

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Genetische Prädiktoren für die pharmakologisch bedingte  
Gewichtszunahme während der Lithiumaugmentation

Genetic predictors of pharmacologic-induced weight gain during  
lithium augmentation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Kristine Bopp

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Mazda Adli

Datum der Promotion: 30.06.2024



---

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Zusammenfassung.....	1
1 Einleitung.....	4
1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	4
1.1.1 Major Depression, Lithiumaugmentation und Gewichtszunahme.....	4
1.1.2 Potenzielle Mechanismen der Lithium-induzierten Gewichtszunahme.....	5
1.1.3 Leptin.....	6
1.1.4 Leptin und Lithium.....	7
1.2 Hypothesen und Ziele der Dissertation.....	8
2 Methodik.....	9
2.1 Literaturrecherche und Auswahl der Kandidatengene.....	9
2.2 ALIA- / ELIA-Studie.....	10
2.2.1 Studiendesign.....	10
2.2.2 Patient*innen.....	10
2.2.3 Visiten- und Studienendpunkte.....	11
2.3 Genotypisierung und Bestimmung von Proxy-SNPs.....	13
2.4 Statistische Analyse.....	14
2.5 Expression Quantitative Trait Locus-(eQTL) -Analyse.....	15
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Der Einfluss des Leptinserumspiegels auf den BMI (Ricken et al., 2016).....	16
3.1.1 BMI und Leptinserumspiegel während der LA.....	16
3.1.2 Der Effekt von Leptin und anderen Covariaten auf den BMI.....	17

---

3.2 Der Einfluss von LEP rs2278815, rs10487506 und rs11760956 auf den BMI und den Leptinserumspiegel während LA (Bopp et al., 2019) .....	18
3.2.1 Screening-Analyse der LEP SNPs .....	18
3.2.2 BMI .....	18
3.2.3 Der Effekt der LEP SNPs auf den BMI .....	19
3.2.4 Der Effekt des Genotyps auf den BMI .....	22
3.2.5 Der Effekt der LEP SNPs auf den Leptinserumspiegel.....	24
3.2.6 Analyse der eQTL-Daten.....	24
3.3 Der Einfluss von rs6979832 auf den BMI und den Leptinserumspiegel während der LA (Bopp et al., 2021) .....	25
3.3.1 LEP rs2278815, rs10487506 und rs6979832 .....	25
3.3.2 Der Effekt von LEP rs6979832 auf den BMI .....	25
3.3.3 Der Effekt des Genotyps auf den BMI .....	27
3.3.4 Der Effekt von LEP rs6979832 auf den Leptinserumspiegel .....	28
3.3.5 Analyse der eQTL-Daten.....	28
4. Diskussion .....	30
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse .....	30
4.2 Interpretation der Ergebnisse.....	30
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand .....	33
4.3.1 Leptinspiegel und Gewichtszunahme während der Einnahme von Lithium, Antipsychotika oder Antidepressiva.....	33
4.3.2 LEP SNPs und Gewichtszunahme während der Einnahme von Lithium, Antipsychotika oder Antidepressiva.....	35
4.3.3 Leptin-mRNA-Expression in Fibroblasten.....	37
4.3.4 Signalwege von Leptin und Lithium .....	38
4.4 Stärken und Schwächen der Studie .....	42
4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung.....	43
5. Schlussfolgerungen .....	45

---

Literaturverzeichnis .....	46
Eidesstattliche Versicherung .....	60
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	61
Auszug aus der Journal Summary List und Druckexemplare der Publikationen.....	63
Lebenslauf .....	91
Komplette Publikationsliste.....	92
Danksagung .....	93

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und demographische Daten zu Ricken et al., 2016 (nach Tabelle 1 aus Ricken et al., 2016) (Seite 16)

Tabelle 2: Der Effekt von Leptin und Covariaten auf den BMI während LA (nach Tabelle 2 aus Ricken et al., 2016) (Seite 17)

Tabelle 3: Klinische und demographische Daten (nach Tabelle 1 aus Bopp et al., 2019 (Seite 18)

Tabelle 4: Der Effekt der LEP rs2278815 und rs10487506 Genotypen auf den BMI während LA (nach Tabelle 2 aus Bopp et al., 2019) (Seite 20)

Tabelle 5: Der Effekt des AA-Genotyps versus des G-Allels von LEP rs2278815 und rs10487506 auf den BMI während LA (nach Tabelle 3 aus Bopp et al., 2019 (Seite 22)

Tabelle 6: Der Effekt von LEP rs6979832 und der rs6979832 Genotypen auf den BMI während LA (nach Tabelle 1 aus Bopp et al., 2021) (Seite 26)

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der ALIA-/ELIA-Studie (Seite 12)

Abbildung 2: Verlauf des BMI abhängig vom Genotyp von rs2278815 (Seite 21)

Abbildung 3: Verlauf des BMI abhängig vom Genotyp von rs10487506 (Seite 21)

Abbildung 4: Verlauf des BMI von Trägern des G-Allels von rs2278815 versus AA-homozygote Patienten (Seite 23)

Abbildung 5: Verlauf des BMI von Trägern des G-Allels von rs10487506 versus AA-homozygote Patienten (Seite 24)

Abbildung 6: Effekt des rs2278815 A-Allels (Homo Alt) auf die Leptin mRNA Expression in Fibroblasten verglichen mit dem G-Allel (Homo Ref) (Seite 25)

Abbildung 7: Verlauf des BMI nach LEP rs6979832 Genotyp (Seite 26)

Abbildung 8: Verlauf des BMI von Trägern des A-Allels von LEP rs6979832 versus GG-homozygote Patienten (Seite 28)

Abbildung 9: P-Werte zur Expression von Leptin mRNA in verschiedenen Geweben (Seite 29)

Abbildung 10: Leptin-Signalwege (Seite 39)

---

## Abkürzungsverzeichnis

Major Depression = MD (Seite 4)

Lithiumaugmentation = LA (Seite 4)

Therapieresistente Depression = TRD (Seite 4)

Glykogen-Synthase-Kinase-3-beta = GSK3 $\beta$  (Seite 5)

Wingless/int-1 = Wnt (Seite 6)

Phosphatidylinositol-3-Kinase = PI3K (Seite 6)

Proteinkinase B = AKT (Seite 6)

Body-Mass-Index = BMI (Seite 7)

Leptin / Leptin-codierendes Gen = LEP (Seite 7)

Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme = AIWG (Seite 7)

Single-Nukleotid-Polymorphismus = SNP (Seite 7)

Leptinrezeptor = LEPR (Seite 7)

Genomweite Assoziationsstudie = GWAS (Seite 9)

Escitalopram and Lithium Augmentation study = ELIA (Seite 10)

Antidepressants and Lithium Augmentation study = ALIA (Seite 10)

Principal Component Analyse = PCA (Seite 10)

Hamilton rating scale for depression = HDRS-17 (Seite 11)

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer = SSRI (Seite 11)

Linkage-Disequilibrium = LD (Seite 13)

Quantitative Trait Locus = eQTL (Seite 15)

Genotype-Tissue Expression = GTEx (Seite 15)

Tyrosinkinase Januskinase 2 = JAK2 (Seite 29)

Signal Transducer and Activator of Transcription 3 = Stat3 (Seite 29)

Suppressor-of-cytokine-signaling-3 = SOCS-3 (Seite 29)

Phosphotyrosinphosphatase-1B = PTP1B (Seite 29)

---

Insulinrezeptorsubstrat = IRS (Seite 29)

Proopiomelanocortin = POMC (Seite 30)

Neuropeptid Y = NPY (Seite 30)

Agouti-related-Protein = AgRP (Seite 30)

$\alpha$ -Melanocyten-stimulierendes-Hormon =  $\alpha$ -MSH (Seite 30)

Melanocortinrezeptor = MCR (Seite 30)

## Zusammenfassung

Die Lithiumaugmentation gilt in internationalen Leitlinien immer noch als das Vorgehen der ersten Wahl bei therapieresistenter Major Depression. Eine häufige Nebenwirkung von Lithium ist die zum Teil ausgeprägte Gewichtszunahme, deren Ursachen bisher nur unvollständig geklärt sind. Es wird ein Zusammenhang mit dem Proteohormon Leptin diskutiert, das im Hypothalamus eine zentrale Rolle bei der Steuerung des Hungergefühls und des Fettstoffwechsels spielt. Die Gewichtszunahme wird von Patient\*innen als besonders belastend empfunden und führt zu Non-Adhärenz und gesundheitlichen und wirtschaftlichen Negativfolgen. Ziel dieser Arbeit ist es potenzielle genetische Prädiktoren für diese Gewichtszunahme zu identifizieren, um das Risiko individuell bewerten zu können. Basierend auf einer Literaturrecherche zur Lithium- beziehungsweise psychiatrischer Medikation -assoziierten Gewichtszunahme wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Leptinserumspiegel und Polymorphismen im Leptin Genlocus mit der Gewichtszunahme während Lithiumaugmentation assoziiert sind und es wurden vier Single-Nukleotid-Polymorphismen (rs2278815, rs10487506, rs11760956, rs6979832) zur Analyse identifiziert. In einer Kohorte von 185 Patient\*innen mit Major Depression wurde der Body-Mass-Index vor und nach vier Wochen Lithiumaugmentation bestimmt. Für 61 Patient\*innen lag der Body-Mass-Index außerdem nach vier Monaten und für 66 Patient\*innen nach sieben Monaten vor. Von 89 Patient\*innen war der Leptinserumspiegel vor und nach 4 Wochen Lithiumaugmentation bekannt. In gemischten linearen Modellen wurde die Assoziation des Leptinserumspiegels und der Polymorphismen mit dem Body-Mass-Index bestimmt, ebenso die Assoziation der Polymorphismen mit dem Leptinserumspiegel. Der Body-Mass-Index stieg über den Beobachtungszeitraum signifikant an, für den Leptinserumspiegel ließ sich ein nicht-signifikanter Trend beobachten. Der Leptinserumspiegel und rs2278815, rs10487506 und rs6979832 zeigten einen signifikanten Effekt auf den Body-Mass-Index. Rs2278815 und rs6979832 waren außerdem mit dem Verlauf des Body-Mass-Index während der Lithiumaugmentation assoziiert, mit einer signifikant geringeren Gewichtszunahme bei rs2278815-AA- und rs6979832-GG-homozygoten Patient\*innen. Ein genetischer Effekt auf den Leptinserumspiegel konnte für keinen der Polymorphismen gezeigt werden. Das A-Allel von rs2278815 und das G-Allel von rs6979832 waren außerdem mit einer signifikant erhöhten Expression von Leptin mRNA in Fibroblasten assoziiert. Das G-Allel von rs2278815 und das A-Allel von rs6979832 können als Risiko-

Allele für eine verstärkte Gewichtszunahme während der Augmentation mit Lithium gedeutet werden. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Polymorphismen im Leptin Genlocus eine Rolle bei der Lithium-induzierten Gewichtszunahme spielen und somit auch als potenzielle Prädiktoren dienen könnten, um patientenindividuell eine mögliche Gewichtszunahme einschätzen zu können.

## **Abstract**

Lithium augmentation is still considered the first-line strategy for treatment-resistant major depression in international guidelines. A common side effect of lithium is the partly significant weight gain, which causes are still poorly understood. An association with the pro-teohormone leptin, which plays a central role in the hypothalamic control of the sensation of hunger and fat metabolism, is discussed. Weight gain is experienced by patients as particularly distressing and leads to non-adherence and negative health and economic consequences. This work aims to identify potential genetic predictors for weight gain during lithium augmentation in order to assess the risk on a patient-specific level. Based on literature research on weight gain under lithium respectively psychiatric medication, it was hypothesized that leptin serum levels and polymorphisms in the leptin gene locus are associated with weight gain under lithium augmentation and four single nucleotide polymorphisms (rs2278815, rs10487506, rs11760956, rs6979832) were identified for analysis. To verify this hypothesis, body mass index was determined before and after four weeks of lithium augmentation in a cohort of 180 patients with major depression. BMI was also recorded at four months for 61 patients and at seven months for 66 patients. Leptin serum levels were available from 89 patients before and after 4 weeks of lithium augmentation. Mixed linear models were performed to determine the effect of leptin serum level and polymorphisms on body mass index, as well as the effect of polymorphisms on leptin serum level. Body mass index increased significantly over the observation period and serum leptin levels increased in trend. Serum leptin level showed a significant effect on body mass index under lithium augmentation, as well as rs2278815, rs10487506 and rs6979832. Rs2278815 and rs6979832 were also associated with course of body mass index during lithium augmentation, with significantly less weight gain in rs2278815 AA and rs6979832 GG homozygous patients. No effect on serum leptin levels was detected

for any of the single-nucleotide polymorphisms. Analysis of leptin mRNA expression levels showed the A-allele of rs2278815 and the G-allele of rs6979832 associated with significantly increased mRNA expression in fibroblasts. The G allele of rs2278815 and the A allele of rs6979832 may be interpreted as risk alleles for increased weight gain during augmentation with lithium. These results support the hypothesis that polymorphisms in the leptin gene locus may play a role in lithium-induced weight gain and thus may also serve as potential predictors to assess possible weight gain under lithium therapy on a patient-specific level.

