimmt, ihre Handlung aber einstellt, bevor sie selbstzerstörerisches Verhalten tatsächlich ins Werk setzt. Ähnliche Beispiele wie bei unterbrochenen Suizidversuchen, außer dass das Individuum den Versuch selbst abbricht und nicht durch etwas anderes davon abgehalten wird.</p> <p><b>Haben Sie schon einmal etwas unternommen, um Ihrem Leben ein Ende zu machen, aber Sie haben den Versuch abgebrochen, bevor Sie zur Tat geschritten sind?</b></p> <p>Wenn Ja, bitte beschreiben:</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p> <p>_____</p> <p>Anzahl abgebrochener Suizidversuche insgesamt:</p> <p>_____</p>
<p><b>Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten:</b>            Handlungen oder Vorbereitungen, die auf einen bevorstehenden Suizidversuch gerichtet sind. Dazu kann alles zählen, was über suizidale Äußerungen oder Gedanken hinausgeht, z. B. sich auf eine bestimmte Methode der Selbsttötung vorbereiten (z. B. Tabletten kaufen, sich eine Schusswaffe besorgen) oder Maßnahmen zur Vorbereitung seines Freitods treffen (z. B. Dinge weggeben, einen Abschiedsbrief schreiben).</p> <p><b>Haben Sie Schritte unternommen, um einen Selbstmordversuch zu machen oder Vorbereitungen getroffen, sich umzubringen (z. B. Tabletten gesammelt, sich eine Schusswaffe besorgt, Wertsachen weggegeben oder einen Abschiedsbrief geschrieben)?</b></p> <p>Wenn Ja, bitte beschreiben:</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Suizidales Verhalten:</b>            Lag im Einschätzungszeitraum suizidales Verhalten vor?</p>	<p>Ja      Nein</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>

<b>Beantwortung nur für tatsächliche Suizidversuche</b>	Jüngster Versuch Datum:	Letalster Versuch Datum:	Erster Versuch Datum:
<p><b>Tatsächliche Letalität/körperlicher Schaden:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Kein körperlicher Schaden oder sehr geringer körperlicher Schaden (z. B. oberflächliche Schrammen).</li> <li>1. Geringer körperlicher Schaden (z. B. lethargisches Sprechen, Verbrennungen ersten Grades, leichte Blutung, Verstauchungen).</li> <li>2. Mäßiger körperlicher Schaden; medizinische Behandlung erforderlich (z. B. bei Bewusstsein, aber schläfrig, einigermaßen ansprechbar, Verbrennungen zweiten Grades, Blutung aus einem Hauptblutgefäß).</li> <li>3. Mäßig schwerer körperlicher Schaden; Krankenhausaufenthalt und wahrscheinlich Intensivversorgung erforderlich (z. B. komatös bei erhaltenen Reflexen, Verbrennungen dritten Grades an weniger als 20 % des Körpers, beträchtlicher Blutverlust, der aber kompensiert werden kann, schwere Frakturen).</li> <li>4. Schwerer körperlicher Schaden; Krankenhausaufenthalt mit Intensivversorgung erforderlich (z. B. komatös bei nicht erhaltenen Reflexen, Verbrennungen dritten Grades an über 20 % des Körpers, beträchtlicher Blutverlust und instabile Vitalfunktionen, schwere Verletzung an einem lebenswichtigen Organ).</li> <li>5. Tod</li> </ol>	Code eintragen:  _____	Code eintragen:  _____	Code eintragen:  _____
<p><b>Potenzielle Letalität (nur beantworten, wenn tatsächliche Letalität = 0):</b></p> <p>Wahrscheinliche Letalität des tatsächlichen Suizidversuchs, wenn kein körperlicher Schaden entstanden ist (die folgenden Situationen bleiben zwar ohne medizinische Beeinträchtigung, haben aber das Potenzial, mit sehr großer Wahrscheinlichkeit zum Tode zu führen: Person steckt sich die Schusswaffe in den Mund und drückt auf den Abzug, aber die Waffe geht nicht los, sodass kein körperlicher Schaden entsteht; legt sich vor einem herannahenden Zug auf die Schienen, rollt sich aber weg, bevor sie überfahren wird).</p> <p>0 = Verhalten führt wahrscheinlich nicht zu Verletzungen  1 = Verhalten führt wahrscheinlich zu Verletzungen, aber wahrscheinlich nicht zum Tod  2 = Verhalten führt wahrscheinlich trotz vorhandener medizinischer Versorgung zum Tod</p>	Code eintragen:  _____	Code eintragen:  _____	Code eintragen:  _____

## 7.9 HAM-D<sub>17</sub>

### Hamilton Depression Scale (HAM-D<sub>17</sub>)

<p><b>1. Depressive Stimmung</b> (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)</p> <p>0: Keine <input type="checkbox"/></p> <p>1: Nur auf Befragen geäußert</p> <p>2: Vom Patienten spontan geäußert</p> <p>3: Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)</p> <p>4: Patient drückt fast ausschließlich diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nonverbalen Kommunikation aus</p>	<p><b>9. Erregung</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Zappeligkeit</p> <p>2: Spielen mit den Fingern, Haaren, usw.</p> <p>3: Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können</p> <p>4: Händeringen, Nägelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen usw.</p>
<p><b>2. Schuldgefühle</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben</p> <p>2: Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“</p> <p>3: „Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, „Versündigungswahn““</p> <p>4: Anklagende oder bedrohliche akustische / optische Halluzinationen</p>	<p><b>10. Angst – psychisch</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine Schwierigkeiten</p> <p>1: Subjektive Spannung und Reizbarkeit</p> <p>2: Sorgt sich um Nichtigkeiten</p> <p>3: Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert</p> <p>4: Ängste werden spontan vorgebracht</p>
<p><b>3. Suizid</b> (jeder ernste Versuch = 4) <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keiner</p> <p>1: Lebensüberdruß</p> <p>2: Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod</p> <p>3: Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten</p> <p>4: Suizidversuche</p>	<p><b>11. Angst – somatisch</b> (körperliche Begleiterscheinungen der Angst, z.B. kardiovaskuläre, Herzklappen, gastrointestinale, Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, respiratorische, Hyperventilation, Schwitzen usw.) <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Geringe</p> <p>2: Mäßige</p> <p>3: Starke</p> <p>4: Extreme (Patient ist handlungsunfähig)</p>
<p><b>4. Einschlafstörungen</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als ½ Stunde)</p> <p>2: Regelmäßige Einschlafstörungen</p>	<p><b>12. Körperliche Symptome – gastrointestinale</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch</p> <p>2: Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen- Darm- Präparate</p>
<p><b>5. Durchschlafstörungen</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf</p> <p>2: Nächtliches Aufwachen oder Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung)</p>	<p><b>13. Körperliche Symptome – allgemeine</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf; Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen, Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit</p> <p>2: Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms „2“ ankreuzen</p>
<p><b>6. Schlafstörungen am Morgen</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen</p> <p>2: Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen</p>	<p><b>14. Genitalstörungen</b> (z.B. Libidoverlust, Menstruationsstörungen) <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Geringen</p> <p>2: Starke</p>
<p><b>7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten</b> (Arbeit oder Hobbies) <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine Beeinträchtigung</p> <p>1: Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten oder fühlt sich entsprechend</p> <p>2: Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten, muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit oder sprunghafte Entscheidungslosigkeit erkennen.</p> <p>3: Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung „3“ ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station.</p> <p>4: Hat wegen der Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist „4“ anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.</p>	<p><b>15. Hypochondrie</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Keine</p> <p>1: Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)</p> <p>2: Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit</p> <p>3: Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe usw.</p> <p>4: Hypochondrische Wahnvorstellungen</p>
<p><b>8. Depressive Hemmung</b> (Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik) <input type="checkbox"/></p> <p>1: Sprache und Denken normal</p> <p>2: Geringfügige Verlangsamung bei der Exploration</p> <p>3: Deutliche Verlangsamung bei der Exploration</p> <p>4: Ausgeprägter Stupor</p>	<p><b>16. Gewichtsverlust</b> (entweder A oder B ankreuzen) <input type="checkbox"/></p> <p>A: Aus Anamnese</p> <p>0: Kein Gewichtsverlust</p> <p>1: Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit</p> <p>2: Sicherer Gewichtsverlust laut Patient</p> <p>B: Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik</p> <p>0: weniger als 0,5 kg / Woche</p> <p>1: mehr als 0,5 kg / Woche</p> <p>2: mehr als 1 kg / Woche</p>
<p><b>17. Krankheitseinsicht</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0: Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist</p> <p>1: Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis usw. zurück</p> <p>2: Leugnet Krankheit ab</p>	<p><input type="checkbox"/></p>

**Gesamtscore:**

121

## 7.10 MWT-B

### Mehrfachwahl-Wortschatztest, Version B (MWT-B)

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort, das Ihnen vielleicht bekannt ist**. Wenn Sie es gefunden haben, **streichen Sie es bitte durch**. Wenn Ihnen **kein Wort bekannt** ist, dann **raten Sie bitte nicht**, sondern lassen Sie die Zeile frei.

1.	Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2.	Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3.	Struk – Streik – Sturk – Streck – Kreik
4.	Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5.	Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6.	siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7.	Sympasie – Symmfeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8.	Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9.	Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10.	Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11.	Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12.	Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13.	Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14.	Redor – Radium – Terion – Darmin – Orakium
15.	kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16.	Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17.	schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren
18.	Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19.	Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz
20.	Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21.	Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22.	kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch
23.	Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24.	Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25.	Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26.	Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27.	Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28.	Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29.	beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30.	Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31.	Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32.	Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33.	Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34.	Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35.	Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36.	Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37.	Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikanzie – Bakiria

### Auswertung:

Anzahl korrekter Antworten: \_\_\_\_\_

Prozentrang: \_\_\_\_\_

Geschätzer verbaler IQ: \_\_\_\_\_

## 7.11 NS

### Neurological Survey (NS)

<b>TREMOR</b>		
1	Tremor, Left Arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Visible with limb extension and / or careful extension [1]</li> <li>○ Visible without limb extension [2]</li> <li>○ Interferes with motor function [3]</li> </ul>
2	Tremor, Right Arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Visible with limb extension and / or careful extension [1]</li> <li>○ Visible without limb extension [2]</li> <li>○ Interferes with motor function [3]</li> </ul>
3	Tremor, Left Leg	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Visible with limb extension and / or careful extension [1]</li> <li>○ Visible without limb extension [2]</li> <li>○ Interferes with motor function [3]</li> </ul>
4	Tremor, Right Leg	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Visible with limb extension and / or careful extension [1]</li> <li>○ Visible without limb extension [2]</li> <li>○ Interferes with motor function [3]</li> </ul>
5	Tremor, Other Location	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Visible with limb extension and / or careful extension [1]</li> <li>○ Visible without limb extension [2]</li> <li>○ Interferes with motor function [3]</li> </ul>
<b>NYSTAGMUS</b>		
6	Nystagmus, Left Eye	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ 1-3 beats on lateral gaze [1]</li> <li>○ &gt; 3 beats on lateral gaze [2]</li> <li>○ Present on forward gaze [3]</li> </ul>
7	Nystagmus, Right Eye	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ 1-3 beats on lateral gaze [1]</li> <li>○ &gt; 3 beats on lateral gaze [2]</li> <li>○ Present on forward gaze [3]</li> </ul>
<b>REFLEX TEST</b>		
8	Reflex Test, Left Arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Trace [1]</li> <li>○ Normal [2]</li> <li>○ Increased [3]</li> <li>○ Clonic [4]</li> </ul>
9	Reflex Test, Right Arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Trace [1]</li> <li>○ Normal [2]</li> <li>○ Increased [3]</li> <li>○ Clonic [4]</li> </ul>

10	Reflex Test, Left Leg	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Trace [1]</li> <li>○ Normal [2]</li> <li>○ Increased [3]</li> <li>○ Clonic [4]</li> </ul>
11	Reflex Test, Right Leg	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Trace [1]</li> <li>○ Normal [2]</li> <li>○ Increased [3]</li> <li>○ Clonic [4]</li> </ul>
<b>FINGER-NOSE</b>		
12	Finger-Nose-Test	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Normal [0]</li> <li>○ Abnormal [1]</li> </ul>
<b>ROMBERG'S SIGN</b>		
13	Romberg's Sign	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Normal [0]</li> <li>○ Abnormal [1]</li> </ul>
<b>GAIT</b>		
14	Gait	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Normal [0]</li> <li>○ Abnormal [1]</li> </ul>
<b>MUSCULAR STRENGTH</b>		
15	Muscular Strength, Lower Extremities	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ There is no muscle contraction [0]</li> <li>○ Contraction may be felt by palpation but is ineffective [1]</li> <li>○ Active movement is possible with gravity eliminated [2]</li> <li>○ Muscle can overcome gravity but not resistance from the examiner [3]</li> <li>○ The muscle group can work against some resistance from the examiner [4]</li> <li>○ Full and normal power against resistance [5]</li> </ul>
16	Muscular Strength, Upper Extremities	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ There is no muscle contraction [0]</li> <li>○ Contraction may be felt by palpation but is ineffective [1]</li> <li>○ Active movement is possible with gravity eliminated [2]</li> <li>○ Muscle can overcome gravity but not resistance from the examiner [3]</li> <li>○ The muscle group can work against some resistance from the examiner [4]</li> <li>○ Full and normal power against resistance [5]</li> </ul>
<b>CLONIC</b>		
17	Myoclonic Jerks	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absent [0]</li> <li>○ Infrequent [1]</li> <li>○ Frequent and isolated to one body region or muscle [2]</li> <li>○ Frequent and spreads across several body regions or muscles [3]</li> </ul>

# PANSS

## 7.12 PANSS

	nicht vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel stark	stark	extrem
<b>PLUS-SKALA</b>							
P1 Wahnvorstellungen	1	2	3	4	5	6	7
P2 Formale Denkstörungen	1	2	3	4	5	6	7
P3 Halluzinationen	1	2	3	4	5	6	7
P4 Erregung	1	2	3	4	5	6	7
P5 Größenwahn	1	2	3	4	5	6	7
P6 Argwohn / Verfolgungswahn	1	2	3	4	5	6	7
P7 Feindseligkeit	1	2	3	4	5	6	7

	nicht vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel stark	stark	extrem
<b>MINUS-SKALA</b>							
N1 Affektverarmung	1	2	3	4	5	6	7
N2 Emotionale Isolation	1	2	3	4	5	6	7
N3 Kontaktmangel	1	2	3	4	5	6	7
N4 Passiv-apatheische Isolation	1	2	3	4	5	6	7
N5 Vermindertes abstraktes Denkvermögen	1	2	3	4	5	6	7
N6 Mangelnde Spontanität & Gesprächsführung	1	2	3	4	5	6	7
N7 Stereotyped Denken	1	2	3	4	5	6	7

	nicht vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel stark	stark	extrem
<b>PSYCHOPATHOLOGISCHE</b>							
G1 Leibliche Befindlichkeitsstörung	1	2	3	4	5	6	7
G2 Angst	1	2	3	4	5	6	7
G3 Schuldgefühle	1	2	3	4	5	6	7
G4 Spannungtheit	1	2	3	4	5	6	7
G5 Maniertheit/Posieren	1	2	3	4	5	6	7
G6 Depression	1	2	3	4	5	6	7
G7 Verlangsamte Motorik	1	2	3	4	5	6	7
G8 Unkooperativität	1	2	3	4	5	6	7

	vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel stark	stark	extrem
<b>GLOBALSKALA</b>							
G9 Ungewöhnliche Denkinhalte	1	2	3	4	5	6	7
G10 Desorientierung	1	2	3	4	5	6	7
G11 Aufmerksamkeitsschwäche	1	2	3	4	5	6	7
G12 Verminderte Urteils- und Einsichtsfähigkeit	1	2	3	4	5	6	7
G13 Gestörte Willensbildung	1	2	3	4	5	6	7
G14 Mangelnde Impulskontrolle	1	2	3	4	5	6	7
G15 Selbstbezogenheit	1	2	3	4	5	6	7
G16 Aktive soziale Meidung	1	2	3	4	5	6	7