# 1 Einleitung

## 1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 1.1.1 Major Depression, Lithiumaugmentation und Gewichtszunahme

Patient\*innen mit einer Major Depression (MD) zeigen häufig einen chronischen Verlauf der Erkrankung. Etwa 20 bis 50 Prozent der Patient\*innen spricht auf die primäre Behandlung mit verschiedenen Antidepressiva nicht an (Bauer et al., 2014). Führt die Erstbehandlung mit einem Antidepressivum nicht zu einem suffizienten Ansprechen, stehen verschiedene Therapieoptionen, wie Dosisoptimierung, der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum, die Kombination verschiedener Antidepressiva oder die Augmentation mit bestimmten Wirkstoffen zur Verfügung. Unter den Augmentationsverfahren geht die Lithiumaugmentation (LA) aus diversen Studien als die Strategie mit der besten Evidenzlage hervor (Bauer et al., 2017) und wird von der World Federation of Societies of Biological Psychiatry als Therapie der ersten Wahl bei therapieresistenter Depression (TRD) empfohlen (Bauer et al., 2013; Bauer et al., 2015). Die Wirksamkeit der LA bei TRD konnte sowohl in Forschungsarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe (Adli et al., 2007), als auch in Metaanalysen zu LA-Studien (Crossley & Bauer, 2007; Nelson et al., 2014) und Metaanalysen zu verschiedenen Augmentationstherapien (Strawbridge et al. 2019; Nuñez et al., 2022) bestätigt werden.

Die antimaniische Wirkung von Lithiumcarbonat wurde erstmals 1949 von dem australischen Psychiater John Cade publiziert, der Lithium zunächst an Meerschweinchen und anschließend an Patient\*innen untersuchte (Cade, 1949). Darauf basierend sammelten die dänischen Psychiater Poul Baastrup und Mogens Schou Daten zur Wirksamkeit von Lithium bei bipolar und unipolar depressiven Patient\*innen, die 1967 veröffentlicht wurden (Baastrup & Schou, 1967) und den Startpunkt der Anwendung von Lithium als Standard bei unipolarer und bipolarer Depression setzten.

Trotz der guten Evidenzlage, den Empfehlungen als Therapie der ersten Wahl bei TRD und bipolarer Depression und der langjährigen Erfahrung sind die Anzahl der Lithiumverschreibungen konstant bis rückläufig (Gitlin, 2016; Post, 2018). Aktuelle Metaanalysen und Reviews zeigen, dass die Anzahl der Studien zu Lithium - und die Zahl der darin untersuchten Patienten - verglichen mit Studien zu neueren Augmentationsstrategien wie

N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Modulatoren oder Antipsychotika ebenfalls rückläufig sind (Strawbridge et al. 2019). Neben der scheinbar fehlenden Attraktivität von Lithium führen auch die bekannten Nebenwirkungen - mit den damit verbundenen Maßnahmen zum Therapiemonitoring - zu einem zurückhaltenden Einsatz (Licht, 2012). Das Nebenwirkungsspektrum reicht von eher harmlosen unerwünschten Wirkungen wie Tremor, Übelkeit oder Durst bis hin zu Arrhythmien, EKG-Veränderungen, Nephropathie oder Hypothyreose (McKnight et al. 2012). Der exakte Einfluss dieser Nebenwirkungen auf die Non-Adhärenz, die für Lithium bei über 40 Prozent liegt, bleibt unklar. Von Patient\*innen werden dabei Gewichtszunahme und kognitive Beeinträchtigung als die belastendsten Nebenwirkungen von Lithium eingeschätzt (Gitlin, 2016).

Die Ergebnisse verschiedener Studien zeigen eine Gewichtszunahme bei 30 bis 75 Prozent der mit Lithium behandelten Patient\*innen, deren Grad individuell unterschiedlich ausgeprägt ist (Vestergaard et al., 1988; Sachs et al., 2006). Bis zu 25 Prozent der Patient\*innen entwickeln eine klinische Adipositas (Silverstone, 1985). Die Gewichtszunahme ist eine der häufigsten Ursachen für Therapieabbrüche unter Lithium (Öhlund et al., 2018) und kann das Risiko für metabolische Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen (Sachs et al., 2006).

### 1.1.2 Potenzielle Mechanismen der Lithium-induzierten Gewichtszunahme

Trotz der über 60-jährigen Therapieerfahrung und Erforschung der Wirkungsmechanismen von Lithium sind diese - ebenso wie die Ursachen der beobachteten Gewichtszunahme - noch weitgehend ungeklärt (Alda, 2015). Es gibt bisher nur wenige Erkenntnisse zu Prädiktoren der Gewichtszunahme unter Lithium, insbesondere Untersuchungen zu genetischen Zusammenhängen fehlen noch weitgehend.

Einige potenzielle Wirkmechanismen, die für Lithium diskutiert werden, stehen mit der Regulation des Energiestoffwechsels und des Hungergefühls in Verbindung.

Diverse Studien zeigen eine verstärkte serotonerge Neurotransmission durch Lithium (Cowen et al., 1991; McCance-Katz et al., 1992). Serotonin wirkt appetitregulierend - abhängig vom Serotonin-Rezeptor-Typ kann es entweder einen appetitanregenden oder appetithemmenden Effekt bewirken (Oury & Karsenty, 2011).

Ein weiterer Angriffspunkt von Lithium ist die Serin/Threonin-Kinase Glykogen-Synthase-Kinase-3-beta (GSK3 $\beta$ ), die von Lithium sowohl direkt (Ryves and Harwood 2001), als

auch indirekt (Klein & Melton, 1996) gehemmt wird. GSK3 $\beta$  wirkt in verschiedenen Signalwegen, unter anderem dem Wingless/int-1 (Wnt)/ $\beta$ -Catenin-Signalweg und dem Insulin/Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/Protein B (AKT)-Signalweg, die beide mit dem Energiestoffwechsel in Verbindung stehen (Ross et al., 2000; Hermida et al., 2017).

Das endokrinologische System der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse wird als weiterer möglicher Angriffspunkt von Lithium und im Zusammenhang mit der hervorgerufenen Gewichtszunahme betrachtet (Baptista et al., 1997).

### 1.1.3 Leptin

Leptin (griech. leptos = dünn) - ein Proteohormon aus 167 Aminosäuren - wird überwiegend von Zellen des weißen Fettgewebes gebildet. Leptin bewirkt durch eine Verminderung des Hungergefühls und eine Steigerung des Energieumsatzes einen negativen Effekt auf das Körpergewicht (Klok et al., 2007). Der Leptinserumspiegel verläuft abhängig von der Kalorienzufuhr und nach einem circadianen Rhythmus. Bei vermehrter Nahrungsaufnahme steigt der Spiegel an, so dass eine appetithemmende Wirkung eintritt (Sinha, 1997). Eine Dysfunktion von Leptin oder seinem Rezeptor resultiert bei Menschen und Tieren in Adipositas (Zhang et al., 1994; Wasim et al., 2016).

Ein Zusammenhang zwischen Veränderungen des Leptinspiegels und dem Auftreten von depressiven Symptomen wird diskutiert. Die Studienlage ist jedoch inkonsistent: einige Studien berichten über erhöhte Leptinspiegel bei depressiven Patient\*innen (Morris et al., 2012; Milaneschi et al., 2017), während andere Studien eine Assoziation zwischen erniedrigten Leptinspiegeln und depressivem Verhalten finden (Jow et al., 2006; Cordas et al., 2015). Nach intrahippocampaler Verabreichung von Leptin konnte bei Ratten ein antidepressiver Effekt beobachtet werden (Lu et al., 2006); ein antidepressiver Effekt von Leptin durch Modulation von Neuroplastizität im Hippocampus wird angenommen (Lu et al., 2006; Ge et al., 2018).

Es gibt Hinweise, dass die beobachtete Gewichtszunahme während der Einnahme von Antipsychotika und Antidepressiva mit einer Veränderung des Leptinspiegels verknüpft ist. Eine Metaanalyse von Potvin et al. analysiert 39 Studien, die die Veränderung des Leptinspiegels bei Schizophrenie-Patient\*innen untersucht haben. Die Mehrheit dieser Studien stellt einen signifikanten Anstieg des Leptinspiegels während der Einnahme von

Antipsychotika (insbesondere Clozapin, Olanzapin und Quetiapin) fest (Potvin et al., 2015).

Diverse Studien untersuchen auch die Veränderung des Leptinspiegels und des Body-Mass-Index (BMI) während der Behandlung mit Antidepressiva, hier gibt es jedoch inkonsistente Ergebnisse bezüglich der Tendenz des Leptinspiegels während der Therapie (Hinze-Selch et al., 2000; Kloiber et al., 2013; Schilling et al., 2013).

Das Leptin codierende Gen (LEP) ist beim Menschen auf dem Chromosom 7q31.3 lokalisiert und besteht aus drei Exon-Sequenzen, die durch zwei Introns unterbrochen werden (Zhang et al., 1994). Ein Zusammenhang von Polymorphismen in LEP und der Gewichtszunahme während der Therapie mit Antipsychotika oder Antidepressiva wird diskutiert. Am besten untersucht ist LEP rs7799039 (-2548G/A), ein Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP) in der LEP Promotorregion. Diverse Studien konnten eine Assoziation mit Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme (AIWG) zeigen (Calarge et al., 2009; Brandl et al., 2012). Zwei Metaanalysen finden allerdings keine signifikante Assoziation von rs7799039 mit AIWG, lediglich in bestimmten Subgruppen (Shen et al., 2014; Yoshida et al., 2020). Weitere LEP SNPs, die im Zusammenhang mit AIWG genannt werden sind rs4731426, rs10954173, rs3828942 und rs1137101 im Leptin Rezeptor (LEPR)-Gen (Brandl et al., 2012; Lee, Bishop 2011).

#### 1.1.4 Leptin und Lithium

Zur Veränderung des Leptinspiegels während der Einnahme von Lithium gibt es aktuell nur wenige Studien mit geringen Patientenzahlen: Atmaca et al. finden eine Korrelation des Anstiegs des BMI mit dem Leptinserumspiegel von 15 bipolaren Patient\*innen (Atmaca et al., 2002). Soeiro-de-Souza et al. konnten bei 25 bipolaren Patient\*innen keine Veränderung des Leptinserumspiegels nach 6 Wochen Lithiumtherapie feststellen (Soeiro-de-Souza et al., 2014). Ebenso konnten Himmerich et al. keine signifikante Veränderung des Leptinspiegels bei 10 Patient\*innen finden, welche über 4 Wochen mit Lithium behandelt wurden (Himmerich et al., 2005).

Studien zur Untersuchung der Assoziation der während der Einnahme von Lithium auftretenden Gewichtszunahme mit LEP Polymorphismen - unabhängig von den in dieser Arbeit vorlegten Publikationen - sind aktuell nicht veröffentlicht. Lediglich eine Studie hat

den Zusammenhang zwischen zwei Polymorphismen der Alpha-Untereinheit des G(olf) Gens und der Gewichtszunahme unter Lithiumtherapie bei bipolaren Patient\*innen untersucht. Dabei wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt (Zill et al. 2003).

## 1.2 Hypothesen und Ziele der Dissertation

Trotz der Empfehlungen als Therapie der ersten Wahl bei TRD und des langjährigen Erfahrungsgrades wird Lithium in der psychiatrischen Praxis bei unipolarer und bipolarer Depression zurückhaltend eingesetzt, was mitunter auf die bekannten Nebenwirkungen zurückzuführen ist. Besonders die Gewichtszunahme wird von Patient\*innen als belastend empfunden und führt zu Non-Adhärenz und Therapieabbrüchen. Die Ursachen dieser Gewichtszunahme sind bisher nicht ausreichend geklärt. Vor allem Untersuchungen an größeren Gruppen fehlen.

Primäres Ziel dieser Dissertation ist es genetische Prädiktoren für die Gewichtszunahme während der Augmentation mit Lithium zu identifizieren.

Anhand einer Literaturrecherche zu bisherigen Publikationen über die Gewichtszunahme während der Einnahme von Antipsychotika, Antidepressiva oder Lithium wurde das Proteohormon Leptin als möglicher Prädiktor zur Analyse ausgewählt.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- Der Leptinserumspiegel ist mit der Gewichtszunahme während der LA assoziiert.
- Polymorphismen im Leptin Genlocus sind mit der Gewichtszunahme während der LA assoziiert.
- Polymorphismen im Leptin Genlocus bzw. bestimmte Genotypen dieser Polymorphismen können als Prädiktoren für die Gewichtszunahme unter Lithium angesehen werden.
- Polymorphismen im Leptin Genlocus sind mit dem Leptinserumspiegel während der LA assoziiert

Diese Dissertation untersucht erstmals den Zusammenhang zwischen Polymorphismen im Leptin Genlocus und der Gewichtszunahme infolge einer LA. Vorergebnisse aus früheren Studien zum Zusammenhang des Leptinserumspiegels und dem Verlauf des BMI während der Lithiumeinnahme sollen an einem größeren Patient\*innenkollektiv bestätigt werden.

## 2 Methodik

### 2.1 Literaturrecherche und Auswahl der Kandidatengene

Zur Entwicklung der Hypothesen wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche in PubMed® zu Lithium-induzierter Gewichtszunahme durchgeführt. Anschließend wurde nach Studien zur Gewichtszunahme unter der Therapie mit Antipsychotika und Antidepressiva gesucht. Die bei Pubmed® genutzten Suchbegriffe waren ‚Lithium‘ ODER ‚antipsychotics‘ ODER ‚antidepressants‘ UND ‚weight gain‘. Außerdem wurde - basierend auf den verschiedenen Hypothesen zu den Wirkungsmechanismen von Lithium - zu Vorergebnissen zu Lithium, Gewichtszunahme und den Zwischenstufen beziehungsweise beteiligten Enzymen des PI3K-AKT- und Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg recherchiert, genauso zu Lithium, Gewichtszunahme und Serotonin.

Aus diversen dabei identifizierten potenziellen Mechanismen und Kandidatengenen wurde das Proteohormon Leptin zur Analyse ausgewählt: es gibt wenige kleine Studien zu Lithium-induzierter Gewichtszunahme und zum Verlauf des Leptinspiegels während der Einnahme von Lithium. Außerdem gibt es einige Vorergebnisse zur Assoziation des Leptinspiegels mit der Gewichtszunahme während der Therapie mit Antipsychotika und Antidepressiva. Studien zu LEP SNPs und Gewichtszunahme unter Lithiumeinnahme fehlen bisher, es gibt allerdings einige Vorergebnisse im Zusammenhang mit Antipsychotika- bzw. Antidepressiva-induzierter Gewichtszunahme.

Dazu wurde mit den Suchbegriffen ‚Lithium‘ ODER ‚antidepressants‘ ODER ‚antipsychotics‘ UND ‚leptin‘ UND ‚polymorphisms‘ UND ‚weight gain‘ nach entsprechenden SNPs gesucht. Es wurden drei LEP SNPs (rs7799039, rs10954173, rs4731426) identifiziert, für die es Vorergebnisse zur Gewichtszunahme während der Einnahme von psychiatrischer Medikation gibt.

Für LEP rs10487505 konnte in einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) ein Zusammenhang mit dem Leptinspiegel gezeigt werden, daher wurde dieser SNP im späteren Verlauf ebenfalls in die Analyse eingeschlossen.

## 2.2 ALIA- / ELIA-Studie

### 2.2.1 Studiendesign

Die Daten wurden im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie zur Evaluierung der Genotyp-abhängigen Wirksamkeit einer LA bei unipolarer TRD von Dezember 2008 bis Dezember 2012 erhoben. Die Informationen wurden aus zwei separaten Studienarmen gewonnen, deren gemeinsame Auswertung prospektiv geplant war: *Escitalopram and Lithium Augmentation* (ELIA) und *Antidepressants and Lithium Augmentation* (ALIA). Der Ethikvotumantrag zur Studie wurde 2009 bestätigt (Antragsnummer EA1/065/09).

### 2.2.2 Patient\*innen

In die ELIA- Studie wurden 50 Patient\*innen eingeschlossen, die auf eine suffiziente Vorbehandlung (mindestens 4 Wochen und ausreichend hohe Dosis gemäß Fachinformation) mit Escitalopram-Monotherapie nicht angesprochen haben und anschließend im Rahmen dieser klinischen Phase II / III Studie (Therapieoptimierungsstudie) eine Lithiumaugmentation erhielten. Im Rahmen der ALIA-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie, wurden 230 Patient\*innen eingeschlossen, die auf eine suffiziente Vorbehandlung (mindestens 4 Wochen und ausreichend hohe Dosis gemäß Fachinformation) mit Antidepressiva nicht angesprochen haben und im Rahmen der klinischen Routineversorgung eine LA erhielten.

Von den 280 der bis 2012 eingeschlossenen Patient\*innen der ALIA- und ELIA-Studie liegen von 185 Patient\*innen Daten zum BMI bei Baseline und nach 4 Wochen LA vor. Von 61 Patient\*innen ist der BMI nach 4 Monaten LA und von 66 Patient\*innen nach 7 Monaten LA bekannt. Von 89 dieser 185 Patient\*innen ist der Leptinserumspiegel vor und nach 4 Wochen LA bestimmt worden.

Die Patient\*innen wurden in den 12 Studienzentren des Berliner Wissenschaftsnetz Depression von mir und anderen Doktorand\*innen und Mitarbeiter\*innen rekrutiert.

Um Patient\*innen von der weiteren Analyse auszuschließen, die stärkere genetische Abweichungen gegenüber den anderen Patient\*innen (überwiegend deutsch/europäisch/kaukasisch) zeigen - und damit das Ergebnis konfundieren könnten - wurde eine Hauptkomponentenanalyse (englisch Principal Component Analysis, (PCA)) mittels der

Software smartpca (Version 13.050) durchgeführt (Patterson et al., 2006), um Abstammungskomponenten zu ermitteln. Von den primär 185 Patient\*innen mit Daten zum BMI wurden nach der PCA 5 Patient\*innen ausgeschlossen, die verglichen mit der Gesamtpopulation genetisch sehr heterogen waren. Dies weist darauf hin, dass diese Patient\*innen unterschiedliche ethnische Hintergründe aufweisen. In die eigentliche Analyse wurden demnach 180 Patient\*innen eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien der ALIA-/ELIA-Studie waren Alter  $\geq 18$  Jahre, aktuelle Episode einer MD (gemäß den Kriterien der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (American Psychiatric Association, 1994) und der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10 (World Health Organization, 2004), Indikation für eine antidepressive Pharmakotherapie, Hamilton rating scale for depression (HDRS-17)  $\geq 12$  (Hamilton, 1960), Non-Response auf mindestens ein Antidepressivum bei mindestens 4-wöchiger Behandlung in suffizienter Dosierung (mindestens 150mg/d eines Imipramin-Äquivalents oder 20mg/d eines Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers (SSRI), klinisch gestellte Indikation für eine LA und schriftliches Einverständnis nach Aufklärung. Eine genaue Auflistung der zusätzlich zu Lithium eingenommenen Co-Medikation findet sich in Tabelle 1.

Die Ausschlusskriterien waren Kontraindikation gegen eine Therapie mit Lithium (z.B. schwere Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen, schwere EKG-Veränderungen), MD mit psychotischen Symptomen, Depressives Syndrom aufgrund einer nicht-psychiatrischen Diagnose, Depressives Syndrom aufgrund einer weiteren Achse-I-Störung, Diagnose einer Demenz oder organischen Hirnerkrankung, Diagnose einer Substanzabhängigkeit mit Konsum innerhalb der letzten 6 Monate (ausgenommen Nikotin und Coffein), Diagnose einer antisozialen Persönlichkeitsstörung, Schwangerschaft oder Stillzeit.

### 2.2.3 Visiten und Studienendpunkte

Die Basisvisite (Baseline, Zeitpunkt 1, T1) erfolgte vor Beginn der Lithiumaugmentation. Neben der Erhebung der soziodemographischen Daten (inklusive Alter und Geschlecht) und Anamnese der psychiatrischen Vorgeschichte (Standardisierter Anamnese Bogen nach psychiatrischer Basisdokumentation (Cording, 1998) und Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998) - zur unabhängigen Diagnosebestätigung und Sicherung der Ein- und Ausschlusskriterien - wurde die Schwere der Depression mit

dem HDRS-17-Score ermittelt. Die Medikation wurde aufgenommen, die Patient\*innen wurde gewogen und die Körpergröße wurde bestimmt. Aus Körpergröße und Gewicht wurde der BMI berechnet.

Anschließend fanden wöchentliche Visiten (T2,T3,T4) statt, bei denen der HDRS-17-Score ermittelt und Gewicht, Lithiumspiegel (aus den Laborwerten der Klinik) und Änderungen der Medikation aufgenommen wurden.

Der Studienendpunkt (T5) war nach vier Wochen geplant, die individuelle Studiendauer wurde bei initial insuffizientem Lithiumspiegel (z.B. aufgrund von langsamer Dosissteigerung bei nebenwirkungssensiblen Patient\*innen) ggf. verlängert, so dass die Studiendauer mindestens zwei Wochen unter suffizientem Lithiumspiegel (mindestens 0,5 mmol/l) betrug.

In einer anschließenden Follow-Up Periode wurde das Gewicht der Patient\*innen nach drei und sechs Monaten (also nachdem sie insgesamt vier bzw. sieben Monate Lithium eingenommen hatten) telefonisch erfragt - sofern sie weiterhin lithiumaugmentiert waren.

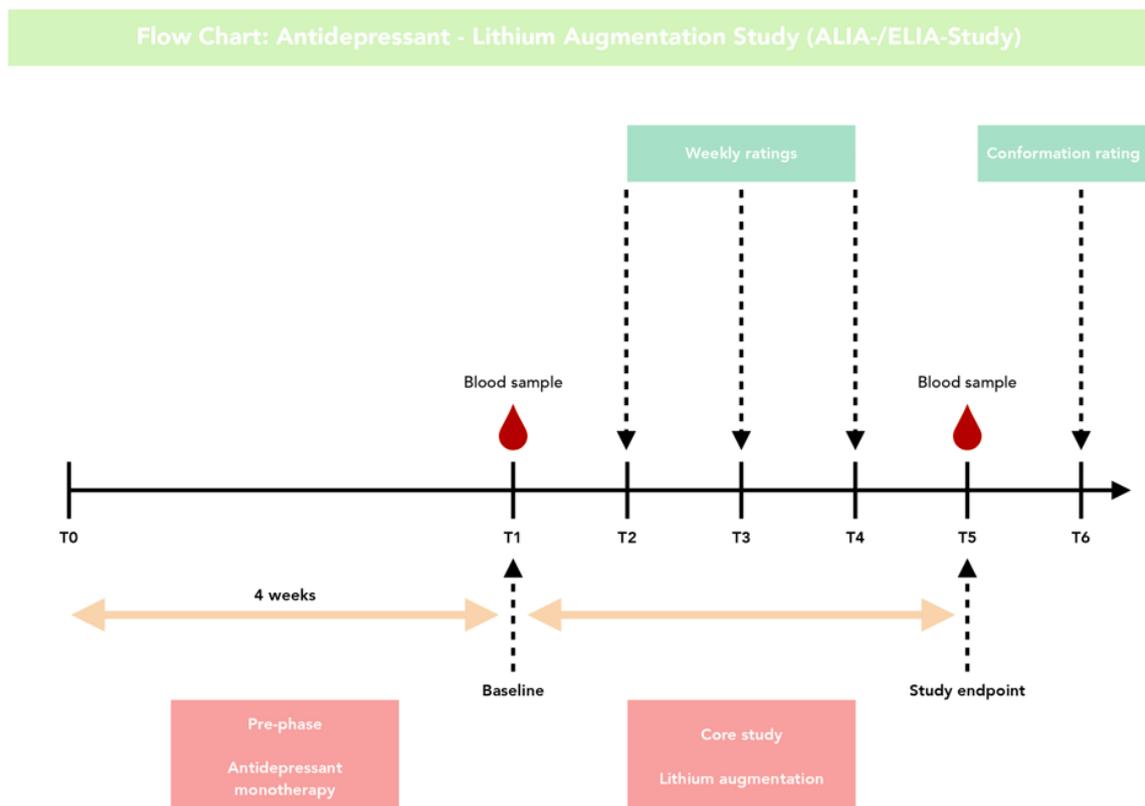


Abbildung 1: Ablauf der ALIA-/ELIA-Studie (nach den Studienunterlagen der ALIA-/ELIA-Studie)

Bei der Baseline-Visite wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Dabei wurden drei EDTA-Röhrchen (9ml) befüllt. Die Proben wurden bei  $-37^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren und im Labor der Charité, Universitätsmedizin Berlin gelagert. Nach Abschluss der Studie erfolgte der Versand an das Department of Genomics, Life&Brain-Center, Universität Bonn zur Durchführung der DNA-Extraktion. Außerdem wurde bei der Baseline- und der Abschlussvisite 1 PAX-gene - Röhrchen (2,5ml) Blut entnommen. Die Probe wurde direkt nach der Abnahme stoßsicher verpackt und ebenfalls an das Life&Brain-Center versandt. Aus diesen Blutproben wurde der Leptinserumspiegel bei Baseline und bei der Abschlussvisite bestimmt.