## 7.13 PSP

### PERSONAL AND SOCIAL PERFORMANCE SCALE (PSP-SKALA)

	Keine Beeinträchtigung	Leicht	Offensichtlich	Ausgeprägt	Schwerwiegend	Sehr schwer
a) Sozial nützliche Aktivitäten, Beruf und Lernen eingeschlossen	<input type="checkbox"/>					
b) Persönliche und soziale Beziehungen	<input type="checkbox"/>					
c) Selbstpflege	<input type="checkbox"/>					
d) Störendes und aggressives Verhalten	<input type="checkbox"/>					

#### Gesamtscore auf Grundlage der vier Hauptfunktionsbereiche:

100 – 91	Ausgezeichnetes Funktionsniveau in allen vier Hauptfunktionsbereichen. Er / sie wird für seine / ihre guten Eigenschaften geschätzt, bewältigt Alltagsprobleme gut, hat viele Interessen und beteiligt sich an vielen Aktivitäten.
90 – 81	Gutes Funktionsniveau in allen vier Hauptfunktionsbereichen, nur gewöhnliche Probleme oder Schwierigkeiten.
80 – 71	Leichte Beeinträchtigungen in mindestens einem der Bereiche a bis c.
70 – 61	Offensichtliche, jedoch nicht ausgeprägte Beeinträchtigungen in mindestens einem der Bereiche a bis c oder leichte Beeinträchtigungen im Bereich d. Für Bereich a ist auch das betreute Arbeiten einzubeziehen, wenn eine gute Leistung erbracht wird.
60 – 51	Ausgeprägte Beeinträchtigungen in nur einem der Bereiche a bis c oder manifeste Beeinträchtigungen in Bereich d.
50 – 41	Ausgeprägte Beeinträchtigungen in zwei oder drei der Bereiche a bis c oder schwere Beeinträchtigungen <u>in nur einem</u> der Bereiche a bis c, aber <u>keine</u> ausgeprägten Beeinträchtigungen in den anderen beiden Bereichen; keine ausgeprägten Beeinträchtigungen in Bereich d.
40 – 31	Schwere Beeinträchtigungen in <u>nur einem</u> der Bereiche a bis c <u>und</u> ausgeprägte Beeinträchtigungen in mindestens einem der anderen Bereiche.
30 – 21	Schwere Beeinträchtigungen in zweien der Bereiche a bis c. Oder: Schwere Beeinträchtigungen in Bereich d, selbst wenn keine schweren und ausgeprägten Beeinträchtigungen in den Bereichen a bis c vorliegen.
20 – 11	Schwere Beeinträchtigungen in <u>jedem</u> der Bereiche a bis c. Oder: Sehr schwere Beeinträchtigungen in Bereich d, selbst wenn keine schweren Beeinträchtigungen in den Bereichen a bis c vorliegen. Reagiert die Person auf Aufforderungen von außen, liegt der empfohlene Score zwischen 20 und 16, wenn nicht, liegt er zwischen 15 und 11.
10 – 1	Fehlende Autonomie in den Hauptfunktionsbereichen mit extremem Verhalten, jedoch ohne Überlebensrisiko (Scores 10 bis 6) oder mit Überlebensrisiko, z.B. Todesfallrisiko durch Unterernährung, Austrocknung, Infektion oder die Unfähigkeit, Gefahrensituationen zu erkennen (Scores 5 bis 1).

#### Übersicht über die Bedeutungen des PSP-Gesamtscores:

71 – 100:	Diese Werte zeigen nur leichte Beeinträchtigungen an.
31 – 70:	Diese Werte zeigen ein schwankendes Funktionsniveau an.
0 – 30:	Diese Werte zeigen ein so schlechtes Funktionsniveau an, dass der Patient einer intensiven Betreuung und Beobachtung bedarf.

**Gesamtscore:**

\_\_\_\_\_

---

Die Schweregrade der Beeinträchtigungen werden anhand zweier verschiedener Kriteriengruppen bewertet: Die eine Kriteriengruppe bezieht sich auf die Bereiche **a bis c**, die andere nur auf den Bereich **d**.

**Schweregrade Bereich a – c**

- I Keine Beeinträchtigung.
- II Leicht: keine manifesten Schwierigkeiten; die Schwierigkeiten sind **nur jemandem bekannt, der sehr vertraut mit der Person ist**.
- III Offensichtlich, aber nicht ausgeprägt: die Schwierigkeiten sind für jeden klar erkennbar, beeinträchtigen aber im Wesentlichen nicht die Fähigkeit der Person, ihre Rolle in diesem Bereich – unter Berücksichtigung des soziokulturellen Kontextes, des Alters, des Geschlechtes und des Bildungsniveaus der Person – auszuüben.
- IV Ausgeprägt: die Schwierigkeiten beeinträchtigen die Rollenfunktion in diesem Bereich stark; dennoch ist die Person noch fähig, Dinge ohne professionelle oder soziale Hilfe zu tun, wenn auch nur unzureichend und / oder nur gelegentlich; bei Hilfe durch andere ist er / sie eventuell fähig, das vorherige Funktionsniveau zu erreichen.
- V Schwerwiegend: die Beeinträchtigungen machen die Person unfähig, jegliche Rolle in diesem Bereich ohne professionelle Hilfe auszuüben, oder leiten die Person in eine destruktive Rolle; ein Überlebensrisiko besteht jedoch nicht.
- VI Sehr schwerwiegend: die Beeinträchtigungen sind von solchem Ausmaß, dass das Überleben der Person gefährdet ist; ein Suizidrisiko sollte hierbei jedoch nur berücksichtigt werden, wenn die Suizidgedanken die soziale Funktionsfähigkeit einschränken.

**Schweregrade Bereich d**

- I Keine Beeinträchtigung.
- II Leicht: leichte Grobheit, Ungeselligkeit oder Nörgelei.
- III Offensichtlich, aber nicht ausgeprägt: zu lautes Sprechen oder zu vertrautes Sprechen mit anderen; Essen in einer sozial inakzeptablen Weise.
- IV Ausgeprägt: Beschimpfen anderer in der Öffentlichkeit, Zerschlagen oder Beschädigen von Gegenständen, häufiges Handeln in einer sozial unangemessenen, aber nicht gefährlichen Weise (z.B. sich in der Öffentlichkeit ausziehen oder urinieren); **nicht nur gelegentlich**.
- V Schwerwiegend: häufige verbale Drohungen oder physische Angriffe, ohne die Intention oder Möglichkeit, schwere Verletzungen zuzufügen; nicht nur gelegentlich.
- VI Sehr schwer: häufige aggressive Handlungen mit dem Ziel oder dem Risiko, schwere Verletzungen zu verursachen; nicht nur gelegentlich.

## 7.14 PSQI

### Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) - Fragebogen zur Schlafqualität -

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar **nur während der letzten vier Wochen**. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

Übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

In Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

Übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen? (Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte **alle** Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ...weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) ...weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) ...weil Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ...weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ...weil Sie husten mussten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ...weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ...weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ...weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ...weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ...aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft konnten Sie in diesem Monat aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

**6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?**

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

**7. Wie oft haben Sie innerhalb der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

**8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wach zu bleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

**9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, die Alltagsaufgaben mit genügend Schwung zu erledigen?**

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

**10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

- Ja.
- Ja, aber ein Partner / Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer.
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett.
- Nein, der Partner schläft im selben Bett.

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er / sie bei Ihnen Folgendes bemerkt hat:

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

## 7.15 SANS

### Skala für die Beurteilung negativer Symptome (SANS)

Beurteilungsstufen: 0 – nicht vorhanden, 1 – fraglich, 2 – leicht, 3 – mäßig, 4 – ausgeprägt, 5 – schwer

#### Affektive Verflachung oder Abstumpfung

##### 1. Starrer Gesichtsausdruck

Das Gesicht des Patienten erscheint hölzern, es ändert sich weniger als erwartet, wenn der Gesprächsinhalt wechselt.

##### 2. Verminderte Spontanbewegung

Der Patient zeigt wenig oder gar keine Spontanbewegungen, er wechselt seine Sitzposition nicht, bewegt die Extremitäten nicht.

##### 3. Fehlen expressiver Gesten

Der Patient setzt weder Handbewegungen noch den Körper als Hilfe für den Ausdruck seiner Vorstellungen ein.

##### 4. Unzureichender Blickkontakt

Der Patient meidet den Blickkontakt oder „starrt“ durch den Interviewer hindurch, sogar wenn er spricht.

##### 5. Fehlende affektive Reaktionen

Der Patient lächelt oder lacht nicht, wenn diese Reaktion zu erwarten ist.

##### 6. Mangel an Stimm-Modulation

Der Patient zeigt zur Betonung des Sprachinhalts keine normalen Modulationen, er spricht monoton.

##### 7. Globalbeurteilung der affektiven Verflachung

Diese Beurteilung sollte sich auf die Schwere der Symptomatik beziehen, besonders auf die fehlenden affektiven Reaktionen, den Blickkontakt, Gesichtsausdruck und die Stimm-Modulation.

#### Alogie

##### 8. Reduzierung des Sprachumfangs

Die Antworten des Patienten auf Fragen sind im Umfang begrenzt, eher kurz, konkret und wenig elaboriert.

##### 9. Reduzierung des Sprachinhalts

Die Antworten des Patienten sind vom Umfang her angemessen, bleiben aber vage, zu sehr detailgebunden oder zu allgemein und übermitteln wenig Information.

##### 10. Gedankensperre

Der Patient zeigt entweder spontan oder auf Nachfrage, dass sein Gedankengang unterbrochen wurde.

##### 11. Vergrößerte Antwortlatenz

Der Patient benötigt viel Zeit, um Fragen zu beantworten. Eine Nachfrage zeigt, dass der Patient die Frage verstanden hat.

##### 12. Globalbeurteilung der Alogie

Die Hauptmerkmale der Alogie sind Reduzierung des Sprachumfangs und des Sprachinhalts.

#### Willensschwäche – Apathie

##### 13. Kleidung und Hygiene

Die Kleidung des Patienten kann nachlässig oder verschmutzt sein und er kann fettige Haare, Körpergeruch usw. haben.

##### 14. Unbeständigkeit bei der Arbeit und in der Schule

Der Patient hat Schwierigkeiten, eine Beschäftigung zu finden oder aufrechtzuerhalten, seine Hausaufgaben zu machen, den Haushalt zu versorgen usw. Wenn es sich um einen stationären Patienten handelt, ist dieser nicht in der Lage, an den Aktivitäten auf der Station teil-zunehmen (Beschäftigungstherapie, Kartenspiele usw.)

##### 15. Fehlende Energie

Der Patient neigt zur Untätigkeit. Er kann stundenlang ruhig sitzen und initiiert keinerlei spontane Aktivität.

##### 16. Globalbeurteilung von Willensschwäche – Apathie

Ein oder zwei Symptomen, die deutlich hervortreten, kann ein besonderes Gewicht zugeordnet werden.

#### Anhedonie – Ungeselligkeit

##### 17. Interesse an Freizeitaktivitäten

Der Patient kann sehr wenig oder kein Interesse haben. Sowohl die Zahl als auch die Qualität des Interesses sollte berücksichtigt werden.

##### 18. Sexuelle Aktivität

Der Patient zeigt vermindertes sexuelles Interesse und Aktivität. Wenn er jedoch aktiv bleibt, ist die Freude daran beeinträchtigt.

##### 19. Die Fähigkeit, Intimität und Nähe zu erleben

Der Patient kann eine Unfähigkeit zeigen, enge oder intime Beziehungen aufzubauen, besonders zum anderen Geschlecht und der Familie.

##### 20. Beziehungen zu Freunden und Alterskameraden

Der Patient hat wenig oder keine Freunde und zieht es vor, seine ganze Zeit allein zu verbringen.

##### 21. Globalbeurteilung der Anhedonie – Ungeselligkeit

Diese Beurteilung sollte den Schweregrad widerspiegeln, wobei das Alter des Patienten, sein Familienstatus usw. zu berücksichtigen sind.

#### Affektive Verflachung oder Abstumpfung / Aufmerksamkeit

##### 22. Fehlende Aufmerksamkeit in sozialen Situationen

Der Patient macht einen unbeteiligten Eindruck. Er ist „weit weg“.

##### 23. Unaufmerksamkeit während der Prüfung des psychischen Status

Serielle Subtraktion von „7“ (mindestens fünf Subtraktionen) und rückwärts buchstabieren des Wortes „Radio“. Beurteilung:

2 = 1 Fehler / 3 = 2 Fehler / 4 = 3 Fehler / 5 = 4 Fehler

##### 24. Globalbeurteilung der Aufmerksamkeit

Die Beurteilung sollte sich auf das Konzentrationsvermögen sowohl beim Interview als auch den Tests beziehen.

**Gesamtscore:**

\_\_\_\_\_

## 7.16 SAS

### Simpson-Angus Extrapyrämidal Side Effects Scale (SA-EPS)

#### 1. Gang

Der Patient wird beobachtet, während er in den Untersuchungsraum kommt. Sein Gang, das Mitschwingen der Arme und die allgemeine Haltung dienen als Grundlage für die Gesamtbewertung dieses Items.

- 0: Unauffällig.
- 1: Verminderung der Mitschwingbewegungen beim Gehen.
- 2: Starke Verminderung der Mitschwingbewegungen mit deutlicher Rigidität der Arme.
- 3: Steifer Gang; die Arme werden starr vor dem Abdomen gehalten.
- 4: Gebeugter, schlürfender Gang mit Propulsion und Retropulsion.

#### 2. Herunterfallen der Arme

Der Patient und der Untersucher halten beide ihre Arme auf Schulterhöhe und lassen sie auf ihre lateralen Körperhälften fallen. Im nichtpathologischen Fall hört man ein lautes Geräusch, wenn die Arme aufschlagen. Bei einem Patienten mit stark ausgeprägtem Parkinson-Syndrom fallen die Arme sehr langsam.

- 0: Unauffällig, freies Herunterfallen mit lautem Aufschlag und Zurückfedern.
- 1: Leicht verlangsamtes Herunterfallen mit weniger lautem Aufschlag und geringem Zurückfedern.
- 2: Verlangsamtes Herunterfallen ohne Zurückfedern.
- 3: Deutlich verlangsamtes Herunterfallen ohne Aufschlag.
- 4: Die Arme fallen wie gegen einen Widerstand herunter.

#### 3. Rigidität in den Schultern

Die Arme des Patienten werden nacheinander im rechten Winkel in den Ellbogen gebeugt und vom Untersucher an Ellbogen und Hand umfasst. Der Oberarm des Patienten wird vor- und zurückbewegt und der Humerus extern rotiert. Bewertet wird das Ausmaß des Widerstands vom Unauffälligen bis zur extremen Rigidität.

- 0: Unauffällig.
- 1: Leichte Steifheit und Widerstand.
- 2: Mäßige Steifheit und Widerstand.
- 3: Deutliche Rigidität mit passivem Widerstand.
- 4: Extreme Steifheit und Rigidität.

#### 4. Rigidität im Ellbogengelenk

Die Ellbogengelenke werden einzeln im rechten Winkel gebeugt und passiv extendiert und flektiert, wobei der Bizeps des Patienten beobachtet und gleichzeitig palpiert wird. Bewertet wird der Widerstand gegen diese Bewegung. Das Vorhandensein eines Zahnradphänomens wird gesondert notiert.