### 2.3 Genotypisierung und Bestimmung der Proxy-SNPs

Nach Erhalt der Blutproben wurde die DNA mit Hilfe des Chemagic Magnetic Separation Module 1 der Firma Chemagen im Life&Brain-Center extrahiert. Die Genotypisierung erfolgte mit Infinium Assay nach den Vorschriften des Herstellers Illumina (USA) unter Verwendung der BeadChips Human660W-Quad und HumanOmni1-Quad.

Auf den verwendeten Illumina Chips lagen die LEP SNPs rs7799039, rs10954173, rs4731426 und rs10487505 nicht vor, daher wurden jeweils äquivalente Proxy-SNPs bestimmt, die ein sehr hohes Linkage-Disequilibrium (LD) zeigen und die auf den Chips vorhanden sind: rs10487506 für rs7799039 ( $r^2 = 1.000$ ,  $D' = 1.000$ ); rs11760956 für rs10954173 ( $r^2 = 1.000$ ,  $D' = 1.000$ ), rs2278815 für rs4731426 ( $r^2 = 1.000$ ,  $D' = 1.000$ ) und rs6979832 für rs10487505 ( $r^2 = 1.000$ ,  $D' = 0.98$ ). Die Analyse von LD-Mustern in Europäer\*innen zeigt ein moderates LD zwischen rs11760956 und rs10487506 ( $r^2 = 0.487$ ,  $D' = 0.898$ ) und zwischen rs11760956 und rs2278815 ( $r^2 = 0.664$ ,  $D' = 0.917$ ) und ein relativ hohes LD zwischen rs2278815 und rs10487506 ( $r^2 = 0.766$ ,  $D' = 1.000$ ).

LEP rs6979832, der in der Follow-Up-Analyse untersucht wurde, steht in niedrig bis moderatem LD zu rs2278815 ( $r^2=0.22$ ,  $D'=0.55$ ) zu rs10487506 ( $r^2=0.09$ ,  $D'=0.31$ ).

Die Suche nach Proxy SNPs und die Bestimmung des LDs wurde mit SNAP Proxy Search und LDlink durchgeführt (SNAP Proxy Search of the Broad Institute; LDlink; Machiela & Chanock, 2015), mit The 1000 Genomes Pilot 1 als Referenz.

LD bezeichnet die nicht zufällige Assoziation von zwei Allelen an unterschiedlichen Loci. Zu Bestimmung des LDs werden unterschiedliche Rechenmodelle angewendet; zwei gebräuchliche paarweise LD-Messungen sind  $D'$  und  $r^2$  (VanLiere & Rosenberg, 2008).  $D'$

und  $r^2$  können dabei Werte von 0 bis 1 annehmen: 0 bedeutet die SNPs sind in absolutem linkage equilibrium, treten also unabhängig voneinander auf, 1 bedeutet die SNPs sind in komplettem LD. Damit handelt es sich bei den oben bestimmten SNPs um nahezu perfekte Proxy-SNPs, deren Allele mit hoher Wahrscheinlichkeit zusammen vererbt werden.

## 2.4 Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik und wurde mit IBM SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois) Statistics Version 21 für Windows berechnet, ebenso der gepaarte t-Test zum Vergleich des BMI und des Leptinserumspiegels jeweils vor und nach 4 Wochen LA.

Da beim Leptinserumspiegel keine Normalverteilung der Werte vorlag wurde für die Analyse der dekadische Logarithmus verwendet.

Der Effekt der LEP SNPs und des Leptinserumspiegels auf den BMI unter LA wurde jeweils in einem gemischten linearen Modell mit SAS 9.4 von SAS Institute für Windows berechnet, mit dem BMI als abhängiger Variable. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden SAS 9.4 und Excel Version 2013 für Microsoft, Windows genutzt.

Covariaten im Modell zur Bestimmung des Einflusses des Leptinserumspiegels auf den BMI während der LA waren Zeit, Leptinserumspiegel, Leptinserumspiegel\*Zeit, Geschlecht, Adipositas bei Baseline (um Patient\*innen zu berücksichtigen, die bei Untersuchungsbeginn schon adipös waren) und psychiatrische Co-Medikation mit einem bekannten Risiko für Gewichtszunahme. Dazu gehören verschiedene Trizyklische Antidepressiva, Mirtazapin, Olanzapin, Carbamazepin und Valproat (siehe Tabelle 1). Die Interaktion des Leptinserumspiegels mit der Zeit wird genutzt, um den Effekt auf den BMI über die Zeit der LA darzustellen. Der Effekt des Lithiumspiegels als Covariate wurde in einer Screening Analyse untersucht - da er nicht signifikant war wurde er nicht in das finale Modell aufgenommen.

Im Modell zur Bestimmung der Assoziation der LEP SNPs mit dem BMI während der LA wurden - außer dem Leptinserumspiegel - die oben genannten Covariaten eingesetzt. Zusätzlich wurden Alter, HRDS-17-Score, die jeweiligen SNPs und die SNP\*Zeit Interaktion in das Modell aufgenommen. Aufgrund des hohen LDs zwischen rs2278815 und

rs10487506 wurde der Effekt der beiden SNPs auf den BMI jeweils einzeln in einem getrennten Modell für jeden SNP berechnet, da sich die Effekte gegenseitig beeinflussen können.

Anhand der Gewichtszunahme der Patient\*innen verglichen nach Genotyp konnte für die SNPs jeweils ein Risiko-Allel für die Gewichtszunahme unter LA ermittelt werden. Die Patient\*innen wurden anschließend nach Vorhandensein des Risiko-Allels eingeteilt, um Patient\*innen mit einem oder zwei Risiko-Allelen mit den Patient\*innen ohne das Risiko-Allel zu vergleichen.

Aufgrund des niedrig-moderaten LDs sowohl zwischen rs6979832 und rs2278815 als auch zwischen rs6979832 und rs10487506 müssen gemeinsame Effekte auf den BMI von rs6979832 und den anderen beiden SNPs bewertet werden. Dazu wurde jeweils ein gemeinsames Modell mit dem BMI als abhängiger Variable und Zeit, rs6979832, rs2278815 (bzw. rs10487506), rs6979832\*Zeit, rs2278815\*Zeit (bzw. rs10487506\*Zeit) und rs2278815\*rs6979832\*Zeit (bzw. rs10487506\*rs6979832\*Zeit) aufgestellt.

Der Effekt der LEP SNPs auf den Leptinserumspiegel wurde in einem gemischten linearen Modell mit dem Leptinserumspiegel als abhängiger Variable und Zeit, SNP und Zeit\*SNP-Interaktion als Kovariaten berechnet.

## 2.5 Expression Quantitative Trait Locus-(eQTL)-Analyse

Um die Expressionsstärke von LEP in verschiedenen Geweben in Abhängigkeit der signifikanten SNPs zu analysieren, wurde eine eQTL-Analyse durchgeführt. Dabei werden die Allele bzw. Genotypen von genetischen Varianten mit der (quantitativen) Expressionsstärke von Transkripten korreliert. Um die allelspezifische Expression von Leptin mRNA für rs4731426 und dessen Proxy-SNP rs2278815 beziehungsweise von rs10487505 und dessen Proxy-SNP rs6979832 zu analysieren und in verschiedenen Gewebetypen zu vergleichen, wurden Daten vom Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project (GTEx Consortium, 2017) genutzt. Die Daten dazu wurden für rs4731426 und rs2278815 am 06.06.2017 mit GTEx v6p Release (dbGaP Accession phs000424.v6.p1) und für rs10487505 und rs6979832 am 22.05.2020 mit GTEx Analysis release V8 (dbGaP accession number phs000424.v8.p2) abgerufen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Der Einfluss des Leptinserumspiegels auf den BMI (Ricken et al., 2016)

##### 3.1.1 BMI und Leptinserumspiegel während der LA

In dem Subsample der 89 Patient\*innen mit Leptinserumwerten zeigte sich ein signifikanter Anstieg des BMI (Estimate: 0.24 kg/m<sup>2</sup>; 95%-CI: 0.05-0.43; P=0.016) über den Zeitraum der 4 Wochen mit effizientem Lithiumspiegel. Im gleichen Zeitraum stieg der Leptinserumspiegel (die logarithmierten Werte) im Trend (siehe Tabelle 1). Pro Leptineinheit stieg der BMI um 1,27 kg/m<sup>2</sup> (95%-CI: 0.59-1.95; p=0.0003).

Tabelle 1: Klinische und demographische Daten zu Ricken et al., 2016 (nach Tabelle 1 aus Ricken et al., 2016)

	n (%) vor LA	Mean (SD) vor LA	n (%) nach LA	Mean (SD) nach LA	P-Wert*
<b>Patienten</b>	89 (100)	.	89 (100)	.	.
<b>weiblich</b>	53 (59,6)	.	.	.	.
<b>männlich</b>	36 (40,4)	.	.	.	.
<b>Adipositas bei Baseline</b>	15 (16,9)	.	.	.	.
<b>Alter (Jahre)</b>	89 (100)	49.55 ± 15.41	.	.	.
<b>Lithium Serumspiegel (mmol/ml) bei der letzten Visite<sup>2</sup></b>	.	.	80 (89,9)	0.715 ± 0.15	.
<b>Leptin Serumspiegel (in pg/ml)<sup>2</sup></b>	89 (100)	265.78 ± 366.79	89 (100)	304.73 ± 463.63	p < 0.05***
<b>Logarithmierter Leptin Serumspiegel (in pg/ml)</b>	89 (100)	2.16 ± 0.52	89 (100)	2.21 ± 0.56	p = 0.065**
<b>HRDS-17 Score</b>	88 (98,9)	21.45 ± 4.93	89 (100)	12.19 ± 7.08	p < 0.05**
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	89 (100)	25.55 ± 5.67	87 (97,8)	25.91 ± 5.63	p < 0.05**
		<b>Psychiatrische Co-Medikation<sup>1</sup></b>			
<b>SSRI</b>	50 (56,2)				
<b>SNRI</b>	25 (28,1)				
<b>TZA</b>	8 (9,0)				
<b>Bupropion</b>	4 (4,5)				
<b>Agomelatin</b>	2 (2,2)				
<b>Mirtazapin</b>	11 (12,4)				
<b>MAO-Hemmer</b>	2 (2,2)				
<b>Antipsychotika der 2. Generation</b>	25 (28,2)				
<b>Antiepileptika</b>	7 (7,9)				
<b>Benzodiazepine</b>	20 (22,5)				
<b>Niedrigpotente Antipsychotika</b>	4 (4,5)				

\*Die Signifikanzgrenze wurde bei allen Analysen bei 0.05 gesetzt; \*\*Paired-Sample T-Test; \*\*\*Nichtparametrischer Wilcoxon-Test

<sup>1</sup>Die antidepressive, antipsychotische and antiepileptische Vormedikation wurde während der LA beibehalten außer bei 4 Patienten: Ein Patient wurde nach 2 Wochen von der Vormedikation 'Bupropion plus Escitalopram' zu 'Venlafaxin' umgestellt; bei einem Patient wurden Olanzapin (Woche 2 bis 4) und Quetiapin (Woche 4 bis Endpunkt) hinzugefügt; bei einem Patient wurde Risperidon (0.25mg/Tag, Woche 3 bis Endpunkt) hinzugefügt; bei einem Patient wurden Agomelatin und Trimipramin (25mg/Tag) hinzugefügt (Woche 2 bis Endpunkt).