- 0: Unauffällig.
- 1: Leichte Steifheit und Widerstand.
- 2: Mäßige Steifheit und Widerstand.
- 3: Deutliche Rigidität mit passivem Widerstand.
- 4: Extreme Steifheit und Rigidität.

#### 5. Rigidität im Handgelenk

Das Handgelenk wird vom Untersucher mit einer Hand gehalten, die Finger von der anderen, und in Extension und Flexion sowie in ulnare und radiale Ab- bzw. Adduktion gebracht. Bewertet wird der Widerstand bei diesen Bewegungen.

- 0: Unauffällig.
- 1: Leichte Steifheit und Widerstand.
- 2: Mäßige Steifheit und Widerstand.
- 3: Deutliche Rigidität mit passivem Widerstand.
- 4: Extreme Steifheit und Rigidität.

#### 6. Pendelbewegungen der Beine

Der Patient sitzt mit herunterhängenden und frei schwingenden Beinen auf einem Tisch. Der Untersucher umfasst die Knöchel und hebt das Bein bis zur teilweisen Extension im Kniegelenk an und lässt es fallen.

- 0: Freies Schwingen der Beine.
- 1: Leichte Verminderung des Schwingens.
- 2: Mäßiger Widerstand gegen das Schwingen.
- 3: Deutlicher Widerstand und gedämpftes Schwingen.
- 4: Vollständiges Fehlen des Schwingens.

#### 7. Rigidität der Nackenmuskulatur

Der Patient liegt auf einer gut gepolsterten Untersuchungsfläche. Sein Kopf wird vom Untersucher angehoben und dann fallengelassen. Im nicht pathologischen Fall fällt der Kopf auf die Liege zurück, bei Störungen des extrapyramidalen Systems ist die Fallbewegung verzögert und bei extremem Parkinsonismus fehlt sie völlig. Aufgrund eines Rigors der Nackenmuskulatur fällt der Kopf nicht auf die Liege zurück.

- 0: Der Kopf fällt mit hörbarem Aufschlag auf die Untersuchungsfläche zurück.
- 1: Leichte Verlangsamung beim Fallen und Fehlen eines hörbaren Aufschlags.
- 2: Deutlich erkennbare Verlangsamung beim Fallen.
- 3: Der Kopf fällt steif und langsam.
- 4: Der Kopf fällt nicht auf die Untersuchungsfläche zurück.

#### 8. Glabella-Reflex

Der Patient wird gebeten, die Augen weit zu öffnen und nicht zu blinzeln. Die Glabellaregion wird anhaltend schnell beklopft. Es wird notiert, wie häufig der Patient in Folge blinzelt.

- 0: 0 bis 5 mal.
- 1: 6 bis 10 mal.
- 2: 11 bis 15 mal.
- 3: 16 bis 20 mal.
- 4: 21 mal und öfter.

#### 9. Tremor

Der Patient wird beobachtet, wie er in den Untersuchungsraum kommt und zur Bewertung noch einmal untersucht.

- 0: Unauffällig.
- 1: Feiner Fingertremor, zu sehen und zu fühlen.
- 2: Unregelmäßig auftretender Tremor der Hand oder des Arms.
- 3: Andauernder Tremor einer oder mehrerer Gliedmaßen.
- 4: Tremor des ganzen Körpers.

#### 10. Speichelsekretion

Der Patient wird beim Sprechen beobachtet und dann gebeten, den Mund zu öffnen und die Zunge anzuheben.

- 0: Unauffällig.
- 1: Bei geöffnetem Mund und angehobener Zunge kommt es zur Speichelansammlung.
- 2: Die Speichelsekretion führt gelegentlich zu Schwierigkeiten beim Sprechen.
- 3: Sprechen ist aufgrund der Speichelsekretion nur mit Schwierigkeiten möglich.
- 4: Herauslaufen des Speichels aus dem Mund.

**Gesamtscore:**

---

## 7.17 SFQ

### Sexual Functioning Questionnaire (SFQ) - Fragebogen zur Sexualität –

#### Anweisungen für den Interviewer

Wenn der Proband über Veränderungen im Sexualleben berichtet, fragen Sie bitte immer, ob diese seiner / ihrer Meinung nach durch die psychische Erkrankung und / oder durch ein Medikament ausgelöst wurden.

#### **Alle Informationen werden mit größter Vertraulichkeit behandelt!**

1. Haben Sie in letzter Zeit Veränderungen in Ihrem Sexualleben festgestellt?
2. Haben Sie Veränderungen in Ihrer Lust festgestellt?
3. Haben Sie Veränderungen in Ihren sexuellen Funktionen festgestellt?

#### *Für Männer:*

- a) Hatten Sie Schwierigkeiten, körperlich erregt zu sein?
- b) Hatten Sie Schwierigkeiten, eine vollständige Erektion zu bekommen?
- c) Waren Ihre Erektionen nicht mehr so stark, wie sie es früher waren?
- d) Hatten Sie Schwierigkeiten mit Ihrer Ejakulation?  
War diese früher / schneller als sonst?  
War diese später / langsamer als sonst?  
War die Farbe Ihres Ejakulats anders als früher?

#### *Für Frauen:*

- a) Hatten Sie Schwierigkeiten, körperlich erregt zu sein?
- b) Haben Sie auf sexuelle Stimulation anders reagiert, als Sie es gewohnt sind?
- c) Hatten Sie Schwierigkeiten mit Ihrer Lubrikation?

Waren / sind die Veränderungen Ihrer Meinung nach auf Ihre psychische Erkrankung zurück zu führen?  
Waren / sind die Veränderungen Ihrer Meinung nach auf die Einnahme von Medikamenten zurück zu führen?

Wenn ja, auf welches Medikament? \_\_\_\_\_

Jeder Aussage folgt eine WAHR oder FALSCH -Antwort. Lesen Sie jede Aussage sorgfältig durch und entscheiden Sie dann, welche Antwort am besten Ihre Gefühle beschreibt. Kreuzen Sie dann Ihre Antwort ein. Wenn Sie sich nicht sicher sind, welche Antwort zutrifft, dann kreuzen Sie die Antwort an, die Ihrer Meinung nach am ehesten zutrifft. Bitte fragen Sie die Person, die Sie interviewt, wenn Sie Schwierigkeiten haben sollten, einige Wörter zu verstehen. Verwenden Sie nicht zu viel Zeit auf jede Aussage. Es ist wichtig, dass Sie jede Frage so ehrliche wie möglich beantworten. Bitten denken Sie daran, jede Frage zu beantworten.

**Im letzten Monat -**

1. habe ich an Sex gedacht
  - a. mindestens einmal am Tag.....WAHR / FALSCH
  - b. dreimal pro Woche.....WAHR / FALSCH
  - c. weniger als einmal in der Woche.....WAHR / FALSCH
  - d. weniger als einmal in 14 Tagen.....WAHR / FALSCH
2. habe ich nie an Sex gedacht.....WAHR / FALSCH
3. habe ich andere Menschen als sexuell begehrenswert gefunden.....WAHR / FALSCH
4. habe ich nie Sexualverkehr gewollt.....WAHR / FALSCH
5. hatte ich Spaß am Sex.....WAHR / FALSCH
6. war ich nicht besonders an Sex interessiert.....WAHR / FALSCH

**Im letzten Monat -**

7. war ich leicht sexuell erregbar.....WAHR / FALSCH
8. hat es länger als gewöhnlich gedauert, bis ich sexuell erregt war .....WAHR / FALSCH
9. war es mir völlig unmöglich, sexuell erregt zu werden.....WAHR / FALSCH
10. war ich zwar sexuell erregt, aber körperlich hat sich nichts getan.....WAHR / FALSCH

**Frauen gehen bitte weiter zu Frage 23. Männer beantworten bitte folgende Fragen.**

**Im letzten Monat -**

11. hatte ich Erektionen
  - a. jeden Tag.....WAHR / FALSCH
  - b. ca. dreimal pro Woche.....WAHR / FALSCH
  - c. weniger als einmal pro Woche.....WAHR / FALSCH
  - d. weniger als alle 14 Tage.....WAHR / FALSCH
  - e. weniger als einmal pro Monat.....WAHR / FALSCH
12. hatte ich keine Erektionen.....WAHR / FALSCH
13. konnte ich eine vollständige Erektion bekommen, wann immer ich wollte.....WAHR / FALSCH
14. spürte ich, dass meine Erektionen nicht mehr so stark sind,  
wie sie es früher waren.....WAHR / FALSCH
15. war ich nie in der Lage, eine Erektion zu bekommen.....WAHR / FALSCH
16. hatte ich selten eine Erektion.....WAHR / FALSCH
17. Weil ich keine Erektion haben kann, bin ich nicht in der Lage,  
Sexualverkehr zu haben.....WAHR / FALSCH
18. Ich ejakuliere lange, nachdem ich einen Orgasmus hatte.....WAHR / FALSCH
19. Meine Ejakulation ist zu schnell.....WAHR / FALSCH
20. Die Menge, die ich produziere, wenn ich ejakuliere, ist geringer als früher.....WAHR / FALSCH
21. Die Menge, die ich produziere, wenn ich ejakuliere, ist größer als früher.....WAHR / FALSCH
22. Die Farbe meines Ejakulats ist anders als früher.....WAHR / FALSCH

**Männer gehen bitte weiter zu Frage 27. Frauen beantworten bitte folgende Fragen.**

**Im letzten Monat -**

23. war Sex für mich schwierig, weil ich körperlich nicht so reagiert habe,  
wie ich es früher tat.....WAHR / FALSCH
24. habe ich auf sexuelle Stimulation anders reagiert als früher.....WAHR / FALSCH
25. ist meine körperliche Reaktion auf sexuelle Stimulation  
besser als früher.....WAHR / FALSCH
26. ist meine körperliche Reaktion auf sexuelle Stimulation  
schlechter als früher.....WAHR / FALSCH

**Im letzten Monat -**

27. habe ich masturbiert
  - a. mindestens einmal am Tag.....WAHR / FALSCH
  - b. ca. dreimal pro Woche.....WAHR / FALSCH

- c. ca. einmal pro Woche.....WAHR / FALSCH
- d. weniger als alle 14 Tage.....WAHR / FALSCH
- e. weniger als einmal im Monat.....WAHR / FALSCH
- 28. habe ich das Gefühl, dass Masturbation schlecht ist.....WAHR / FALSCH
- 29. Ich masturbiere nie.....WAHR / FALSCH
- 30. Ich masturbiere selten.....WAHR / FALSCH
- 31. habe ich öfter masturbiert als gewöhnlich..... WAHR / FALSCH
- 32. habe ich weniger masturbiert als gewöhnlich.....WAHR / FALSCH

**Im letzten Monat -**

- 33. hatte ich überhaupt keinen Orgasmus / keine Ejakulation.....WAHR / FALSCH
- 34. hatte ich so viele Orgasmen / Ejakulationen, wie ich wollte.....WAHR / FALSCH
- 35. hatte ich noch nie einen Orgasmus / eine Ejakulation.....WAHR / FALSCH
- 36. hatte ich Schmerzen beim Orgasmus / bei der Ejakulation..... WAHR / FALSCH
- 37. war mein Orgasmus / meine Ejakulation anders als früher..... WAHR / FALSCH
- 38. hatte ich jedesmal, wenn ich Sex hatte / masturbiert habe, einen Orgasmus  
eine Ejakulation.....WAHR / FALSCH

**Im letzten Monat -**

39. Bitte markieren Sie auf der folgenden Skala Ihre allgemeine Zufriedenheit hinsichtlich Ihres sexuellen Funktionierens im letzten Monat:

<b>absolut unzufrieden</b>	<b>absolut zufrieden</b>
0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10	

## 7.18 SWN-K

### Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika – Kurzform (SWN-K)

**Bitte beachten:** Alle Aussagen beziehen sich auf die **vergangenen sieben Tage**. Bitte kreuzen Sie die entsprechende Beurteilung an.

	überhaupt nicht	sehr wenig	wenig	deutlich	stark	sehr stark
1. Ich bin ohnmächtig und ohne Kontrolle über mich.	0	1	2	3	4	5
2. Ich fühle mich in meinem Körper sehr wohl.	0	1	2	3	4	5
3. Das Denken fällt mir leicht.	0	1	2	3	4	5
4. Ich habe keine Hoffnung, ich sehe meine Zukunft schwarz	0	1	2	3	4	5
5. Ich empfinde meinen Körper als mir zugehörig und vertraut.	0	1	2	3	4	5
6. Ich habe große Hemmungen, Menschen anzusprechen und mit ihnen Kontakt aufzunehmen.	0	1	2	3	4	5
7. Ich bin einfallsreich und voller Phantasie.	0	1	2	3	4	5
8. Ich empfinde meine Umwelt als vertraut und freundlich.	0	1	2	3	4	5
9. Ich fühle mich kraftlos und erschöpft.	0	1	2	3	4	5
10. Meine Gefühle sind flach, alles ist mir gleichgültig.	0	1	2	3	4	5
11. Mein Denken ist mühsam und zäh.	0	1	2	3	4	5
12. Mein Gefühl und Verhalten ist den Anlässen nicht angemessen. Über Kleinigkeiten rege mich auf; wichtige Ereignisse berühren mich kaum.	0	1	2	3	4	5
13. Der Kontakt zu Menschen in meiner Umgebung fällt mir leicht.	0	1	2	3	4	5
14. Ich empfinde meine Umwelt als verändert, fremd und bedrohlich.	0	1	2	3	4	5
15. Ich kann mich gut abgrenzen gegenüber anderen Menschen.	0	1	2	3	4	5
16. Meinen Körper empfinde ich als Last.	0	1	2	3	4	5
17. Meine Gedanken sind sprunghaft und ungerichtet, ein geordnetes Denken fällt mir schwer.	0	1	2	3	4	5
18. Was um mich herum geschieht, interessiert mich und ist mir wichtig.	0	1	2	3	4	5
19. Mein Gefühl und Verhalten ist den Anlässen angemessen.	0	1	2	3	4	5
20. Ich habe große Zuversicht, alles wird gut.	0	1	2	3	4	5

---

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

- Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E.** (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl*(22), 39-44.
- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., & Joyce, J.** (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, 6(3), 201-208. doi:10.1016/0920-9964(92)90003-N
- Addington, D., Addington, J., & Patten, S.** (1998). Depression in people with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 172(33), 90-92.
- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B.** (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, 3(4), 247-251. doi:10.1016/0920-9964(90)90005-R
- Afonso, P., Brissos, S., Figueira, M. L., & Paiva, T.** (2011). Schizophrenia patients with predominantly positive symptoms have more disturbed sleep-wake cycles measured by actigraphy. *Psychiatry Res*, 189(1), 62-66. doi:10.1016/j.psychres.2010.12.031
- Afonso, P., Figueira, M. L., & Paiva, T.** (2011). Sleep-promoting action of the endogenous melatonin in schizophrenia compared to healthy controls. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 15(4), 311-315. doi:10.3109/13651501.2011.605954
- Aghajanian, G. K., & Marek, G. J.** (2000). Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev*, 31(2-3), 302-312. doi:10.1016/S0165-0173(99)00046-6
- Ago, Y., Koyama, Y., Baba, A., & Matsuda, T.** (2003). Regulation by 5-HT<sub>1A</sub> receptors of the in vivo release of 5-HT and DA in mouse frontal cortex. *Neuropharmacology*, 45(8), 1050-1056. doi:10.1016/S0028-3908(03)00304-6
- Aizenberg, D., Zemishlany, Z., Dorfman-Etrog, P., & Weizman, A.** (1995). Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*, 56(4), 137-141.
- American Psychiatric Association.** (2013). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 5. Edition* (5th Edition ed.). Göttingen: Hogrefe.
- Anderson, G., & Maes, M.** (2012). Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. *Metab Brain Dis*, 27(2), 113-119. doi:10.1007/s11011-012-9307-9
- Anderson, G., Maes, M., & Berk, M.** (2013). Schizophrenia is primed for an increased expression of depression through activation of immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and tryptophan catabolite pathways. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 42, 101-114. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.07.016
- Anderson, K., & Bradley, A. J.** (2013). Sleep disturbance in mental health problems and neurodegenerative disease. *Nat Sci Sleep*, 5, 61-75. doi:10.2147/nss.s34842
- Andreasen, N. C.** (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7), 784-788. doi:10.1001/archpsyc.1982.04290070020005
- Andreasen, N. C.** (1987). The diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(1), 9-22. doi:10.1093/schbul/13.1.9