<sup>2</sup>Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen Leptin- and Lithium-Serumspiegeln nach 4 Wochen LA gefunden (Spearman-Korrelation;  $p > 0.05$ ).

LA = Lithiumaugmentation; SSRI = Serotonin Reuptake Inhibitor; SNRI = Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor; TZA: Trizyklisches Antidepressivum; MAO-Hemmer = Monoaminoxidase-Hemmer (Tranylcypromin); SD = Standardabweichung; HDRS-17= Hamilton Depression Rating Scale; BMI= Body Mass Index

### 3.1.2 Der Effekt von Leptin und anderen Covariaten auf den BMI

Im gemischten linearen Modell zeigten Zeit ( $F_{1,83}=6.05$ ;  $P=0.016$ ), Leptinserumspiegel ( $F_{1,111}=13.83$ ;  $p=0.0003$ ), Geschlecht ( $F_{1,89}= 5.08$ ;  $p=0.027$ ) und Adipositas bei Baseline ( $F_{1,85}=105.13$ ;  $p<0.0001$ ) einen signifikant positiven Effekt auf den BMI. Bei Patient\*innen, die eine psychiatrische Co-Medikation mit einem bekannten Risiko für Gewichtszunahme einnahmen, zeigte sich ein im Trend negativer Effekt auf den BMI ( $F_{1,83}= 3.07$ ;  $p=0.083$ ). Die Leptinserumspiegel\*Zeit-Interaktion hatte keinen signifikanten Effekt.

Tabelle 2: Der Effekt von Leptin und Covariaten auf den BMI während LA (nach Tabelle 2 aus Ricken et al., 2016)

Variablen**	Schätzwert (BMI-Änderung in kg/m <sup>2</sup> )	95%-CI lower	95%-CI upper	T-Wert	P-Wert*
<b>Zeit (von Baseline bis Studienendpunkt; 4 Wochen)</b>	0.24	0.05	0.43	2.46	0.016
<b>Leptin (logarithmiert, in pg/ml) ***</b>	1.27	0.59	1.95	3.72	0.0003
<b>männlich</b>	1.75	0.21	3.30	2.25	0.027
<b>weiblich</b>	0	.	.	.	.
<b>Adipositas bei Baseline</b>	10.60	8.54	12.65	10.25	<0.0001
<b>MRWG</b>	-1.32	-2.81	0.18	-1.75	0.083

\*Die Signifikanzgrenze wurde in allen Analysen bei 0.05 gesetzt; \*\*Abhängige Variable: BMI; \*\*\* Der dekadische Logarithmus wurde verwendet; MRWG = Co-Medikation mit Risiko für Gewichtszunahme; CI = Konfidenzintervall; BMI= Body Mass Index

### 3.2 Der Einfluss von LEP rs2278815, rs10487506 und rs11760956 auf den BMI und den Leptinserumspiegel während der LA (Bopp et al., 2019)

#### 3.2.1 Screening-Analyse der LEP SNPs

In der vorab durchgeführten Screening-Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss von rs2278815 ( $P=0.025$ ) und rs10487506 ( $P=0.028$ ) auf den BMI. Für rs11760956 wurde kein signifikanter Effekt gefunden. Dieser SNP wurde daher nicht in das finale Modell aufgenommen.

#### 3.2.2 BMI

Im gemischten linearen Model - nur mit Zeit als Covariate - stieg der BMI nach 4 Wochen LA signifikant von 25.79 kg/m<sup>2</sup> bei Baseline auf 26.18 kg/m<sup>2</sup> ( $P=0.0004$ ) an. Am Ende der Follow-Up-Periode nach 7 Monaten LA stieg der BMI auf 26.89 kg/m<sup>2</sup> ( $P<0.0001$ ).

Tabelle 3: Klinische und demographische Daten zu Bopp et al., 2019 (nach Tabelle 1 aus Bopp et al., 2019)

	n (%) vor LA	Mean (SD) vor LA	n (%) nach LA	Mean (SD) nach LA	P-Wert*
<b>Patienten</b>	185 (100)	.	185 (100)	.	.
<b>weiblich</b>	117 (63.2)	.	.	.	.
<b>männlich</b>	68 (36.8)	.	.	.	.
<b>Adipositas bei Baseline</b>	31 (16.8)	.	.	.	.
<b>MRWG</b>	87 (47.0)	.	.	.	.
<b>Alter (Jahre)</b>	185 (100)	49.04 (13.63)	.	.	.
<b>Lithium Serumspiegel (mmol/ml) bei der letzten Visite<sup>2</sup></b>	.	.	159 (85.9)	0.705 (0.167)	.
<b>HRDS-17 Score</b>	184 (99.5)	21.46 (5.40)	185 (100)	12.31 (7.08)	$p < 0.05^{**}$
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	185 (100)	25.71 (5.45)	185 (100)	26.16 (5.42)	$p < 0.05^{**}$
	n (%) 1. FU	Mean (SD) 1. FU	n (%) 2. FU	Mean (SD) 2. FU	P-Wert*
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	61 (33.0)	25.89 (4.22)	66 (35.7)	27.21 (5.60)	$p < 0.05^{**}$
		Minor Allel		MAF	
<b>rs2278815 AA</b>	53 (28.3)	G		0.47	
<b>rs2278815 GA</b>	88 (47.1)				
<b>rs2278815 GG</b>	44 (23.5)				
<b>rs10487506 AA</b>	42 (22.5)	A		0.46	
<b>rs10487506 GA</b>	83 (44.4)				
<b>rs10487506 GG</b>	60 (32.1)				

	<b>Psychiatrische Co-Medikation<sup>1</sup></b>
<b>SSRI</b>	91 (49.2)
<b>SNRI</b>	54 (29.2)
<b>TZA</b>	17 (9.2)
<b>NDRI</b>	4 (4.5)
<b>Bupropion</b>	10 (5.4)
<b>Agomelatin</b>	33 (17.8)
<b>MAO-Hemmer</b>	5 (2.7)
<b>Antipsychotika der 2. Generation</b>	51 (27.6)
<b>Antiepileptika</b>	14 (7.6)
<b>Benzodiazepine</b>	43 (23.2)
<b>Niedrig-potente Antipsychotika</b>	9 (4.9)

\*Die Signifikanzgrenze wurde bei allen Analysen bei 0.05 gesetzt; \*\*Paired-Sample T-Test

<sup>1</sup>Die antidepressive, antipsychotische and antiepileptische Vormedikation wurde während der LA beibehalten außer bei 4 Patienten: Ein Patient wurde nach 2 Wochen von der Vormedikation 'Bupropion plus Escitalopram' zu 'Venlafaxin' umgestellt; bei einem Patient wurden Olanzapin (Woche 2 bis 4) und Quetiapin (Woche 4 bis Endpunkt) hinzugefügt; bei einem Patient wurde Risperidon (0.25mg/Tag, Woche 3 bis Endpunkt) hinzugefügt; bei einem Patient wurden Agomelatin und Trimipramin (25mg/Tag) hinzugefügt (Woche 2 bis Endpunkt).

<sup>2</sup>Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen Leptin- and Lithium-Serumspiegeln nach 4 Wochen LA gefunden (Spearman-Korrelation;  $p > 0.05$ ).

LA = Lithiumaugmentation; SSRI = Serotonin Reuptake Inhibitor; SNRI = Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor; TZA = Trizyklisches Antidepressivum; NDRI = Noradrenalin Dopamin Reuptake Inhibitor; MAO-Hemmer = Monoaminoxidase-Hemmer (Tranylcypromin); SD = Standardabweichung; HDRS-17 = Hamilton Depression Rating Scale; BMI = Body Mass Index; FU = Follow-Up Visite; MAF = Minor Allel Frequenz

### 3.2.3 Der Effekt der LEP SNPs auf den BMI

Zeit ( $P < 0.0001$ ), rs2278815 ( $P = 0.004$ ), rs2278815\*Zeit ( $P = 0.030$ ) und Adipositas bei Baseline ( $P < 0.0001$ ) zeigten eine signifikant positive Assoziation mit dem BMI. Psychiatrische Co-Medikation mit einem Risiko für Gewichtszunahme wirkte sich signifikant negativ aus ( $P = 0.013$ ). Das Geschlecht zeigte ebenfalls einen signifikanten Effekt mit einem höherem BMI bei Männern ( $P = 0.035$ ). Alter und HRDS-17-Score waren in keinem der folgenden Modelle signifikant.

Für rs10487506 wurden ähnliche Ergebnisse gefunden: Zeit ( $P < 0.0001$ ), rs10487506 ( $P = 0.004$ ) und Adipositas bei Baseline ( $P < 0.0001$ ) lieferten signifikant positive Ergebnisse, der Effekt der rs10487506\*Zeit Interaktion auf den BMI war jedoch nicht signifikant. Psychiatrische Co-Medikation mit einem Risiko für Gewichtszunahme zeigte auch in diesem Modell einen signifikant negativen Effekt ( $P = 0.009$ ) und das Geschlecht einen signifikanten Effekt mit einem höheren BMI bei Männern ( $P = 0.037$ ).

Tabelle 4: Der Effekt der LEP rs2278815 und rs10487506 Genotypen auf den BMI während LA (nach Tabelle 2 aus Bopp et al., 2019)

	Zeit*	Estimate**	Estimate***	95%-CI lower	95%-CI upper	T-Wert	P-Wert
<b>rs2278815</b>	1	23.14		20.57	25.71	17.76	< 0.0001
	2	0.16		-0.27	0.57	0.70	0.486
	3	-0.37		-1.09	0.35	-1.02	0.309
	4	0.61		-0.06	1.27	1.80	0.074
<b>rs2278815 GA</b>	1		1.28	0.005	2.56	1.98	0.049
<b>rs2278815 GG</b>	1		1.72	0.17	3.27	2.18	0.030
<b>rs2278815 AA</b>	1		0	.	.	.	.
<b>rs2278815 GA</b>	2		0.18	-0.28	0.63	0.77	0.440
<b>rs2278815 GG</b>	2		0.40	-0.15	0.94	1.44	0.151
<b>rs2278815 AA</b>	2		0	.	.	.	.
<b>rs2278815 GA</b>	3		1.18	0.36	2.00	2.84	0.005
<b>rs2278815 GG</b>	3		1.58	0.63	2.52	3.29	0.001
<b>rs2278815 AA</b>	3		0	.	.	.	.
<b>rs2278815 GA</b>	4		0.81	-0.01	1.63	1.94	0.053
<b>rs2278815 GG</b>	4		0.88	-0.05	1.81	1.87	0.063
<b>rs2278815 AA</b>	4		0	.	.	.	.
<b>MRWG</b>			-1.36	-2.43	-0.29	-2.51	0.013
<b>Geschlecht: weiblich</b>			.	.	.	.	.
<b>Geschlecht: männlich</b>			1.20	0.01	2.32	2.12	0.035
<b>Alter</b>			0.01	-0.04	0.05	0.26	0.792
<b>HDRS-17</b>			-0.008	-0.03	0.02	-0.66	0.511
<b>Adipositas bei Base- line</b>			10.82	9.38	12.27	14.78	< 0.0001
<b>rs10487506</b>	1	23.01		20.28	25.73	16.66	< 0.0001
	2	0.17		-0.29	0.63	0.72	0.470
	3	-0.13		-0.93	0.67	-0.32	0.746
	4	0.67		-0.01	1.35	1.93	0.054
<b>rs10487506 GA</b>	1		1.84	0.45	3.23	2.61	0.010
<b>rs10487506 GG</b>	1		1.49	-0.06	3.03	1.90	0.059
<b>rs10487506 AA</b>	1		0	.	.	.	.
<b>rs10487506 GA</b>	2		0.20	-0.29	0.70	0.80	0.425
<b>rs10487506 GG</b>	2		0.20	-0.33	0.74	0.77	0.448
<b>rs10487506 AA</b>	2		0	.	.	.	.
<b>rs10487506 GA</b>	3		0.96	0.04	1.87	2.06	0.040
<b>rs10487506 GG</b>	3		0.93	0.003	1.85	1.97	0.049
<b>rs10487506 AA</b>	3		0	.	.	.	.
<b>rs10487506 GA</b>	4		0.99	0.12	1.86	2.25	0.025
<b>rs10487506 GG</b>	4		0.45	-0.43	1.34	1.01	0.313
<b>rs10487506 AA</b>	4		0	.	.	.	.
<b>MRWG</b>			-1.46	-2.55	-0.38	-2.66	0.009
<b>Geschlecht: weiblich</b>			.	.	.	.	.
<b>Geschlecht: männlich</b>			1.23	0.12	2.35	2.18	0.030
<b>Alter</b>			0.01	-0.03	0.05	0.29	0.769
<b>HDRS-17</b>			-0.01	-0.03	0.02	-0.64	0.526
<b>Adipositas bei Base- line</b>			10.82	9.38	12.27	14.78	< 0.0001