- 
- Andreasen, N. C.** (1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*(7), 49-58.
- Andreasen, N. C., & Olsen, S.** (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7), 789-794.  
doi:10.1001/archpsyc.1982.04290070025006
- Anonym.** (2009). Agomelatine: new drug. Adverse effects and no proven efficacy. *Prescrire Int*, 18(104), 241-245.
- Armstrong, S. M.** (1989). Melatonin and circadian control in mammals. *Experientia*, 45(10), 932-938. doi:10.1007/BF01953050
- Asevedo, E., Cunha, G. R., Zugman, A., Mansur, R. B., & Brietzke, E.** (2012). N-acetylcysteine as a potentially useful medication to prevent conversion to schizophrenia in at-risk individuals. *Rev Neurosci*, 23(4), 353-362.  
doi:10.1515/revneuro-2012-0039
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B.** (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*, 161(12), 2163-2177. doi:10.1176/appi.ajp.161.12.2163
- Bak, M., Fransen, A., Janssen, J., Os, J. v., & Drukker, M.** (2014). Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*, 9(4), e94112.  
doi:10.1371/journal.pone.0094112
- Barbui, C., & Cipriani, A.** (2012). Agomelatine and the brave old world of narrative-based medicine. *Evid Based Ment Health*, 15(1), 2-3.  
doi:10.1136/ebmh.2011.100485
- Barden, N., Shink, E., Labbe, M., Vacher, R., Rochford, J., & Mocaer, E.** (2005). Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(6), 908-916.  
doi:10.1016/j.pnpbp.2005.04.032
- Barnes, T. R.** (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*, 154, 672-676. doi:10.1192/bjp.154.5.672
- Barnes, T. R., & McPhillips, M. A.** (1995). How to distinguish between the neuroleptic-induced deficit syndrome, depression and disease-related negative symptoms in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 10 Suppl 3, 115-121.
- Basso, M. R., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., & Bornstein, R. A.** (1998). Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 31(2-3), 99-111.  
doi:10.1016/S0920-9964(98)00023-1
- Bauer, M.** (2016). *Neurobiologie und Therapie depressiver Erkrankungen* ( 5. Auflage). Bremen: UNI-MED.
- Bazrgar, M., Goudarzi, I., Lashkarbolouki, T., & Elahdadi Salmani, M.** (2015). Melatonin ameliorates oxidative damage induced by maternal lead exposure in rat pups. *Physiol Behav*, 151, 178-188. doi:10.1016/j.physbeh.2015.06.040
- Beckmann, H., Wetterberg, L., & Gattaz, W. F.** (1984). Melatonin immunoreactivity in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and healthy controls. *Psychiatry Res*, 11(2), 107-110. doi:10.1016/0165-1781(84)90093-3
- Benson, K. L.** (2015). Sleep in Schizophrenia: Pathology and Treatment. *Sleep Med Clin*, 10(1), 49-55. doi:10.1016/j.jsmc.2014.11.001
- Berrettini, W.** (2003). Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 123c(1), 59-64.  
doi:10.1002/ajmg.c.20014

- 
- Bersani, F., Iannitelli, A., Pacitti, F., & Bersani, G.** (2012). Sleep and biorythm disturbances in schizophrenia, mood and anxiety disorders: a review. *Riv Psichiatr*, 47(5), 365-375. doi:10.1708/1175.13027
- Bersani, G., Marni, M., Garavini, A., Pancheri, P., & Nordio, M.** (2003). Reduction of night/day difference in melatonin blood levels as a possible disease-related index in schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*, 24(3-4), 181-184.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., Pappadopulos, E., Willson, D. F., Alvir, J. M. J., Woerner, M. G., Geisler, S., Kane, J. M., & Lieberman, J. A.** (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, 157(4), 549-559. doi:10.1176/appi.ajp.157.4.549
- Birchwood, M.** (2003). Pathways to emotional dysfunction in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 182, 373-375. doi:10.1192/bjp.182.5.373
- Birchwood, M., Iqbal, Z., & Upthegrove, R.** (2005). Psychological pathways to depression in schizophrenia: studies in acute psychosis, post psychotic depression and auditory hallucinations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(3), 202-212. doi:10.1007/s00406-005-0588-4
- Birchwood, M., Meaden, A., Trower, P., Gilbert, P., & Plaistow, J.** (2000). The power and omnipotence of voices: subordination and entrapment by voices and significant others. *Psychol Med*, 30(2), 337-344. doi:10.1017/S0033291799001828
- Bleuler, E.** (1911). *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenen*. Leipzig; Wien: Deuticke.
- Bleuler, E.** (1983). *Lehrbuch der Psychiatrie* (15. Auflage ed.). Berlin; Heidelberg: Springer.
- Bodinat, C. d., Guardiola-Lemaitre, B., Mocaer, E., Renard, P., Munoz, C., & Millan, M. J.** (2010). Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*, 9(8), 628-642. doi:10.1038/nrd3140
- Boison, D., Singer, P., Shen, H.-Y., Feldon, J., & Yee, B. K.** (2012). Adenosine hypothesis of schizophrenia--opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology*, 62(3), 1527-1543. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.01.048
- Botteron, K. N., Raichle, M. E., Drevets, W. C., Heath, A. C., & Todd, R. D.** (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry*, 51(4), 342-344. doi:10.1016/S0006-3223(01)01280-X
- Bottlender, R., Strauss, A., & Moller, H. J.** (2000). Prevalence and background factors of depression in first admitted schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 101(2), 153-160. doi:10.1034/j.1600-0447.2000.90063.x
- Bourin, M., Mocaer, E., & Porsolt, R.** (2004). Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatry Neurosci*, 29(2), 126-133.
- Brissos, S., Afonso, P., Canas, F., Bobes, J., Bernardo Fernandez, I., & Guzman, C.** (2013). Satisfaction with Life of Schizophrenia Outpatients and Their Caregivers: Differences between Patients with and without Self-Reported Sleep Complaints. *Schizophr Res Treatment*, 2013, 502172. doi:10.1155/2013/502172
- Bromundt, V., Koster, M., Georgiev-Kill, A., Opwis, K., Wirz-Justice, A., Stoppe, G., & Cajochen, C.** (2011). Sleep-wake cycles and cognitive functioning in

- 
- schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 198(4), 269-276.  
doi:10.1192/bjp.bp.110.078022
- Brown, A. S.** (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*, 93(1), 23-58. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.09.003
- Brown, A. S., & Derkits, E. J.** (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*, 167(3), 261-280. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030361
- Brown, G. W., & Birley, J. L. T.** (1968). Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *J Health Soc Behav*, 9(3), 203-214. doi:10.2307/2948405
- Bruno, A., Zoccali, R. A., Abenavoli, E., Pandolfo, G., Scimeca, G., Spina, E., & Muscatello, M. R. A.** (2014). Augmentation of clozapine with agomelatine in partial-responder schizophrenia: a 16-week, open-label, uncontrolled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 34(4), 491-494. doi:10.1097/jcp.0000000000000157
- Bucher, B., Gauer, F., Pevet, P., & Masson-Pevet, M.** (1999). Vasoconstrictor effects of various melatonin analogs on the rat tail artery in the presence of phenylephrine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 33(2), 316-322. doi:10.1097/00005344-199902000-00021
- Bulheller, S., & Häcker, H.** (1999). *Deutsche Bearbeitung des SPM Manuals von Raven, J. C., Raven, J., Corurt, J. H. und Normierung des SPM Plus*: Swets Test Services: Frankfurt/M.
- Buoli, M., Mauri, M. C., & Altamura, A. C.** (2014). Pharmacokinetic evaluation of agomelatine for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10(6), 885-892. doi:10.1517/17425255.2014.907794
- Bushe, C., & Shaw, M.** (2007). Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol*, 21(7), 768-773. doi:10.1177/0269881107078281
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J.** (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M.** (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 159(7), 1080-1092. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1080
- Cannon, T. D., Kaprio, J., Lonnqvist, J., Huttunen, M., & Koskenvuo, M.** (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry*, 55(1), 67-74.
- Cantor-Graae, E., & Selten, J. P.** (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162(1), 12-24. doi:10.1176/appi.ajp.162.1.12
- Carlsson, A.** (1978). Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 135(2), 165-173. doi:10.1176/ajp.135.2.165
- Carvalho, A. F., Sharma, M. S., Brunoni, A. R., Vieta, E., & Fava, G. A.** (2016). The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*, 85(5), 270-288. doi:10.1159/000447034
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., & Craig, I. W.** (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-

- 
- methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*, 57(10), 1117-1127.  
doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.026
- Castro, F., Carrizo, E., Prieto de Rincon, D., Rincon, C. A., Asian, T., Medina-Leendertz, S., & Bonilla, E.** (2011). Effectiveness of melatonin in tardive dyskinesia. *Invest Clin*, 52(3), 252-260.
- Chagraoui, A., Protais, P., Filloux, T., & Mocaer, E.** (2003). Agomelatine(S 20098) antagonizes the penile erections induced by the stimulation of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 170(1), 17-22.  
doi:10.1007/s00213-003-1465-3
- Chan, W.-Y., Chia, M.-Y., Yang, G.-L., Woon, P.-S., Sitoh, Y.-Y., Collinson, S. L., Nowinski, W. L., & Sim, K.** (2009). Duration of illness, regional brain morphology and neurocognitive correlates in schizophrenia. *Ann Acad Med Singapore*, 38(5), 388-388.
- Chenu, F., El Mansari, M., & Blier, P.** (2013). Electrophysiological effects of repeated administration of agomelatine on the dopamine, norepinephrine, and serotonin systems in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 38(2), 275-284.  
doi:10.1038/npp.2012.140
- Chien, C. P., Jung, K., Ross-Townsend, A., & Stearns, B.** (1977). The measurement of persistent dyskinesia by piezoelectric recording and clinical rating scales. *Psychopharmacol Bull*, 13(3), 34-36.
- Chubb, J., Bradshaw, N. J., Soares, D. C., Porteous, D. J., & Millar, J. K.** (2008). The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry*, 13(1), 36-64.  
doi:10.1038/sj.mp.4002106
- Chue, P., & Kovacs, C. S.** (2003). Safety and tolerability of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder: prevalence, monitoring and management. *Bipolar Disord*, 5 Suppl 2, 62-79. doi:10.1111/j.1399-2406.2003.00063.x
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R.** (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*.  
doi:10.1016/s0140-6736(17)32802-7
- Collins, A. A., Remington, G., Coulter, K., & Birkett, K.** (1996). Depression in schizophrenia: a comparison of three measures. *Schizophr Res*, 20(1-2), 205-209. doi:10.1016/0920-9964(95)00107-7
- Coryell, W., Nopoulos, P., Drevets, W., Wilson, T., & Andreasen, N. C.** (2005). Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *Am J Psychiatry*, 162(9), 1706-1712. doi:10.1176/appi.ajp.162.9.1706
- Craddock, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J.** (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet*, 42(3), 193-204. doi:10.1136/jmg.2005.030718
- Craddock, N., & Owen, M. J.** (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry*, 186, 364-366. doi:10.1192/bjp.186.5.364
- Cromby, J., Chung, E., Papadopoulos, D., & Talbot, C.** (2016). Reviewing the epigenetics of schizophrenia. *J Ment Health*, 1-9.  
doi:10.1080/09638237.2016.1207229
- Cutting, J.** (2015). First rank symptoms of schizophrenia: their nature and origin. *Hist Psychiatry*, 26(2), 131-146. doi:10.1177/0957154x14554369

- 
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., & McGrath, J.** (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *29*(3), 587-593. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a007030
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M.** (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, *148*(11), 1474-1486. doi:10.1176/ajp.148.11.1474
- Dawes, S. E., Palmer, B. W., Meeks, T., Golshan, S., Kasckow, J., Mohamed, S., & Zisook, S.** (2012). Does antidepressant treatment improve cognition in older people with schizophrenia or schizoaffective disorder and comorbid subsyndromal depression? *Neuropsychobiology*, *65*(3), 168-172. doi:10.1159/000331141
- Dayan, P., & Huys, Q. J.** (2008). Serotonin, inhibition, and negative mood. *PLoS Comput Biol*, *4*(2), e4. doi:10.1371/journal.pcbi.0040004
- Demir Ozkay, U., Soztutar, E., Can, O. D., Ucel, U. I., Ozturk, Y., & Ulupinar, E.** (2015). Effects of long-term agomelatine treatment on the cognitive performance and hippocampal plasticity of adult rats. *Behav Pharmacol*, *26*(5), 469-480. doi:10.1097/fbp.0000000000000153
- Devine, E. B., Hakim, Z., & Green, J.** (2005). A systematic review of patient-reported outcome instruments measuring sleep dysfunction in adults. *Pharmacoeconomics*, *23*(9), 889-912. doi:10.2165/00019053-200523090-00003
- DGPPN.** (2006). *S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Darmstadt: Steinkopff.
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M.** (2011). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. (8. Auflage ). Bern: Huber.
- Dolberg, O. T., Hirschmann, S., & Grunhaus, L.** (1998). Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, *155*(8), 1119-1121. doi:10.1176/ajp.155.8.1119
- Dolder, C. R., Nelson, M., & Snider, M.** (2008). Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother*, *42*(12), 1822-1831. doi:10.1345/aph.1L296
- Donazzolo, Y., Latreille, M., Caillaud, M.-A., Mocaer, E., & Seguin, L.** (2014). Evaluation of the effects of therapeutic and suprathreshold doses of agomelatine on the QT/QTc interval: a phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled and positive-controlled, crossover thorough QT/QTc study conducted in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*, *64*(5), 440-451. doi:10.1097/fjc.0000000000000136
- Dossenbach, M., Hodge, A., Anders, M., Molnar, B., Peciukaitiene, D., Krupka-Matuszczyk, I., Tatu, M., Bondar, V., Pecenek, J., Gorjanc, T., & McBride, M.** (2005). Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. *Int J Neuropsychopharmacol*, *8*(2), 195-201. doi:10.1017/s1461145704005012
- Dremencov, E., Newman, M. E., Kinor, N., Blatman-Jan, G., Schindler, C. J., Overstreet, D. H., & Yadid, G.** (2005). Hyperfunctionality of serotonin-2C receptor-mediated inhibition of accumbal dopamine release in an animal model of depression is reversed by antidepressant treatment. *Neuropharmacology*, *48*(1), 34-42. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.09.013
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L.** (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of

- 
- depression. *Brain Struct Funct*, 213(1-2), 93-118. doi:10.1007/s00429-008-0189-x
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Jr., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E.** (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386(6627), 824-827. doi:10.1038/386824a0
- Duan, J., Martinez, M., Sanders, A. R., Hou, C., Burrell, G. J., Krasner, A. J., Schwartz, D. B., & Gejman, P. V.** (2007). DTNBP1 (Dystrobrevin binding protein 1) and schizophrenia: association evidence in the 3' end of the gene. *Hum Hered*, 64(2), 97-106. doi:10.1159/000101961
- Dubocovich, M. L., Delagrangé, P., Krause, D. N., Sugden, D., Cardinali, D. P., & Olcese, J.** (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev*, 62(3), 343-380. doi:10.1124/pr.110.002832
- Dumortier, G., Cabaret, W., Stamatiadis, L., Saba, G., Benadhira, R., Rocamora, J. F., Aubriot-Delmas, B., Glikman, J., & Januel, D.** (2002). [Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs]. *Encephale*, 28(6 Pt 1), 542-551.
- Eaton, W. W., Hall, A. L., Macdonald, R., & McKibben, J.** (2007). Case identification in psychiatric epidemiology: a review. *Int Rev Psychiatry*, 19(5), 497-507. doi:10.1080/09540260701564906
- Elhwuegi, A. S.** (2004). Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(3), 435-451. doi:10.1016/j.pnpbp.2003.11.018
- Engel, G. L.** (1980). The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*, 137(5), 535-544. doi:10.1176/ajp.137.5.535
- Englisch, S., Esser, A., & Zink, M.** (2010). Bupropion for depression in schizophrenia: a case report. *Pharmacopsychiatry*, 43(1), 38-39. doi:10.1055/s-0029-1242818
- Englisch, S., Inta, D., Eer, A., & Zink, M.** (2010). Bupropion for depression in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*, 33(5), 257-259. doi:10.1097/WNF.0b013e3181f5a5f9
- Englisch, S., Knopf, U., Scharnholz, B., Kuwilsky, A., Deuschle, M., & Zink, M.** (2009). Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J Psychopharmacol*, 23(8), 875-882. doi:10.1177/0269881108093586
- Escames, G., Acuna Castroviejo, D., & Vives, F.** (1996). Melatonin-dopamine interaction in the striatal projection area of sensorimotor cortex in the rat. *Neuroreport*, 7(2), 597-600. doi:10.1097/00001756-199601310-00053
- Eser, D., Baghai, T., & Moller, H. J.** (2010). Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. *Core Evid*, 4, 171-179.
- European Medicines Agency.** (2009, updated 2013). *Annex I Summary of Product Characteristics*: European Medicines Agency
- European Medicines Agency.** (2016). European public assessment report for Valdoxan agomelatine
- Fanget, F., Claustrat, B., Dalery, J., Brun, J., Terra, J. L., Marie-Cardine, M., & Guyotat, J.** (1989). Nocturnal plasma melatonin levels in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 25(4), 499-501. doi:10.1016/0006-3223(89)90205-9
- Fava, M.** (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 53(8), 649-659.

- 
- Ferrier, I., Johnstone, E., Crow, T., & Arendt, J.** (1982). Melatonin/cortisol ratio in psychiatric illness. *Lancet*, 1(8280), 1070. doi:10.1016/S0140-6736(82)92122-5
- Fornaro, M., McCarthy, M. J., Berardis, D. de., Pasquale, C. de., Tabaton, M., Martino, M., Colicchio, S., Cattaneo, C., D'Angelo, E., & Fornaro, P.** (2013). Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9, 243-251. doi:10.2147/ndt.s41557
- Fortier, P., Mottard, J. P., Trudel, G., & Even, S.** (2003). Study of sexuality-related characteristics in young adults with schizophrenia treated with novel neuroleptics and in a comparison group of young adults. *Schizophr Bull*, 29(3), 559-572. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a007028
- Freeman, D., Garety, P. A., & Kuipers, E.** (2001). Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychol Med*, 31(7), 1293-1306. doi:10.1017/S003329170100455X
- Freiesleben, S., & Furczyk, K.** (2015). A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry*, 3(1), 4. doi:10.1186/s40303-015-0011-7
- Friedman, J. I., Ocampo, R., Elbaz, Z., Parrella, M., White, L., Bowler, S., Davis, K. L., & Harvey, P. D.** (2005). The effect of citalopram adjunctive treatment added to atypical antipsychotic medications for cognitive performance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 25(3), 237-242. doi:10.1097/01.jcp.0000161499.58266.51
- Fuchs, T.** (2012). Selbst und Schizophrenie. *Dtsch Z Philos*, 60(6), 887-901.
- Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., & McGuire, P.** (2015). Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*, 41(4), 892-899. doi:10.1093/schbul/sbu170
- Gaebel, W., Zielasek, J., & Cleveland, H. R.** (2013). Psychotic disorders in ICD-11. *Asian J Psychiatr*, 6(3), 263-265. doi:10.1016/j.ajp.2013.04.002
- Gahr, M., Freudenmann, R. W., Connemann, B. J., Hiemke, C., & Schonfeldt-Lecuona, C.** (2013). Agomelatine and hepatotoxicity: implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Pharmacopsychiatry*, 46(6), 214-220. doi:10.1055/s-0033-1353156
- Gahr, M., Kratzer, W., Fuchs, M., & Connemann, B. J.** (2014). Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab*, 15(7), 694-702. doi:10.2174/1389200215666140926155041
- Gahr, M., Zeiss, R., Lang, D., Connemann, B. J., & Schonfeldt-Lecuona, C.** (2015). Hepatotoxicity associated with agomelatine and other antidepressants: Disproportionality analysis using pooled pharmacovigilance data from the Uppsala Monitoring Centre. *J Clin Pharmacol*, 55(7), 768-773. doi:10.1002/jcph.475
- Gerlach, J.** (2002). Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria. *Ann Clin Psychiatry*, 14(1), 47-57. doi:10.3109/10401230209147398
- Gipson, P. Y., Agarwala, P., Opperman, K. J., Horwitz, A., & King, C. A.** (2015). Columbia-suicide severity rating scale: predictive validity with adolescent psychiatric emergency patients. *Pediatr Emerg Care*, 31(2), 88-94. doi:10.1097/pec.0000000000000225
- Glenthøj, L. B., Jepsen, J. R., Hjorthøj, C., Bak, N., Kristensen, T. D., Wenneberg, C., Krakauer, K., Nordentoft, M., & Fagerlund, B.** (2017). Negative symptoms mediate the relationship between neurocognition and

- 
- function in individuals at ultrahigh risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 135(3), 250-258. doi:10.1111/acps.12682
- Goder, R., Graf, A., Ballhausen, F., Weinhold, S., Baier, P. C., Junghanns, K., & Prehn-Kristensen, A.** (2015). Impairment of sleep-related memory consolidation in schizophrenia: relevance of sleep spindles? *Sleep Med*, 16(5), 564-569. doi:10.1016/j.sleep.2014.12.022
- Goerke, M., Muller, N. G., & Cohrs, S.** (2017). Sleep-dependent memory consolidation and its implications for psychiatry. *J Neural Transm (Vienna)*, 124(Suppl 1), 163-178. doi:10.1007/s00702-015-1476-3
- Gonzalez-Maeso, J., Ang, R. L., Yuen, T., Chan, P., Weisstaub, N. V., Lopez-Gimenez, J. F., Zhou, M., Okawa, Y., Callado, L. F., Milligan, G., Gingrich, J. A., Filizola, M., Meana, J. J., & Sealfon, S. C.** (2008). Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*, 452(7183), 93-97. doi:10.1038/nature06612
- Gottesman, I., McGuffin, P., & Farmer, A. E.** (1987). Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophr Bull*, 13(1), 23-47. doi:10.1093/schbul/13.1.23
- Green, M. F.** (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 67 Suppl 9, 3-8; discussion 36-42. doi:10.4088/JCP.1006e12
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J.** (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K.** (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, 72(1), 41-51. doi:10.1016/j.schres.2004.09.009
- Griebel, G., Perrault, G., & Sanger, D. J.** (1997). A comparative study of the effects of selective and non-selective 5-HT<sub>2</sub> receptor subtype antagonists in rat and mouse models of anxiety. *Neuropharmacology*, 36(6), 793-802. doi:10.1016/S0028-3908(97)00034-8
- Griesinger, W.** (1845). *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten, für Aerzte und Studirende*. Stuttgart: Krabbe.
- Gruber, L., Falkai, P., & Hasan, A.** (2015). [Depressive symptoms in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 83(4), 238-246; quiz 247-238. doi:10.1055/s-0034-1399347
- Guaiana, G., Gupta, S., Chiodo, D., Davies, S. J., Haederle, K., & Koesters, M.** (2013). Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, Cd008851. doi:10.1002/14651858.CD008851.pub2
- Guo, J. J., Wigle, P. R., Lammers, K., & Vu, O.** (2005). Comparison of potentially hepatotoxic drugs among major US drug compendia. *Res Social Adm Pharm*, 1(3), 460-479. doi:10.1016/j.sapharm.2005.06.005
- Guy, W.** (1976). Clinical Global Impressions *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised* (pp. 218-222). Rockville: National Institute of Mental Health.
- Haan, L. d., Weisfelt, M., Dingemans, P. M., Linszen, D. H., & Wouters, L.** (2002). Psychometric properties of the Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale and the Subjective Deficit Syndrome Scale. *Psychopharmacology (Berl)*, 162(1), 24-28. doi:10.1007/s00213-002-1054-x

- 
- Hackam, D. G., & Mrkobrada, M.** (2012). Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*, *79*(18), 1862-1865. doi:10.1212/WNL.0b013e318271f848
- Häfner, H.** (2003). Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, *28 Suppl 2*, 17-54. doi:10.1016/S0306-4530(02)00125-7
- Hamilton, M.** (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *23*, 56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
- Hanninen, K., Katila, H., Saarela, M., Rontu, R., Mattila, K. M., Fan, M., Hurme, M., & Lehtimäki, T.** (2008). Interleukin-1 beta gene polymorphism and its interactions with neuregulin-1 gene polymorphism are associated with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *258*(1), 10-15. doi:10.1007/s00406-007-0756-9
- Harrison, P. J.** (1999). Brains at risk of schizophrenia. *Lancet*, *353*(9146), 3-4. doi:10.1016/S0140-6736(05)74878-9
- Harrison, P. J.** (2015). Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J Psychopharmacol*, *29*(2), 85-96. doi:10.1177/0269881114553647
- Hartmann, U.** (2007). [Depression and sexual dysfunction: aspects of a multi-faceted relationship]. *Psychiatr Prax*, *34 Suppl 3*, S314-317. doi:10.1055/s-2007-970967
- Hausmann, A., & Fleischhacker, W. W.** (2002). Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. *Acta Psychiatr Scand*, *106*(2), 83-96. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.02120.x
- Hawton, K., Casanas, I. C. C., Haw, C., & Saunders, K.** (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*, *147*(1-3), 17-28. doi:10.1016/j.jad.2013.01.004
- Hayashino, Y., Yamazaki, S., Takegami, M., Nakayama, T., Sokejima, S., & Fukuhara, S.** (2010). Association between number of comorbid conditions, depression, and sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index: results from a population-based survey. *Sleep Med*, *11*(4), 366-371. doi:10.1016/j.sleep.2009.05.021
- Hayes, J. F., Marston, L., Walters, K., King, M. B., & Osborn, D. P. J.** (2017). Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014. *Br J Psychiatry*, *211*(3), 175-181. doi:10.1192/bjp.bp.117.202606
- Heiden, W. a. d., & Hafner, H.** (2000). The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *250*(6), 292-303. doi:10.1007/s004060070004
- Heiden, W. a. d., Leber, A., & Hafner, H.** (2016). Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *266*(5), 387-396. doi:10.1007/s00406-016-0697-2
- Heinz, A., Deserno, L., & Reininghaus, U.** (2013). Urbanicity, social adversity and psychosis. *World Psychiatry*, *12*(3), 187-197. doi:10.1002/wps.20056
- Heinz, A., Voss, M., Lawrie, S. M., Mishara, A., Bauer, M., Gallinat, J., Juckel, G., Lang, U., Rapp, M., Falkai, P., Strik, W., Krystal, J., Abi-Dargham, A., & Galderisi, S.** (2016). Shall we really say goodbye to first rank symptoms? *Eur Psychiatry*, *37*, 8-13. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.04.010
- Helfer, B., Samara, M. T., Huhn, M., Klupp, E., Leucht, C., Zhu, Y., Engel, R. R., & Leucht, S.** (2016). Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*, *173*(9), 876-886. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15081035

- 
- Hellewell, J. S., Kalali, A. H., Langham, S. J., McKellar, J., & Awad, A. G.** (1999). Patient satisfaction and acceptability of long-term treatment with quetiapine. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 3(2), 105-113. doi:10.3109/13651509909024770
- Hirsch, L., Yang, J., Bresee, L., Jette, N., Patten, S., & Pringsheim, T.** (2017). Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf*, 40(9), 771-781. doi:10.1007/s40264-017-0543-0
- Hor, K., & Taylor, M.** (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*, 24(4 Suppl), 81-90. doi:10.1177/1359786810385490
- Horiuchi, Y., Nakayama, J., Ishiguro, H., Ohtsuki, T., Detera-Wadleigh, S. D., Toyota, T., Yamada, K., Nankai, M., Shibuya, H., Yoshikawa, T., & Arinami, T.** (2004). Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (GABRA1) and mood disorders. *Biol Psychiatry*, 55(1), 40-45. doi:10.1016/S0006-3223(03)00689-9
- Hunter, R., & Barry, S.** (2012). Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment. *Eur Psychiatry*, 27(6), 432-436. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.02.015
- Ichikawa, J., Ishii, H., Bonaccorso, S., Fowler, W. L., O'Laughlin, I. A., & Meltzer, H. Y.** (2001). 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*, 76(5), 1521-1531. doi:10.1046/j.1471-4159.2001.00154.x
- Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., & Rodriguez-Antona, C.** (2007). Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*, 116(3), 496-526. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.09.004
- Ito, S., Nemoto, T., Tsujino, N., Ohmuro, N., Matsumoto, K., Matsuoka, H., Tanaka, K., Nishiyama, S., Suzuki, M., Kinoshita, H., Ozawa, H., Fujita, H., Shimodera, S., Kishimoto, T., Matsumoto, K., Hasegawa, T., & Mizuno, M.** (2015). Differential impacts of duration of untreated psychosis (DUP) on cognitive function in first-episode schizophrenia according to mode of onset. *Eur Psychiatry*, 30(8), 995-1001. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.08.004
- Iversen, T. S. J., Steen, N. E., Dieset, I., Hope, S., Morch, R., Gardsjord, E. S., Jorgensen, K. N., Melle, I., Andreassen, O. A., Molden, E., & Jonsson, E. G.** (2017). Side effect burden of antipsychotic drugs in real life - Impact of gender and polypharmacy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.11.004
- Jager, M., Messer, T., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L. G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M. R., Ruther, E., Buchkremer, G., Gastpar, M., Riedel, M., Bottlender, R., Strauss, A., & Moller, H. J.** (2008). Standardized remission criteria in schizophrenia: descriptive validity and comparability with previously used outcome measures. *Pharmacopsychiatry*, 41(5), 190-195. doi:10.1055/s-2008-1078745
- Jones, P. B., Barnes, T. R., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K. P., Murray, R. M., Markwick, A., & Lewis, S. W.** (2006). Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*, 63(10), 1079-1087. doi:10.1001/archpsyc.63.10.1079