Legende: LA = Lithiumaugmentation; MRWG = Co-Medication mit Risiko für Gewichtszunahme; HDRS-17 = Hamilton Depression Rating Scale; BMI = Body Mass Index; CI = Konfidenzintervall

\*Zeitpunkt 1 = Baseline (vor LA), 2 = nach 4 Wochen LA (Studienendpunkt), 3 = nach 4 Monaten LA (erste Follow-Up-Visite), 4 = nach 7 Monaten LA (Zweite Follow-Up-Visite).

\*\*prognostizierter BMI (in kg/m<sup>2</sup>) für den AA-Genotyp (Referenzgenotyp) und prognostizierte Differenz des BMI für den AA-Genotyp zu den Zeitpunkten 2,3 und 4.

\*\*\*BMI-Differenz des GG- und GA-Genotyps verglichen mit dem Referenz-BMI des AA-Genotyps zu den Zeitpunkten 1-4.

Zum Verständnis der Tabelle ein Beispiel: Der prognostizierte BMI für rs10487506 AA-Träger zum Zeitpunkt 3 würde folgendermaßen kalkuliert werden: (prognostizierter BMI zum Zeitpunkt 1 für AA-homozygot: 23.01) + (prognostizierte BMI-Differenz zum Zeitpunkt 3 für AA-homozygot: - 0.13) = 22.88

Course of BMI during LA displayed for the effect of rs2278815 genotype

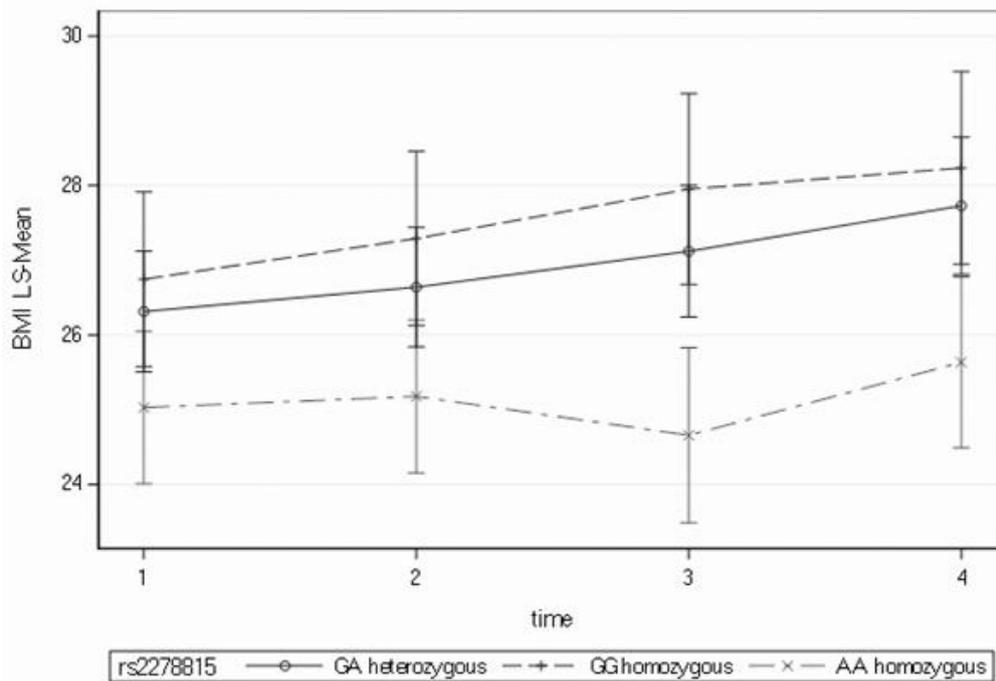


Abbildung 2: Verlauf des BMI abhängig vom Genotyp von rs2278815 (nach Abbildung 1 aus Bopp et al., 2019)

Course of BMI during LA displayed for the effect of rs10487506 genotype

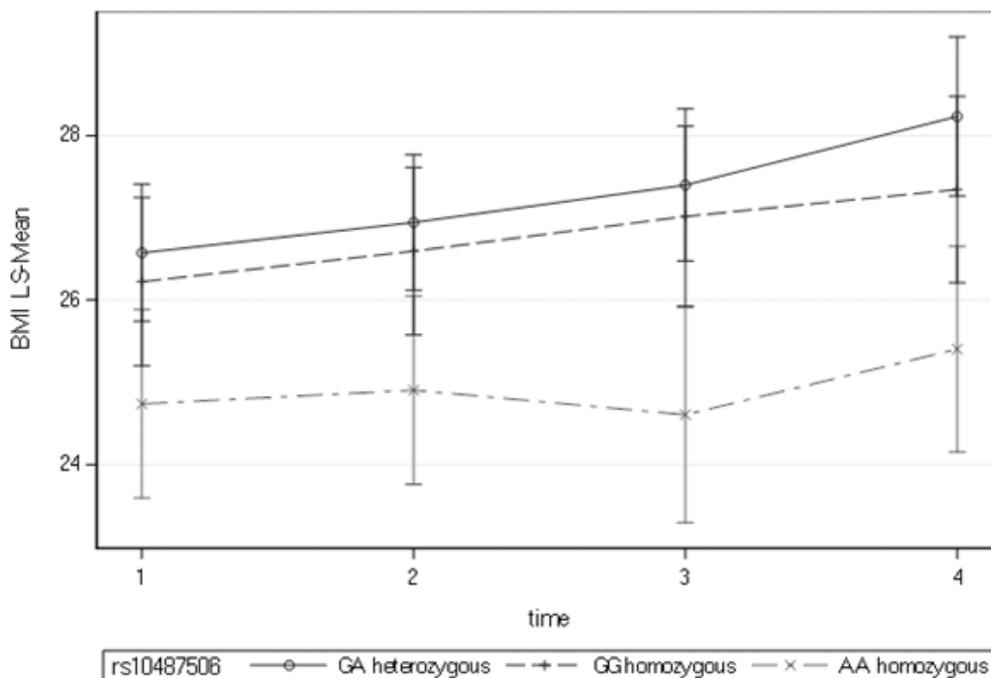


Abbildung 3: Verlauf des BMI abhängig vom Genotyp von rs10487506 (nach Abbildung 1 aus Bopp et al., 2019)

### 3.2.4 Der Effekt des Genotyps auf den BMI

AA-homozygote Patient\*innen – für rs2278815 und rs10487506 - hatten zu den vier Messzeitpunkten verglichen mit den anderen Genotypen einen niedrigeren BMI. Daher wurde das G-Allel als potenzielles Risiko-Allel für die Gewichtszunahme unter LA identifiziert. Die Patient\*innen wurden nach dem Vorhandensein des G-Allels bzw. AA-Genotyps eingeteilt und der Effekt des G-Allels versus des AA-Genotyps auf den BMI analysiert:

Im Modell für rs2278815 zeigten rs2278815(AA versus GA/GG) ( $P=0.001$ ), rs2278815(AA versus GA/GG) \*Zeit ( $P=0.006$ ) und Psychiatrische Co-Medikation mit einem Risiko für Gewichtszunahme ( $P=0.013$ ) einen signifikant negativen Einfluss auf den BMI. Patient\*innen mit dem AA-Genotyp hatten - verglichen mit den anderen Genotypen - einen signifikant niedrigeren BMI und geringeren BMI-Anstieg während der LA. Zeit ( $P<0.0001$ ) und Adipositas bei Baseline ( $P<0.0001$ ) wirkten signifikant positiv auf den BMI. Das Geschlecht zeigte ebenfalls einen signifikanten Effekt mit einem höheren BMI bei Männern ( $P=0.036$ ).

Im Modell mit rs10487506 hatten rs10487506(AA versus GA/GG) ( $P=0.001$ ) und Psychiatrische Co-Medikation mit einem Risiko für Gewichtszunahme ( $P=0.009$ ) einen signifikant negativen Effekt auf den BMI. Rs10487506(AA vs. GA/GG) \*Zeit war nicht signifikant. Signifikant positive Effekte zeigten wieder Zeit ( $P<0.0001$ ) und Adipositas bei Baseline ( $P<0.0001$ ). Das Geschlecht zeigte wieder einen signifikanten Einfluss mit einem höheren BMI bei Männern ( $P=0.030$ ).

Tabelle 5: Der Effekt des AA-Genotyps versus des G-Allels von LEP rs2278815 und rs10487506 auf den BMI während LA (nach Tabelle 3 aus Bopp et al., 2019)

	Zeit*	Estimate**	Estimate***	95%-CI lower	95%-CI upper	T-Wert	P-Wert
<b>rs2278815</b>	1	23.25		22.70	25.80	17.97	< 0.0001
	2	0.15		-0.27	0.57	0.70	0.482
	3	-0.37		-1.09	0.34	-1.02	0.308
	4	0.60		-0.06	1.27	1.80	0.072
<b>rs2278815 AA</b>	1		0	.	.	.	.
<b>rs2278815 GG oder GA</b>	1		1.41	0.20	2.62	2.30	0.023
<b>rs2278815 AA</b>	2		0	.	.	.	.
<b>rs2278815 GG oder GA</b>	2		0.25	-0.18	0.67	1.14	0.254
<b>rs2278815 AA</b>	3		0	.	.	.	.
<b>rs2278815 GG oder GA</b>	3		1.31	0.53	2.08	3.33	0.001
<b>rs2278815 AA</b>	4		0	.	.	.	.
<b>rs2278815 GG oder GA</b>	4		0.83	0.08	1.58	2.17	0.031
<b>MRWG</b>			-1.36	-2.43	-0.29	-2.51	0.013
<b>Geschlecht: weiblich</b>			.	.	.	.	.
<b>Geschlecht: männlich</b>			1.20	0.08	2.32	2.12	0.036
<b>Alter</b>			0.003	-0.04	0.04	0.16	0.873
<b>HDRS-17</b>			-0.01	-0.03	0.02	-0.65	0.514

<b>Adipositas bei Baseline</b>			10.85	9.41	12.29	14.84	< 0.0001
<b>rs10487506</b>	1	22.82		20.17	25.47	16.98	< 0.0001
	2	0.17		-0.29	0.72	0.69	0.472
	3	-0.13		-0.93	0.66	-0.33	0.742
	4	0.66		-0.01	1.34	1.93	0.054
<b>rs10487506 AA</b>	1	0		.	.	.	.
<b>rs10487506 GG oder GA</b>	1	1.71		0.41	3.02	2.59	0.010
<b>rs10487506 AA</b>	2	0		.	.	.	.
<b>rs10487506 GG oder GA</b>	2	0.20		-0.26	0.66	0.87	0.385
<b>rs10487506 AA</b>	3	0		.	.	.	.
<b>rs10487506 GG oder GA</b>	3	0.94		0.10	1.78	2.21	0.028
<b>rs10487506 AA</b>	4	0		.	.	.	.
<b>rs10487506 GG oder GA</b>	4	0.73		-0.04	1.50	1.88	0.062
<b>MRWG</b>		-1.42		-2.48	-0.35	-2.63	0.009
<b>Geschlecht: weiblich</b>				.	.	.	.
<b>Geschlecht: männlich</b>		1.23		0.12	2.35	2.18	0.030
<b>Alter</b>		0.01		-0.03	0.05	0.29	0.769
<b>HDRS-17</b>		-0.01		-0.03	0.02	-0.65	0.515
<b>Adipositas bei Baseline</b>		10.80		9.36	12.24	14.80	< 0.0001

Legende: LA = Lithiumaugmentation; MRWG = Co-Medikation mit Risiko für Gewichtszunahme; HDRS-17 = Hamilton Depression Rating Scale; BMI = Body Mass Index; CI = Konfidenzintervall

\*Zeitpunkt 1 = Baseline (vor LA), 2 = nach 4 Wochen LA (Studienendpunkt), 3 = nach 4 Monaten LA (erste Follow-Up-Visite), 4 = nach 7 Monaten LA (Zweite Follow-Up-Visite).