- 
- Juuhl-Langseth, M., Holmen, A., Thormodsen, R., Oie, M., & Rund, B. R.** (2014). Relative stability of neurocognitive deficits in early onset schizophrenia spectrum patients. *Schizophr Res*, *156*(2-3), 241-247. doi:10.1016/j.schres.2014.04.014
- Kahlbaum, K. L.** (1863). *Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen*. Danzig: A. W. Kafemann.
- Kahlbaum, K. L., & Berrios, G. E.** (1996). Die Gruppierung der psychischen Krankheiten. Part III:(The classification of mental disorders ... Part III. *History of Psychiatry*, *7*(25), 167-170. doi:10.1177/0957154x9600702509
- Kane, J. M., & Lencz, T.** (2008). Cognitive deficits in schizophrenia: short-term and long-term. *World Psychiatry*, *7*(1), 29-30. doi:10.1002/j.2051-5545.2008.tb00143.x
- Kao, Y. C., & Liu, Y. P.** (2010). Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, *10*, 63. doi:10.1186/1471-244x-10-63
- Kapur, S., & Seeman, P.** (2000). Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*, *25*(2), 161-166.
- Kar, L. D. v. d., Rittenhouse, P. A., Li, Q., & Levy, A. D.** (1996). Serotonergic regulation of renin and prolactin secretion. *Behav Brain Res*, *73*(1-2), 203-208. doi:10.1016/0166-4328(96)00097-6
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A.** (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *13*(2), 261-276. doi:10.1093/schbul/13.2.261
- Kay, S. R., Opler, L. A., & Lindenmayer, J. P.** (1988). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res*, *23*(1), 99-110. doi:10.1016/0165-1781(88)90038-8
- Kelly, D. L., & Conley, R. R.** (2006). A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(3), 340-346. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.08.010
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A.** (2002). Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry*, *159*(7), 1133-1145. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1133
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A.** (2006). Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry*, *163*(1), 115-124. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.115
- Kennedy, S., & Eisfeld, B.** (2007). Agomelatine and its therapeutic potential in the depressed patient. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *3*(4), 423-428.
- Kennedy, S., Rizvi, S., Fulton, K., & Rasmussen, J.** (2008). A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*, *28*(3), 329-333. doi:10.1097/JCP.0b013e318172b48c
- Kenney, J., Anderson-Schmidt, H., Scanlon, C., Arndt, S., Scherz, E., McInerney, S., McFarland, J., Byrne, F., Ahmed, M., Donohoe, G., Hallahan, B., McDonald, C., & Cannon, D. M.** (2015). Cognitive course in first-episode psychosis and clinical correlates: A 4 year longitudinal study using the MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophr Res*, *169*(1-3), 101-108. doi:10.1016/j.schres.2015.09.007
- Kent, J. M.** (2000). SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*, *355*(9207), 911-918. doi:10.1016/s0140-6736(99)11381-3

- 
- Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., Keefe, R. S., Mesholam-Gately, R., Mintz, J., Seidman, L. J., Stover, E., & Marder, S. R.** (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry*, *165*(2), 214-220. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07010043
- Khan, A., Brodhead, A. E., & Kolts, R. L.** (2004). Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials: a replication analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, *19*(3), 157-160. doi:10.1097/00004850-200405000-00006
- Khan, A., Khan, S. R., Shankles, E. B., & Polissar, N. L.** (2002). Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol*, *17*(6), 281-285. doi:10.1097/00004850-200211000-00003
- Kim, J. H., Ann, J. H., & Kim, M. J.** (2010). The relationship between depressive symptoms and subjective well-being in newly admitted patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry*, *51*(2), 165-170. doi:10.1016/j.comppsy.2009.05.004
- Kim, K. S., Pae, C. U., Chae, J. H., Bahk, W. M., Jun, T. Y., Kim, D. J., & Dickson, R. A.** (2002). Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry*, *63*(5), 408-413. doi:10.4088/JCP.v63n0506
- Kingwell, K.** (2014). Schizophrenia drug gets negative results for negative symptoms. *Nat Rev Drug Discov*, *13*(4), 244-245. doi:10.1038/nrd4294
- Kinzl, J. F.** (2008). [Sexuality and antipsychotics]. *Neuropsychiatr*, *22*(1), 49-50.
- Kleinberg, D. L., Davis, J. M., de Coster, R., Van Baelen, B., & Brecher, M.** (1999). Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, *19*(1), 57-61. doi:10.1097/00004714-199902000-00011
- Klingaman, E. A., Palmer-Bacon, J., Bennett, M. E., & Rowland, L. M.** (2015). Sleep Disorders Among People With Schizophrenia: Emerging Research. *Curr Psychiatry Rep*, *17*(10), 79. doi:10.1007/s11920-015-0616-7
- Knegtering, H., van der Moolen, A. E., Castelein, S., Kluiters, H., & van den Bosch, R. J.** (2003). What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*, *28 Suppl 2*, 109-123. doi:10.1016/S0306-4530(02)00130-0
- Knol, W., Keijsers, C. J., Jansen, P. A., & van Marum, R. J.** (2010). Systematic evaluation of rating scales for drug-induced parkinsonism and recommendations for future research. *J Clin Psychopharmacol*, *30*(1), 57-63. doi:10.1097/JCP.0b013e3181c914b3
- Koesters, M., Guaiana, G., Cipriani, A., Becker, T., & Barbui, C.** (2013). Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry*, *203*(3), 179-187. doi:10.1192/bjp.bp.112.120196
- Koreen, A. R., Siris, S. G., Chakos, M., Alvir, J., Mayerhoff, D., & Lieberman, J.** (1993). Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *150*(11), 1643-1648. doi:10.1176/ajp.150.11.1643
- Krabbendam, L., Myin-Germeys, I., Hanssen, M., de Graaf, R., Vollebergh, W., Bak, M., & van Os, J.** (2005). Development of depressed mood predicts onset

- 
- of psychotic disorder in individuals who report hallucinatory experiences. *Br J Clin Psychol*, 44(Pt 1), 113-125. doi:10.1348/014466504x19767
- Kreapelin, E.** (1899). *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig: J. A. Barth
- Kreapelin, E.** (1913). *Klinische Psychiatrie, Teil II* (8. Auflage ed.). Leipzig: J. A. Barth.
- Kreyenbuhl, J., Buchanan, R. W., Dickerson, F. B., & Dixon, L. B.** (2010). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*, 36(1), 94-103. doi:10.1093/schbul/sbp130
- Laje, G.** (2013). Pharmacogenetics of mood disorders: what clinicians need to know. *CNS Spectr*, 18(5), 272-284. doi:10.1017/s1092852913000278
- Lako, I. M., Bruggeman, R., Knegtering, H., Wiersma, D., Schoevers, R. A., Slooff, C. J., & Taxis, K.** (2012). A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord*, 140(1), 38-47. doi:10.1016/j.jad.2011.10.014
- Lambert, M., Conus, P., Eide, P., Mass, R., Karow, A., Moritz, S., Golks, & D., Naber, D.** (2004). Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry*, 19(7), 415-422. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.06.031
- Lane, R. D., Glazer, W. M., Hansen, T. E., Berman, W. H., & Kramer, S. I.** (1985). Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis*, 173(6), 353-357. doi:10.1097/00005053-198506000-00005
- Lara, D. R., & Souza, D. O.** (2000). Schizophrenia: a purinergic hypothesis. *Med Hypotheses*, 54(2), 157-166. doi:10.1054/mehy.1999.0003
- Lehrl, S.** (2005). *Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B* (5. unveränderte Auflage ed.). Balingen Spitta Verlag.
- Lemoine, P., Guilleminault, C., & Alvarez, E.** (2007). Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 68(11), 1723-1732. doi:10.4088/JCP.v68n1112
- Leucht, S., Kane, J. M., Etschel, E., Kissling, W., Hamann, J., & Engel, R. R.** (2006). Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2318-2325. doi:10.1038/sj.npp.1301147
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R.** (2005). Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry*, 187, 366-371. doi:10.1192/bjp.187.4.366
- Levine, S. Z., & Leucht, S.** (2013). Identifying clinically meaningful symptom response cut-off values on the SANS in predominant negative symptoms. *Schizophr Res*, 145(1-3), 125-127. doi:10.1016/j.schres.2012.12.032
- Lewandowski, K. E.** (2007). Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions. *Harv Rev Psychiatry*, 15(5), 233-244. doi:10.1080/10673220701650409
- MacIsaac, S. E., Carvalho, A. F., Cha, D. S., Mansur, R. B., & McIntyre, R. S.** (2014). The mechanism, efficacy, and tolerability profile of agomelatine. *Expert Opin Pharmacother*, 15(2), 259-274. doi:10.1517/14656566.2014.862233
- MacQueen, G. M., & Memedovich, K. A.** (2017). Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71(1), 18-27. doi:10.1111/pcn.12463

- 
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M.** (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(3), 676-692. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
- Mann, J. J., Brent, D. A., & Arango, V.** (2001). The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology*, 24(5), 467-477. doi:10.1016/s0893-133x(00)00228-1
- Manoach, D. S., Pan, J. Q., Purcell, S. M., & Stickgold, R.** (2016). Reduced Sleep Spindles in Schizophrenia: A Treatable Endophenotype That Links Risk Genes to Impaired Cognition? *Biol Psychiatry*, 80(8), 599-608. doi:10.1016/j.biopsych.2015.10.003
- Marcelis, M., Takei, N., & van Os, J.** (1999). Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset? *Psychol Med*, 29(5), 1197-1203. doi:10.1017/S0033291799008983
- March, D., Hatch, S. L., Morgan, C., Kirkbride, J. B., Bresnahan, M., Fearon, P., & Susser, E.** (2008). Psychosis and place. *Epidemiol Rev*, 30, 84-100. doi:10.1093/epirev/mxn006
- Marder, S. R., & Galderisi, S.** (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*, 16(1), 14-24. doi:10.1002/wps.20385
- Martinet, L., Guardiola-Lemaitre, B., & Mocaer, E.** (1996). Entrainment of circadian rhythms by S-20098, a melatonin agonist, is dose and plasma concentration dependent. *Pharmacol Biochem Behav*, 54(4), 713-718. doi:10.1016/0091-3057(95)02221-X
- Matteo, V. d., De Blasi, A., Di Giulio, C., & Esposito, E.** (2001). Role of 5-HT(2C) receptors in the control of central dopamine function. *Trends Pharmacol Sci*, 22(5), 229-232. doi:10.1016/S0165-6147(00)01688-6
- Mattingly, G., Anderson, R. H., Mattingly, S. G., & Anderson, E. Q.** (2016). The impact of cognitive challenges in major depression: the role of the primary care physician. *Postgrad Med*, 128(7), 665-671. doi:10.1080/00325481.2016.1221318
- Mazeh, D., Shahal, B., Saraf, R., & Melamed, Y.** (2004). Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 24(6), 653-655. doi:10.1097/01.jcp.0000144894.37611.0a
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D.** (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*, 2, 13. doi:10.1186/1741-7015-2-13
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T.** (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1791-1802. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07060906
- Meltzer, H. Y., Massey, B. W., & Horiguchi, M.** (2012). Serotonin receptors as targets for drugs useful to treat psychosis and cognitive impairment in schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol*, 13(8), 1572-1586. doi:10.2174/138920112800784880
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J.** (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336. doi:10.1037/a0014708

- 
- Milanese, M., Tardito, D., Musazzi, L., Treccani, G., Mallei, A., Bonifacino, T., Gabriel, C., Mocaer, E., Racagni, G., Popoli, M., & Bonanno, G.** (2013). Chronic treatment with agomelatine or venlafaxine reduces depolarization-evoked glutamate release from hippocampal synaptosomes. *BMC Neurosci*, *14*, 75. doi:10.1186/1471-2202-14-75
- Millan, M. J., Brocco, M., Gobert, A., & Dekeyne, A.** (2005). Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)*, *177*(4), 448-458. doi:10.1007/s00213-004-1962-z
- Millan, M. J., Gobert, A., Lejeune, F., Dekeyne, A., Newman-Tancredi, A., Pasteau, V., Rivet, J. M., & Cussac, D.** (2003). The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*, *306*(3), 954-964. doi:10.1124/jpet.103.051797
- Miller, B., Messias, E., Miettunen, J., Alaraisanen, A., Jarvelin, M. R., Koponen, H., Rasanen, P., Isohanni, M., & Kirkpatrick, B.** (2011). Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull*, *37*(5), 1039-1047. doi:10.1093/schbul/sbq011
- Mir, A., Shivakumar, K., Williamson, R. J., McAllister, V., O'Keane, V., & Aitchison, K. J.** (2008). Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol*, *22*(3), 244-253. doi:10.1177/0269881107082901
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N.** (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(8), 749-754. doi:10.1001/archpsyc.56.8.749
- Montejo, A., Deakin, J. F., Gaillard, R., Harmer, C., Meyniel, F., Jabourian, A., Gabriel, C., Gruget, C., Klinge, C., MacFayden, C., Milligan, H., Mullings, E., & Goodwin, G.** (2015). Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacol*, *29*(10), 1119-1128. doi:10.1177/0269881115599385
- Montejo, A., Majadas, S., Rizvi, S. J., & Kennedy, S. H.** (2011). The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*, *26*(8), 537-542. doi:10.1002/hup.1243
- Monteleone, P., Maj, M., Fusco, M., Kemali, D., & Reiter, R. J.** (1992). Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug-free paranoid schizophrenics. *Schizophr Res*, *7*(1), 77-84.
- Monteleone, P., Natale, M., La Rocca, A., & Maj, M.** (1997). Decreased nocturnal secretion of melatonin in drug-free schizophrenics: no change after subchronic treatment with antipsychotics. *Neuropsychobiology*, *36*(4), 159-163. doi:10.1016/0920-9964(92)90077-l
- Montgomery, S. A., Kennedy, S. H., Burrows, G. D., Lejoyeux, M., & Hindmarch, I.** (2004). Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*, *19*(5), 271-280. doi:10.1097/01.yic.0000137184.64610.c8
- Moore, R., Harmell, A. L., Harvey, P. D., Bowie, C. R., Depp, C. A., Pulver, A. E., McGrath, J. A., Patterson T. L., Cardenas, V., Wolyniec, P., Thornquist, M. H., Luke, J. R., Palmer, B. W., Jeste, D. V., & Mausbach, B. T.** (2015). Improving the understanding of the link between cognition and functional

- 
- capacity in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 169(1-3), 121-127. doi:10.1016/j.schres.2015.09.017
- Moore, T., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G.** (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370(9584), 319-328. doi:10.1016/s0140-6736(07)61162-3
- Morera-Fumero, A. L., & Abreu-Gonzalez, P.** (2010). Diazepam discontinuation through agomelatine in schizophrenia with insomnia and depression. *J Clin Psychopharmacol*, 30(6), 739-741. doi:10.1097/JCP.0b013e3181fbbb7d
- Morera-Fumero, A. L., & Abreu-Gonzalez, P.** (2013). Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci*, 14(5), 9037-9050. doi:10.3390/ijms14059037
- Morgan, C., & Fisher, H.** (2007). Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma--a critical review. *Schizophr Bull*, 33(1), 3-10. doi:10.1093/schbul/sbl053
- Morosini, P. L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., & Pioli, R.** (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*, 101(4), 323-329.
- Morrison, P. D., & Murray, R. M.** (2009). From real-world events to psychosis: the emerging neuropharmacology of delusions. *Schizophr Bull*, 35(4), 668-674. doi:10.1093/schbul/sbp049
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., Andersen, P. K., & Melbye, M.** (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340(8), 603-608. doi:10.1056/nejm199902253400803
- Müller, M. J., Marx-Dannigkeit, P., Schlosser, R., Wetzel, H., Addington, D., & Benkert, O.** (1999). The Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia: development and interrater reliability of a German version (CDSS-G). *J Psychiatr Res*, 33(5), 433-443. doi:10.1016/S0022-3956(99)00018-7
- Mutschler J, R. N., Schönfelder H.** (2012). Agomelatine for depression in schizophrenia: a case-series. *Psychopharmacol Bull.*, 45, 35-43.
- Naber, D.** (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol*, 10 Suppl 3, 133-138.
- Naber, D., Moritz, S., Lambert, M., Pajonk, F. G., Holzbach, R., Mass, R., & Andresen, B.** (2001). Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res*, 50(1-2), 79-88. doi:10.1016/S0920-9964(00)00166-3
- Nair, A., Palmer, E. C., Aleman, A., & David, A. S.** (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 152(1), 191-200. doi:10.1016/j.schres.2013.11.033
- Nasrallah, H., Morosini, P., & Gagnon, D. D.** (2008). Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res*, 161(2), 213-224. doi:10.1016/j.psychres.2007.11.012
- Nestoros, J. N., Lehmann, H. E., & Ban, T. A.** (1981). Sexual behavior of the male schizophrenic: the impact of illness and medications. *Arch Sex Behav*, 10(5), 421-442. doi:10.1007/BF01541435
- Nicodemus, K. K., Kolachana, B. S., Vakkalanka, R., Straub, R. E., Giegling, I., Egan, M. F., Rujescu, D., & Weinberger, D. R.** (2007). Evidence for statistical