\*\*prognostizierter BMI (in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) für den AA-Genotyp (Referenzgenotyp) und prognostizierte Differenz des BMI für den AA-Genotyp zu den Zeitpunkten 2,3 und 4.

\*\*\*BMI-Differenz der G-Allel-Träger verglichen mit dem Referenz-BMI des AA-Genotyps Zeitpunkt 1-4.

Zum Verständnis der Tabelle ein Beispiel: Der prognostizierte BMI für rs10487506 G-Allel-Träger zum Zeitpunkt 3 würde folgendermaßen kalkuliert werden: (prognostizierter BMI zum Zeitpunkt 1 für AA-homozygot: 22.82) + (prognostizierte BMI-Differenz zum Zeitpunkt 3 für AA-homozygot: - 0.13) + (prognostizierte BMI-Differenz zum Zeitpunkt 3 für G-Allel: 0.94) = 22.88

Course of BMI during LA displayed for the effect of homozygous carriers of the rs2278815 A-allele versus G-allele carriers

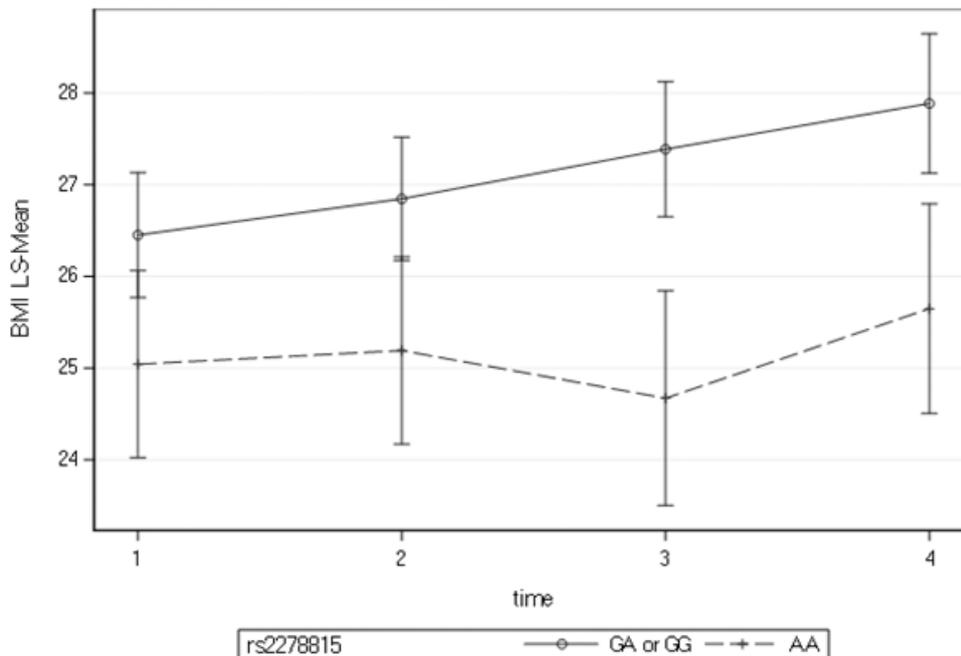


Abbildung 4: Verlauf des BMI von Träger\*innen des G-Allels von rs2278815 versus AA-homozygote Patient\*innen (nach Abbildung 2 aus Bopp et al., 2019)

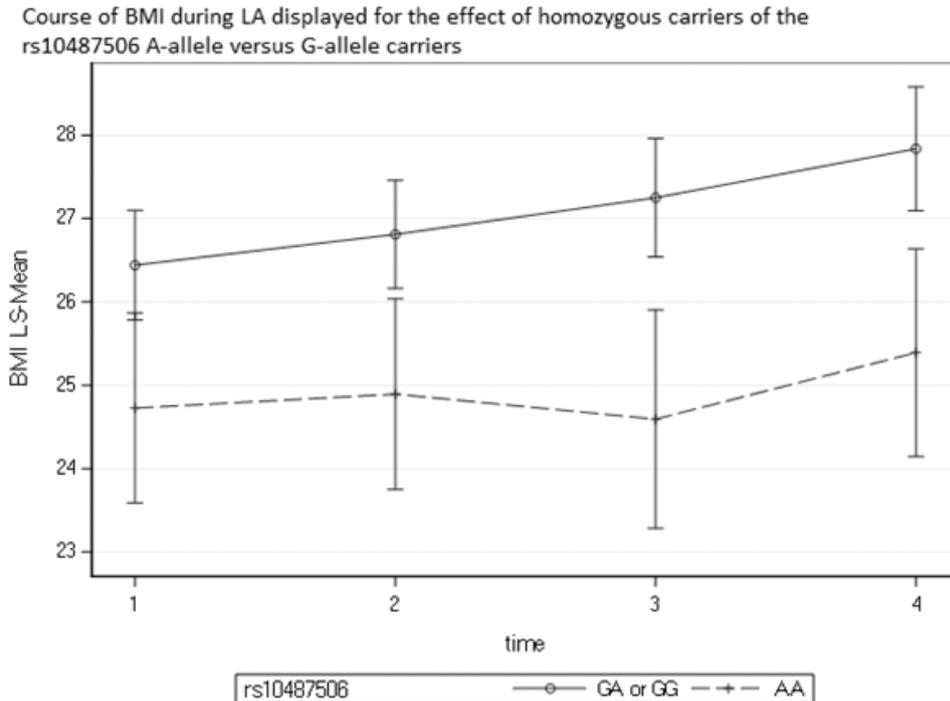


Abbildung 5: Verlauf des BMI von Träger\*innen des G-Allels von rs10487506 versus AA-homozygote Patient\*innen (nach Abbildung 2 aus Bopp et al., 2019)

### 3.2.5 Der Effekt der LEP SNPs auf den Leptinserumspiegel

Im Subsample der 89 Patient\*innen mit Leptinserumwerten hatten weder die LEP SNPs noch deren Interaktion mit der Zeit einen signifikanten Effekt auf den Leptinserumspiegel. In der Analyse für rs2278815: Zeit ( $P=0.062$ ), rs2278815 ( $P=0.644$ ), rs2278815\*Zeit ( $P=0.445$ ) und für rs10487506: Zeit ( $P=0.078$ ), rs10487506 ( $P=0.321$ ), rs10487506\*Zeit ( $P=0.368$ ).

### 3.2.6 Analyse der eQTL-Daten

Beim Vergleich von eQTL-Daten verschiedener Gewebe zeigte sich für das A-Allel von rs2278815 eine signifikant erhöhte Expressionsrate von Leptin mRNA in Fibroblastengewebe ( $P=6.86 \cdot 10^{-9}$ , effect size = 0.19, GTEx variant 7\_127,881,851\_G\_A\_b37). Der gleiche Effekt zeigte sich auch für den Proxy-SNP rs4731426. Da nur rs2278815 einen signifikanten Effekt auf den BMI-Verlauf während der LA zeigte, wurde nur dieser SNP analysiert.

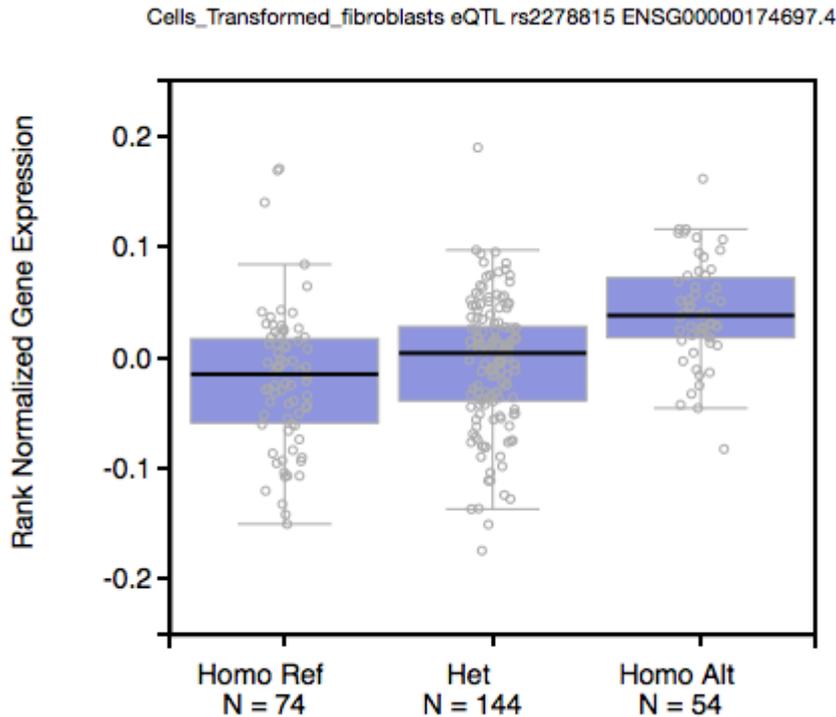


Abbildung 6: Effekt des rs2278815 A-Allels (Homo Alt) auf die Leptin mRNA Expression in Fibroblasten verglichen mit dem G-Allel (Homo Ref) (eFigure 1 aus dem Online-Supplement von Bopp et al., 2019, erstellt von TW Mühleisen)

### 3.3 Der Einfluss von rs6979832 auf den BMI und den Leptinserumspiegel während der LA (Bopp et al., 2021)

#### 3.3.1 LEP rs2278815, rs10487506 und rs6979832

Im gemeinsamen Modell mit rs6979832 blieb der Effekt auf den BMI von rs2278815 ( $P=0.004$ ), rs6979832\*Zeit ( $P=0.025$ ) und rs2278815\*rs6979832\*Zeit ( $P=0.039$ ) ebenso signifikant wie der Effekt von rs10487506 ( $P=0.0003$ ), rs6979832\*Zeit ( $P=0.047$ ) und rs6979832\*rs10487506\*Zeit ( $P=0.004$ ).

#### 3.3.2 Der Effekt von LEP rs6979832 auf den BMI

Auch in dieser Analyse zeigten rs6979832 ( $P=0.037$ ), Zeit ( $P=0.002$ ), rs6979832\*Zeit ( $P=0.011$ ) und Adipositas bei Baseline ( $P<0.0001$ ) eine signifikant positive Assoziation mit dem BMI. Psychiatrische Co-Medikation mit einem Risiko für Gewichtszunahme

wirkte sich signifikant negativ ( $P=0.003$ ) aus. Das Geschlecht zeigte ebenfalls einen signifikanten Effekt ( $P=0.041$ ) mit höherem BMI bei Männern. Alter und der HRDS-17-Score zeigten keinen signifikanten Effekt auf den BMI.