- 
- epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Hum Genet*, 120(6), 889-906. doi:10.1007/s00439-006-0257-3
- Noort, M. V., Struys, E., Perriard, B., Staudte, H., Yeo, S., Lim, S., & Bosch, P.** (2016). Schizophrenia and depression: The relation between sleep quality and working memory. *Asian J Psychiatr*, 24, 73-78. doi:10.1016/j.ajp.2016.08.023
- Norman, R. M., & Malla, A. K.** (1991). Dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia. *Psychol Med*, 21(4), 897-903. doi:10.1017/S0033291700029883
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., 3rd, Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., Zalcman, & S., Marder, S. R.** (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*, 165(2), 203-213. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07010042
- O'Donoghue, B., Lyne, J. P., Fanning, F., Kinsella, A., Lane, A., Turner, N., O'Callaghan, E., & Clarke, M.** (2014). Social class mobility in first episode psychosis and the association with depression, hopelessness and suicidality. *Schizophr Res*, 157(1-3), 8-11. doi:10.1016/j.schres.2014.05.022
- O'Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., & Andreasen, N. C.** (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12(1), 4-15. doi:10.1176/jnp.12.1.4
- Ohlsen, R. I., Williamson, R., Yusufi, B., Mullan, J., Irving, D., Mukherjee, S., Page, E., Aitchison, K. J., & Barnes, T. R.** (2008). Interrater reliability of the Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale measured in patients treated with clozapine. *J Psychopharmacol*, 22(3), 323-329. doi:10.1177/0269881108091069
- Oquendo, M., Halberstam B, & Mann JJ.** (2003). *Risk factors of suicidal behavior: the utility and limitations of research instruments* (F. MB Ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Papadimitriou, G.** (2017). The "Biopsychosocial Model": 40 years of application in Psychiatry. *Psychiatriki*, 28(2), 107-110. doi:10.22365/jpsych.2017.282.107
- Papanastasiou, E.** (2013). The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol*, 3(1), 33-51. doi:10.1177/2045125312464385
- Papp, M., Gruca, P., Boyer, P. A., & Mocaer, E.** (2003). Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 28(4), 694-703. doi:10.1038/sj.npp.1300091
- Papp, M., Litwa, E., Gruca, P., & Mocaer, E.** (2006). Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. *Behav Pharmacol*, 17(1), 9-18.
- Parrott, N., Hainzl, D., Scheubel, E., Krimmer, S., Boetsch, C., Guerini, E., & Martin-Facklam, M.** (2014). Physiologically based absorption modelling to predict the impact of drug properties on pharmacokinetics of bitopertin. *Aaps j*, 16(5), 1077-1084. doi:10.1208/s12248-014-9639-y
- Patrick, D. L., Burns, T., Morosini, P., Rothman, M., Gagnon, D. D., Wild, D., & Adriaenssen, I.** (2009). Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in patients with acute

- 
- symptoms of schizophrenia. *Curr Med Res Opin*, 25(2), 325-338.  
doi:10.1185/03007990802611919
- Paulis, L., Simko, F., & Laudon, M.** (2012). Cardiovascular effects of melatonin receptor agonists. *Expert Opin Investig Drugs*, 21(11), 1661-1678.  
doi:10.1517/13543784.2012.714771
- Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B.** (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, 58(11), 1039-1046. doi:10.1001/archpsyc.58.11.1039
- Petty, F.** (1994). Plasma concentrations of gamma-aminobutyric acid (GABA) and mood disorders: a blood test for manic depressive disease? *Clin Chem*, 40(2), 296-302.
- Pietschnig, J., & Voracek, M.** (2015). One Century of Global IQ Gains: A Formal Meta-Analysis of the Flynn Effect (1909-2013). *Perspect Psychol Sci*, 10(3), 282-306. doi:10.1177/1745691615577701
- Pocklington, A. J., O'Donovan, M., & Owen, M. J.** (2014). The synapse in schizophrenia. *Eur J Neurosci*, 39(7), 1059-1067. doi:10.1111/ejn.12489
- Posner, K., Brown, G. K., Stanley, B., Brent, D. A., Yershova, K. V., Oquendo, M. A., Currier, G. W., Melvin, G. A., Greenhill, L., Shen, S., & Mann, J. J.** (2011). The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*, 168(12), 1266-1277. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111704
- Posner, K., Oquendo, M. A., Gould, M., Stanley, B., & Davies, M.** (2007). Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry*, 164(7), 1035-1043.  
doi:10.1176/ajp.2007.164.7.1035
- Quirk, F., Haughe, S., & Symonds, T.** (2005). The use of the sexual function questionnaire as a screening tool for women with sexual dysfunction. *J Sex Med*, 2(4), 469-477. doi:10.1111/j.1743-6109.2005.00076.x
- Quirk, F., Heiman, J. R., Rosen, R. C., Laan, E., Smith, M. D., & Boolell, M.** (2002). Development of a sexual function questionnaire for clinical trials of female sexual dysfunction. *J Womens Health Gen Based Med*, 11(3), 277-289. doi:10.1089/152460902753668475
- Rabany, L., Weiser, M., Werbeloff, N., & Levkovitz, Y.** (2011). Assessment of negative symptoms and depression in schizophrenia: revision of the SANS and how it relates to the PANSS and CDSS. *Schizophr Res*, 126(1-3), 226-230. doi:10.1016/j.schres.2010.09.023
- Racagni, G., Riva, M. A., Molteni, R., Musazzi, L., Calabrese, F., Popoli, M., & Tardito, D.** (2011). Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *World J Biol Psychiatry*, 12(8), 574-587.  
doi:10.3109/15622975.2011.595823
- Raven, J. C.** (1938). *Progressive Matrices*. London: H.K. Lewis & Co., Ltd.
- Redman, J. R., Guardiola-Lemaitre, B., Brown, M., Delagrang, P., & Armstrong, S. M.** (1995). Dose dependent effects of S-20098, a melatonin agonist, on direction of re-entrainment of rat circadian activity rhythms. *Psychopharmacology (Berl)*, 118(4), 385-390. doi:10.1007/BF02245938
- Reppert, S. M., Godson, C., Mahle, C. D., Weaver, D. R., Slaugenhaupt, S. A., & Gusella, J. F.** (1995). Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel<sub>1b</sub> melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(19), 8734-8738. doi:10.1073/pnas.92.19.8734

- 
- Reppert, S. M., Weaver, D. R., & Ebisawa, T.** (1994). Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*, *13*(5), 1177-1185. doi:10.1016/0896-6273(94)90055-8
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., & Sauer, H.** (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, *31*(3), 160-168. doi:10.1159/000066239
- Rocca, P., Bellino, S., Calvarese, P., Marchiaro, L., Patria, L., Rasetti, R., & Bogetto, F.** (2005). Depressive and negative symptoms in schizophrenia: different effects on clinical features. *Compr Psychiatry*, *46*(4), 304-310. doi:10.1016/j.comppsy.2004.09.001
- Rocca, P., Montemagni, C., Zappia, S., Pitera, R., Sigaud, M., & Bogetto, F.** (2014). Negative symptoms and everyday functioning in schizophrenia: a cross-sectional study in a real world-setting. *Psychiatry Res*, *218*(3), 284-289. doi:10.1016/j.psychres.2014.04.018
- Rocha, B., Rigo, M., Di Scala, G., Sandner, G., & Hoyer, D.** (1994). Chronic mianserin or eltopazine treatment in rats: effects on the elevated plus-maze test and on limbic 5-HT<sub>2C</sub> receptor levels. *Eur J Pharmacol*, *262*(1-2), 125-131. doi:10.1016/0014-2999(94)90035-3
- Romm, K. L., Rossberg, J. I., Berg, A. O., Barrett, E. A., Faerden, A., Agartz, I., Andreassen, O. A., & Melle, I.** (2010). Depression and depressive symptoms in first episode psychosis. *J Nerv Ment Dis*, *198*(1), 67-71. doi:10.1097/NMD.0b013e3181c81fc0
- Rooske, O., & Birchwood, M.** (1998). Loss, humiliation and entrapment as appraisals of schizophrenic illness: a prospective study of depressed and non-depressed patients. *Br J Clin Psychol*, *37* ( Pt 3), 259-268.
- Rosenberg, K. P., Bleiberg, K. L., Koscis, J., & Gross, C.** (2003). A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther*, *29*(4), 289-296. doi:10.1080/00926230390195524
- Ruiu, S., Marchese, G., Saba, P. L., Gessa, G. L., & Pani, L.** (2000). The 5-HT<sub>2</sub> antagonist ritanserin blocks dopamine re-uptake in the rat frontal cortex. *Mol Psychiatry*, *5*(6), 673-677. doi:10.1038/sj.mp.4000804
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J.** (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, *2*(5), e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
- Sanchez, P., Ojeda, N., Pena, J., Elizagarate, E., Yoller, A. B., Gutierrez, M., & Ezcurra, J.** (2009). Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: the role of processing speed. *J Clin Psychiatry*, *70*(6), 888-896. doi:10.4088/JCP.08m04294
- Satzger, W., Fessmann, H., & Engel, R. R.** (2002). Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, *23*(2), 159-170. doi:10.1024//0170-1789.23.2.159
- Sax, K. W., Strakowski, S. M., Keck, P. E., Jr., Upadhyaya, V. H., West, S. A., & McElroy, S. L.** (1996). Relationships among negative, positive, and depressive symptoms in schizophrenia and psychotic depression. *Br J Psychiatry*, *168*(1), 68-71. doi:10.1192/bjp.168.1.68
- Schaefer, C. A., Brown, A. S., Wyatt, R. J., Kline, J., Begg, M. D., Bresnahan, M. A., & Susser, E. S.** (2000). Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Bull*, *26*(2), 275-286. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033452

- 
- Schaub, D., & Juckel, G.** (2011). [PSP Scale: German version of the Personal and Social Performance Scale: valid instrument for the assessment of psychosocial functioning in the treatment of schizophrenia]. *Nervenarzt*, *82*(9), 1178-1184. doi:10.1007/s00115-010-3204-4
- Schennach, R., Obermeier, M., Seemuller, F., Jager, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L. G., Gaebel, W., Klosterkotter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M. R., Ruther, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Riedel, M., & Moller, H. J.** (2012). Evaluating depressive symptoms in schizophrenia: a psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Psychopathology*, *45*(5), 276-285. doi:10.1159/000336729
- Schildkraut, J. J.** (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, *122*(5), 509-522. doi:10.1176/ajp.122.5.509
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium.** (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421-427. doi:10.1038/nature13595
- Schmauss, M., & Messer, T.** (2010). [Treatment-resistant depression: part I: background and rationale options, prediction of antidepressant response, psychotherapeutic treatment]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *78*(1), 45-57. doi:10.1055/s-0028-1109500
- Schneider, K.** (1939). *Psychischer Befund und psychiatrische Diagnose*. Leipzig: Thieme.
- Schottle, D., Kammerahl, D., Huber, J., Briken, P., Lambert, M., & Huber, C. G.** (2009). [Sexual problems in patients with schizophrenia]. *Psychiatr Prax*, *36*(4), 160-168. doi:10.1055/s-0028-1090206
- Schwartz, T. L., Sachdeva, S., & Stahl, S. M.** (2012). Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol*, *3*, 195. doi:10.3389/fphar.2012.00195
- Serretti, A., & Chiesà, A.** (2009). Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, *29*(3), 259-266. doi:10.1097/JCP.0b013e3181a5233f
- Shamir, E., Barak, Y., Plopsy, I., Zisapel, N., Elizur, A., & Weizman, A.** (2000). Is melatonin treatment effective for tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry*, *61*(8), 556-558. doi:10.4088/JCP.v61n0803
- Shamir, E., Laudon, M., Barak, Y., Anis, Y., Rotenberg, V., Elizur, A., & Zisapel, N.** (2000). Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *61*(5), 373-377. doi:10.4088/JCP.v61n0509
- Simpson, G. M., & Angus, J. W.** (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, *212*, 11-19. doi:10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
- Singh, S. P., Singh, V., Kar, N., & Chan, K.** (2010). Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *197*(3), 174-179. doi:10.1192/bjp.bp.109.067710
- Siris, S. G., Adan, F., Cohen, M., Mandeli, J., Aronson, A., & Casey, E.** (1988). Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry*, *145*(12), 1532-1537. doi:10.1176/ajp.145.12.1532
- Slaski, S., & Stefankiewicz, M.** (2012). Psychometric Validation of the Sexual Function Questionnaire in Poland. *Sex Disabil*, *30*(1), 103-108. doi:10.1007/s11195-011-9231-7

- 
- Smith, J. A., Mee, T. J., Padwick, D. J., & Spokes, E. G.** (1981). Human post-mortem pineal enzyme activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *14*(1), 75-81. doi:10.1111/j.1365-2265.1981.tb00367.x
- Smith, J. M., Kucharski, L. T., Oswald, W. T., & Waterman, L. J.** (1979). A systematic investigation of tardive dyskinesia in inpatients. *Am J Psychiatry*, *136*(7), 918-922. doi:10.1176/ajp.136.7.918
- Snyder, H. R.** (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*, *139*(1), 81-132. doi:10.1037/a0028727
- Snyder, S. H.** (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry*, *133*(2), 197-202. doi:10.1176/ajp.133.2.197
- Souery, D., Papakostas, G. I., & Trivedi, M. H.** (2006). Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, *67 Suppl 6*, 16-22.
- Sou tre, E., Salvati, E., Belugou, J. L., Pringuey, D., Candito, M., Krebs, B., Ardisson, J. L., & Darcourt, G.** (1989). Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res*, *28*(3), 263-278. doi:10.1016/0165-1781(89)90207-2
- Spearman, C.** (1923). *The nature of intelligence and the principles of cognition*. London: Macmillan.
- Spielmanns, G. I., & McFall, J. P.** (2006). A comparative meta-analysis of Clinical Global Impressions change in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis*, *194*(11), 845-852. doi:10.1097/01.nmd.0000244554.91259.27
- Spina, E., & de Leon, J.** (2007). Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, *100*(1), 4-22. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00017.x
- Spina, E., Trifiro, G., & Caraci, F.** (2012). Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs*, *26*(1), 39-67. doi:10.2165/11594710-000000000-00000
- Srinivasan, V., Smits, M., Spence, W., Lowe, A. D., Kayumov, L., Pandi-Perumal, S. R., Parry, B., & Cardinali, D. P.** (2006). Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*, *7*(3), 138-151. doi:10.1080/15622970600571822
- Stahl, S. M.** (2014). Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS Spectr*, *19*(3), 207-212. doi:10.1017/s1092852914000248
- Stahl, S. M., Pradko, J. F., Haight, B. R., Modell, J. G., Rockett, C. B., & Learned-Coughlin, S.** (2004). A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, *6*(4), 159-166. doi:10.4088/PCC.v06n0403
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J. R., Goodwin, G., & Frangou, S.** (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry*, *21*(4), 336-356. doi:10.1080/09540260902962149
- Stenberg, J. H., Terevnikov, V., Joffe, M., Tiihonen, J., Tchoukhine, E., Burkin, M., & Joffe, G.** (2010). Effects of add-on mirtazapine on neurocognition in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*, *13*(4), 433-441. doi:10.1017/s1461145709990897
- Strien, A. M. v., Keijsers, C. J., Derijks, H. J., & van Marum, R. J.** (2015). Rating scales to measure side effects of antipsychotic medication: A systematic review. *J Psychopharmacol*, *29*(8), 857-866. doi:10.1177/0269881115593893

- 
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C.** (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(12), 1187-1192. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1187
- Sun, C. H., Zheng, W., Yang, X. H., Cai, D. B., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Li, H. Y., Wu, Y. J., Ning, Y. P., & Xiang, Y. T.** (2017). Adjunctive Melatonin for Tardive Dyskinesia in Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*, *29*(3), 129-136. doi:10.11919/j.issn.1002-0829.217046
- Tan, D. X., Hardeland, R., Back, K., Manchester, L. C., Alatorre-Jimenez, M. A., & Reiter, R. J.** (2016). On the significance of an alternate pathway of melatonin synthesis via 5-methoxytryptamine: comparisons across species. *J Pineal Res*, *61*(1), 27-40. doi:10.1111/jpi.12336
- Tan, E. J., & Rossell, S. L.** (2014). Building a neurocognitive profile of thought disorder in schizophrenia using a standardized test battery. *Schizophr Res*, *152*(1), 242-245. doi:10.1016/j.schres.2013.11.001
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W.** (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*, *150*(1), 3-10. doi:10.1016/j.schres.2013.05.028
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A.** (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, *102*(1-3), 1-18. doi:10.1016/j.schres.2008.04.011
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S.** (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*, *110*(1-3), 1-23. doi:10.1016/j.schres.2009.03.005
- Taylor, D., Sparshatt, A., Varma, S., & Olofinjana, O.** (2014). Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *Bmj*, *348*, g1888. doi:10.1136/bmj.g1888
- Thase, M. E.** (2003). Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry*, *64 Suppl 13*, 18-25.
- Thome, J., & Foley, P.** (2015). Agomelatine: an agent against anhedonia and abulia? *J Neural Transm (Vienna)*, *122 Suppl 1*, S3-7. doi:10.1007/s00702-013-1126-6
- Thorpe, M., Pannell, J., & Nance, M.** (2014). Agomelatine-associated manic switch in bipolar depression: a case report. *Aust N Z J Psychiatry*, *48*(10), 958-959. doi:10.1177/0004867414529339
- Tsuno, N., Besset, A., & Ritchie, K.** (2005). Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*, *66*(10), 1254-1269. doi:10.4088/JCP.v66n1008
- Tu, K. Y., & Lin, P. Y.** (2014). Hypomania soon after shifting from paroxetine to agomelatine in a middle-aged woman with depression. *Clin Neuropharmacol*, *37*(3), 82-83. doi:10.1097/wnf.0000000000000030
- Tunnicliff, G., & Malatynska, E.** (2003). Central GABAergic systems and depressive illness. *Neurochem Res*, *28*(6), 965-976. doi:10.1023/A:1023287729363
- United States Food and Drug Administration.** (2012). Guidance for Industry: Suicidality: Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials, Draft Guidance. website:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM225130.pdf>  
Stand: 06.08.3012
- Upthegrove, R., Marwaha, S., & Birchwood, M.** (2017). Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? *Schizophr Bull*, *43*(2), 240-244. doi:10.1093/schbul/sbw097

- 
- Upthegrove, R., Ross, K., Brunet, K., McCollum, R., & Jones, L.** (2014). Depression in first episode psychosis: the role of subordination and shame. *Psychiatry Res*, 217(3), 177-184. doi:10.1016/j.psychres.2014.03.023
- Urichuk, L., Prior, T. I., Dursun, S., & Baker, G.** (2008). Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab*, 9(5), 410-418. doi:10.2174/138920008784746373
- Venkat Rao, P., Prabhakar, T., Naveen, Ch. R., Ramakrishna, S., & Trinath, G.** (2010). Clinical and pharmacological review on novel melatonergic antidepressant: Agomelatine. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 1(2), 446-450.
- Verdoux, H., Geddes, J. R., Takei, N., Lawrie, S. M., Bovet, P., Eagles, J. M., Heun, R., McCreadie, R. G., McNeil, T. F., O'Callaghan, E., Stober, G., Willinger, M. U., Wright, P., & Murray, R. M.** (1997). Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry*, 154(9), 1220-1227. doi:10.1176/ajp.154.9.1220
- Vernon, J. A., Grudnikoff, E., Seidman, A. J., Frazier, T. W., Vemulapalli, M. S., Pareek, P., Goldberg, T. E., Kane, J. M., & Correll, C. U.** (2014). Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 159(2-3), 385-394. doi:10.1016/j.schres.2014.08.015
- Verster, G. C.** (2009). Melatonin and its agonists, circadian rhythms and psychiatry. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*, 12(1), 42-46. doi:10.4314/ajpsy.v12i1.30277
- Viganò, D., Lissoni, P., Rovelli, F., Roselli, M. G., Malugani, F., Gavazzeni, C., Conti, A., & Maestroni, G.** (2001). A study of light/dark rhythm of melatonin in relation to cortisol and prolactin secretion in schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*, 22(2), 137-141.
- Voican, C. S., Corruble, E., Naveau, S., & Perlemuter, G.** (2014). Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*, 171(4), 404-415. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13050709
- Vothknecht, S., Meijer, C., Zwinderman, A., Kikkert, M., Dekker, J., van Beveren, N., Schoevers, R., & de Haan, L.** (2013). Psychometric evaluation of the Subjective Well-being Under Neuroleptic Treatment Scale (SWN) in patients with schizophrenia, their relatives and controls. *Psychiatry Res*, 206(1), 62-67. doi:10.1016/j.psychres.2012.09.004
- Vothknecht, S., Schoevers, R. A., & de Haan, L.** (2011). Subjective well-being in schizophrenia as measured with the Subjective Well-Being under Neuroleptic Treatment scale: a review. *Aust N Z J Psychiatry*, 45(3), 182-192. doi:10.3109/00048674.2010.545984
- Wang, M. Y., Ho, N. F., Sum, M. Y., Collinson, S. L., & Sim, K.** (2016). Impact of duration of untreated psychosis and premorbid intelligence on cognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 175(1-3), 97-102. doi:10.1016/j.schres.2016.04.002
- Whitehead, C., Moss, S., Cardno, A., & Lewis, G.** (2002). Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev*(2), Cd002305. doi:10.1002/14651858.cd002305
- WHO Quality of Life Group.** (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med*, 28(3), 551-558. doi:10.1017/S0033291798006667
- Wing, J. K., Cooper, J.E., & Sartorius N.** (1982). Die Erfassung und Klassifikation psychiatrischer Symptome - Beschreibung und Glossar des PSE (Present

- 
- State Examination) - ein Verfahren zur Erhebung des psychopathologischen Befundes Deutsche Bearbeitung: M.v. Cranach Weinheim; Basel: Beltz Verlag
- Wittorf, A., Wiedemann, G., & Klingberg, S.** (2014). [Multiple-choice vocabulary intelligence test MWT in schizophrenia: valid measure of premorbid intelligence?]. *Psychiatr Prax*, *41*(2), 95-100. doi:10.1055/s-0033-1349595
- World Health Organization.** (2008). *The global burden of disease: 2004 Update*. Genf: WHO Press.
- Yamada, K., Watanabe, A., Iwayama-Shigeno, Y., & Yoshikawa, T.** (2003). Evidence of association between gamma-aminobutyric acid type A receptor genes located on 5q34 and female patients with mood disorders. *Neurosci Lett*, *349*(1), 9-12. doi:10.1016/S0304-3940(03)00611-6
- Yatham, L. N., Vieta, E., Goodwin, G. M., Bourin, M., de Bodinat, C., Laredo, J., & Calabrese, J.** (2016). Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*, *208*(1), 78-86. doi:10.1192/bjp.bp.114.147587
- Yous, S., Andrieux, J., Howell, H. E., Morgan, P. J., Renard, P., Pfeiffer, B., Lesieur, D., & Guardiola-Lemaitre, B.** (1992). Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *J Med Chem*, *35*(8), 1484-1486. doi:10.1021/jm00086a018
- Yucel, A., Yucel, N., Ozkanlar, S., Polat, E., Kara, A., Ozcan, H., & Gulec, M.** (2016). Effect of agomelatine on adult hippocampus apoptosis and neurogenesis using the stress model of rats. *Acta Histochem*, *118*(3), 299-304. doi:10.1016/j.acthis.2016.02.007
- Yusufi, B., Mukherjee, S., Aitchison, K., Dunn, G., Page, E., & Barnes, T.** (2005). Inter-Rater reliability of the antipsychotic non-neurological side effects scale (ANNSERS). *Schizophr Bull*, *31*(2), 574. doi:10.1177/0269881108091069
- Zaider, T. I., Heimberg, R. G., Fresco, D. M., Schneier, F. R., & Liebowitz, M. R.** (2003). Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol Med*, *33*(4), 611-622. doi:10.1017/S0033291703007414
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G.** (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Bmj*, *325*(7374), 1199. doi:10.1136/bmj.325.7374.1199
- Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P., Morgan, C., Zanelli, C., Demjaha, A., Jones, P. B., Doody, G. A., Kapur, S., & Murray, R. M.** (2010). Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry*, *167*(1), 78-85. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09010118
- Zanini, M., Castro, J., Coelho, F. M., Bittencourt, L., Bressan, R. A., Tufik, S., & Brietzke, E.** (2013). Do sleep abnormalities and misaligned sleep/circadian rhythm patterns represent early clinical characteristics for developing psychosis in high risk populations? *Neurosci Biobehav Rev*, *37*(10 Pt 2), 2631-2637. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.08.012
- Zanini, M., Castro, J., Cunha, G. R., Asevedo, E., Pan, P. M., Bittencourt, L., Coelho, F. M., Tufik, S., Gadelha, A., Bressan, R. A., & Brietzke, E.** (2015). Abnormalities in sleep patterns in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophr Res*. doi:10.1016/j.schres.2015.08.023
- Zimmerman, M., Martinez, J., Attiullah, N., Friedman, M., Toba, C., Boerescu, D. A., & Rahgeb, M.** (2012). Further evidence that the cutoff to define remission

- 
- on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale should be lowered. *Depress Anxiety*, 29(2), 159-165. doi:10.1002/da.20870
- Zink, M., Englisch, S., & Meyer-Lindenberg, A.** (2010). Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 23(2), 103-111. doi:10.1097/YCO.0b013e3283366427
- Zisapel, N.** (2001). Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol*, 21(6), 605-616. doi:10.1023/A:1015187601628
- Zisapel, N., Egozi, Y., & Laudon, M.** (1982). Inhibition of dopamine release by melatonin: regional distribution in the rat brain. *Brain Res*, 246(1), 161-163. doi:10.1016/0006-8993(82)90157-3
- Zisapel, N., & Laudon, M.** (1982). Dopamine release induced by electrical field stimulation of rat hypothalamus in vitro: inhibition by melatonin. *Biochem Biophys Res Commun*, 104(4), 1610-1616. doi:10.1016/0006-291X(82)91437-1
- Zisapel, N., & Laudon, M.** (1983). Inhibition by melatonin of dopamine release from rat hypothalamus: regulation of calcium entry. *Brain Res*, 272(2), 378-381. doi:10.1016/0006-8993(83)90588-7
- Zupancic, M., & Guilleminault, C.** (2006). Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs*, 20(12), 981-992. doi:10.2165/00023210-200620120-00003

---

## 9. EIGENE PUBLIKATIONEN

**Englisch S, Jung HS, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Eisenacher S, Meyer-Lindenberg A, Zink M:** Agomelatine for the Treatment of Major Depressive Episodes in Schizophrenia-Spectrum Disorders: An Open-Prospective Proof-of-Concept Study. *J Clin Psychopharmacol*, 36(6):597-607, 2016.

**Englisch S, Jung HS, Eisenacher S, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Thiem J, Meyer-Lindenberg A, Zink M:** Neurocognitive effects of agomelatine treatment in depressed schizophrenia patients: Results from the AGOPSYCH study. *J Clin Psychopharmacol* (under revision).

**Englisch S, Jung HS, Lewien A, Becker A, Nowak U, Braun H, Eisenacher S, Thiem J, Meyer-Lindenberg A, Zink M:** Response to agomelatine treatment is independent of smoking status and dosage: Results from the AGOPSYCH study. *Pharmacopsychiatry* (under revision).

---

## 10. LEBENS LAUF

Hanna Sophie Jung

---

### ZUR PERSON

---

Geboren am 07.11.1990 als einzige Tochter von Brigitte Schuster-Jung und Martin Jung in Aschaffenburg, verlebte ich die ersten Jahre meines Lebens in Hessen. Die Arbeit meines Vaters brachte meine Familie in die Pfalz, in der ich mich seither heimisch fühle. So wollte ich auch im Studium nicht über kurpfälzische Grenzen hinaus und blieb in Mannheim, das ich mit seiner Mischung aus multikulturellem Flair und pfälzischem Ursprung liebgewonnen habe. Nach dem Studium kam ich aus Luxemburg, wo ich die letzten beiden Quartale meines praktischen Jahrs ableisten konnte, zurück und zog mit meinem Lebensgefährten, der eine Stelle am städtischen Klinikum annahm, nach Karlsruhe.

---

### SCHULE UND STUDIUM

---

2001-2009	<b>Goethe-Gymnasium, Germersheim</b> Abschluss: Abitur
Ab dem Wintersemester 2009	<b>Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg</b> Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät Mannheim
Sommersemester 2012	<b>Kinderklinik, Universitätsklinikum Mannheim</b> Freisemester für Forschungstätigkeit (experimentelles Projekt zur Meningitispathogenese)
Seit Januar 2013	<b>Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim</b> Doktorandin bei Prof. Dr. med. Zink
13.09.2011	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
16.04.2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12.05.2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
24.05.2016	Erlangung der Ärztlichen Approbation

---

### BERUFLICHER WERDEGANG

---

Seit dem 01.08.2016 bin ich als Weiterbildungsassistentin an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am städt. Klinikum Karlsruhe angestellt, und begann für neun Monate auf einer geschlossenen Akutstation, bevor ich in die suchtmmedizinische Tagesklinik rotierte. Im Anschluss daran werde ich auf der Schwerpunktstation für affektive Erkrankungen eingesetzt werden.

---

## 11. DANKSAGUNG

Diese Arbeit entstand am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. (apl.) Dr. Mathias Zink, für die Überlassung des Themas.

Ich bedanke mich zudem bei Servier für die Unterstützung und Finanzierung von AGOPsych.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen bedanken, die an der AGOPsych-Studie mitgewirkt und mir damit die Verfassung meiner Dissertation ermöglicht haben: Dr. med. Antje Lewien, B. Sci. Ulrike Nowak, B. Sci. Hanna Braun und vor allem auch Dr. sc. hum. M. Sci. Sarah Eisenacher, die gemeinsam mit Frau Dr. med. Susanne Englisch die statistische Auswertung der Daten vorgenommen hat.

Besonderer Dank gebührt Frau Dr. med. Susanne Englisch, die mich mit großer Geduld liebevoll betreut und mich in allen Fragen und Anliegen zuverlässig unterstützt hat. Die Bewunderung für ihre Person und ihren Fleiß haben meine Motivation aufrechterhalten.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und Patrick danken, die mich in dieser langen Zeit unterstützt und umsorgt haben.