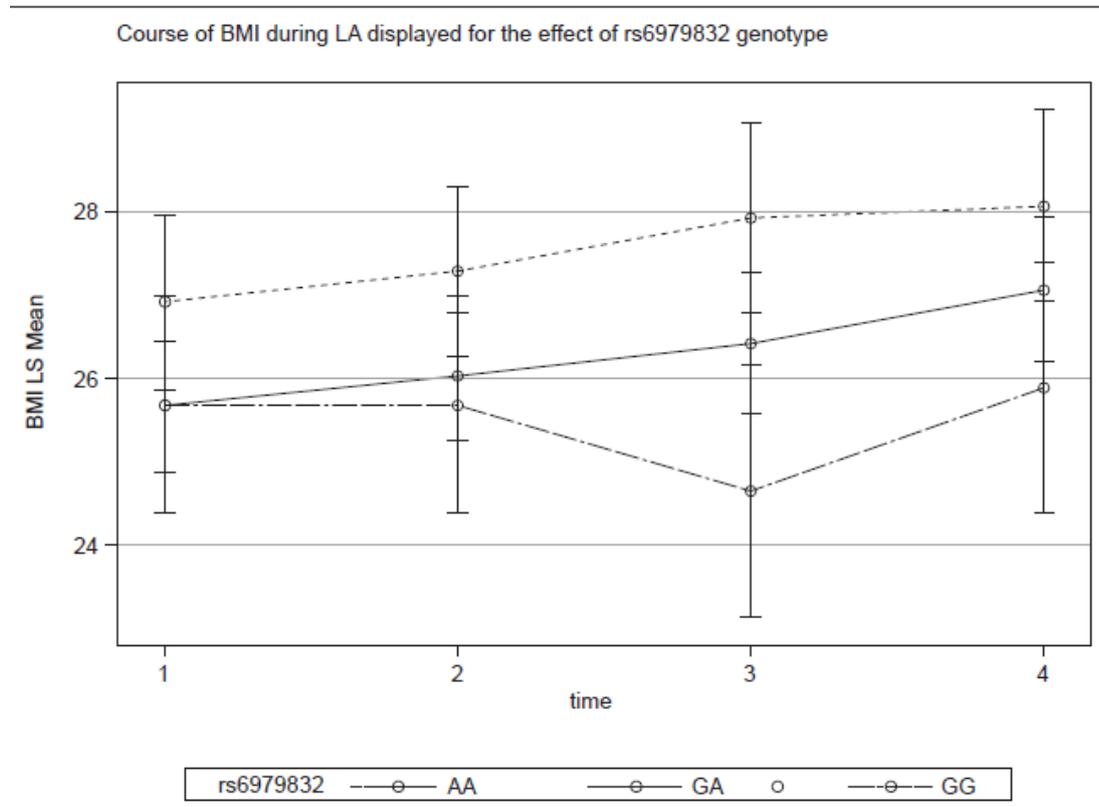


Abbildung 7: Verlauf des BMI nach LEP rs6979832 Genotyp (nach Abbildung 1 aus Bopp et al., 2021)

Tabelle 6: Der Effekt von LEP rs6979832 und der rs6979832 Genotypen auf den BMI während LA (nach Tabelle 1 aus Bopp et al., 2021)

	Zeit*	Estimate**	Estimate***	95%-CI lower	95%-CI upper	T-Wert	P-Wert
<b>rs6979832</b>	1	24.34		21.79	26.89	18.82	< 0.0001
	2	0.006		-0.50	0.51	0.03	0.980
	3	-1.04		-1.98	-0.10	-1.98	0.031
	4	0.21		-0.74	1.16	-0.75	0.668
<b>rs6979832 AA</b>	1		1.23	-0.41	2.88	1.48	0.141
<b>rs6979832 GA</b>	1		-0.01	-1.54	1.51	-0.02	0.985
<b>rs6979832 GG</b>	1		0	.	.	.	.
<b>rs6979832 AA</b>	2		0.37	-0.21	0.95	1.25	0.214
<b>rs6979832 GA</b>	2		0.35	-0.17	0.88	1.32	0.187
<b>rs6979832 GG</b>	2		0	.	.	.	.
<b>rs6979832 AA</b>	3		2.06	0.97	3.16	3.71	0.0003
<b>rs6979832 GA</b>	3		1.80	0.79	2.81	3.51	0.0005
<b>rs6979832 GG</b>	3		0	.	.	.	.
<b>rs6979832 AA</b>	4		0.97	-0.16	2.09	1.70	0.091
<b>rs6979832 GA</b>	4		1.19	0.17	2.22	2.30	0.022
<b>rs6979832 GG</b>	4		0	.	.	.	.
<b>MRWG</b>			-1.50	-2.57	-0.43	-2.76	0.006

<b>Geschlecht: weiblich</b>							
<b>Geschlecht: männlich</b>			1.16	0.03	2.30	2.02	0.045
<b>Alter</b>			-0.004	-0.04	0.04	-0.18	0.856
<b>HDRS-17</b>			-0.009	-0.03	0.01	-0.78	0.434
<b>Adipositas vor LA</b>			10.95	9.48	12.41	14.76	< 0.0001
<b>rs6979832</b>	1	24.38		21.81	26.95	18.71	< 0.0001
	2	0.01		-0.49	0.51	0.05	0.959
	3	-1.03		-1.97	-0.09	-2.17	0.031
	4	0.22		-0.73	1.16	-0.45	0.654
<b>rs6979832 GG</b>	1	0					
<b>rs6979832 AA oder GA</b>	1	0.45		-1.00	1.91	0.62	0.539
<b>rs6979832 GG</b>	2	0					
<b>rs6979832 AA oder GA</b>	2	0.36		-0.14	0.86	1.41	0.161
<b>rs6979832 GG</b>	3	0					
<b>rs6979832 AA oder GA</b>	3	1.89		0.91	2.86	3.81	0.002
<b>rs6979832 GG</b>	4	0					
<b>rs6979832 AA oder GA</b>	4	1.12		0.13	2.10	2.24	0.026
<b>MRWG</b>			-1.42	-2.50	-0.35	-2.61	0.010
<b>Geschlecht: weiblich</b>							
<b>Geschlecht: männlich</b>			1.27	0.13	2.41	2.19	0.030
<b>Alter</b>			-0.07	-0.05	0.03	-0.36	0.719
<b>HDRS-17</b>			-0.08	-0.03	0.01	-0.73	0.468
<b>Adipositas vor LA</b>			11.06	9.59	12.53	14.83	< 0.0001

\*Zeitpunkt 1 = Baseline (vor LA), 2 = nach 4 Wochen LA (Studienendpunkt), 3 = nach 4 Monaten LA (erste Follow-Up-Visite), 4 = nach 7 Monaten LA (Zweite Follow-Up-Visite).

\*\*prognostizierter BMI (in kg/m<sup>2</sup>) für den GG-Genotyp (Referenzgenotyp) und prognostizierte Differenz des BMI für den GG-Genotyp zu den Zeitpunkten 2,3 und 4.

\*\*\*BMI-Differenz verglichen mit dem Referenz-BMI des GG-Genotyps Zeitpunkt 1-4.

Legende: LA = Lithiumaugmentation; MRWG = Co-Medikation mit Risiko für Gewichtszunahme; HDRS-17 = Hamilton Depression Rating Scale; BMI = Body Mass Index; CI = Konfidenzintervall

Zum Verständnis der Tabelle ein Beispiel: Der prognostizierte BMI für rs6979832 GA zum Zeitpunkt 3 würde folgendermaßen kalkuliert werden: (prognostizierter BMI zum Zeitpunkt 1 für GG-homozygot: 24.34) + (prognostizierte BMI-Differenz zum Zeitpunkt 3 für GG-homozygot: - 1.04) + (prognostizierte BMI-Differenz zum Zeitpunkt 3 für GA: 1.80) = 25.10

### 3.3.3 Der Effekt des Genotyps auf den BMI

Patient\*innen mit einem rs6979832 A-Allel zeigten im Vergleich mit dem GG-Genotyp einen höheren BMI und einen stärkeren BMI-Anstieg. Daher wurden die Patient\*innen nach dem Vorhandensein des A-Allels bzw. GG-Genotyps eingeteilt: rs6979832(AA/AG versus GG) \*Zeit (P=0.001) und Psychiatrische Co-Medikation mit Risiko für Gewichtszunahme (P=0.013) waren mit einem signifikant negativen Effekt auf den BMI assoziiert. Rs6979832 zeigte nur einen Trend (P=0.083). Covariaten mit einem signifikant positiven Effekt auf den BMI waren Zeit (P=0.017) und Adipositas bei Baseline (P<0.0001). Männliches Geschlecht war mit einem höherem BMI verbunden (P=0.030).

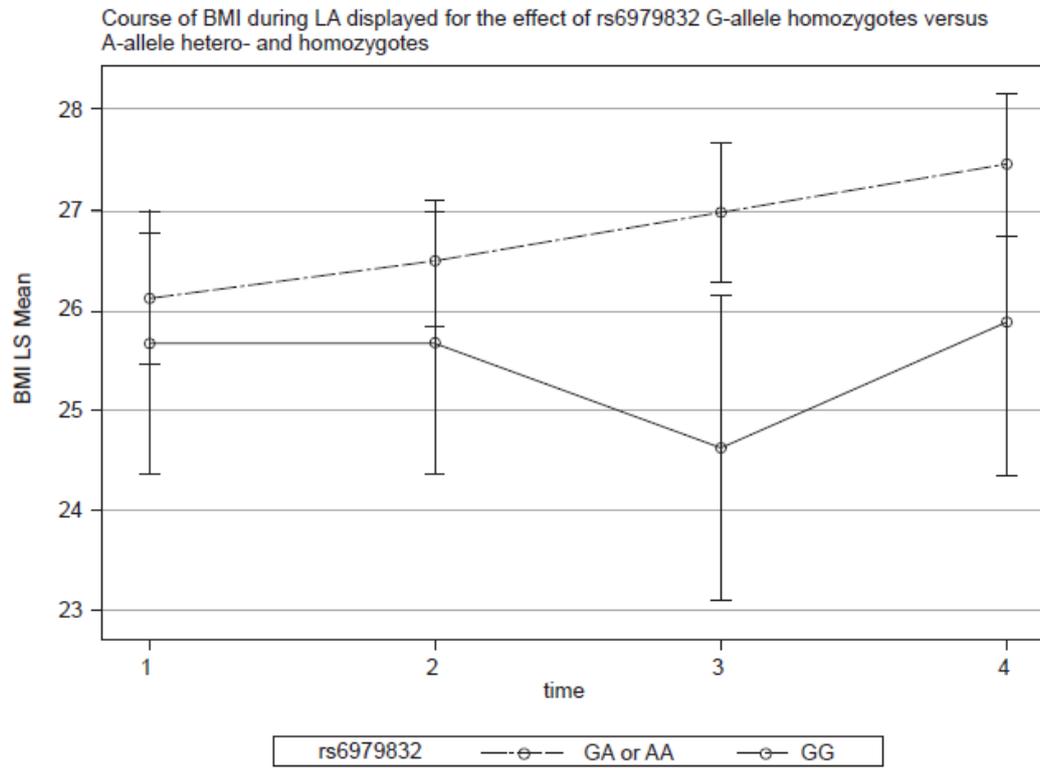


Abbildung 8: Verlauf des BMI von Trägern des A-Allels von LEP rs6979832 versus GG-homozygote Patient\*innen (nach Abbildung 1 aus Bopp et al., 2021)

### 3.3.4 Der Effekt von LEP rs6979832 auf den Leptinserumspiegel

In der Subpopulation der 89 Patient\*innen mit Leptinserumwerten wurde weder für rs6979832 noch für rs6979832\*Zeit ein signifikanter Effekt auf den Leptin-Serumspiegel gefunden: Zeit ( $P=0.079$ ), rs6979832 ( $P=0.983$ ) und rs6979832\*Zeit ( $P=0.397$ )

### 3.2.5 Analyse der eQTL-Daten

Auch für das G-Allel von rs6979832 ( $P=2.7 \cdot 10^{-10}$ , effect size=0.14, GTEx variant 7\_128,216,223\_A\_G\_b38) bzw. das C-Allel des Proxy-SNPs rs10487505 ( $P=1.8 \cdot 10^{-10}$ , effect size=0.14, GTEx variant 7\_128,220,110\_G\_C\_b38) konnte beim Vergleich von eQTL-Daten eine signifikant erhöhte Expression von Leptin mRNA in Fibroblasten festgestellt werden. In anderen Geweben konnte der eQTL-Vergleich keinen Effekt auf die Leptin Expression zeigen.

### Multi-tissue eQTL Comparison

ENSG00000174697.4 LEP and chr7\_128216223\_A\_G\_b38 eQTL (Meta Analysis RE2 P-Value: 6.02675e-7)

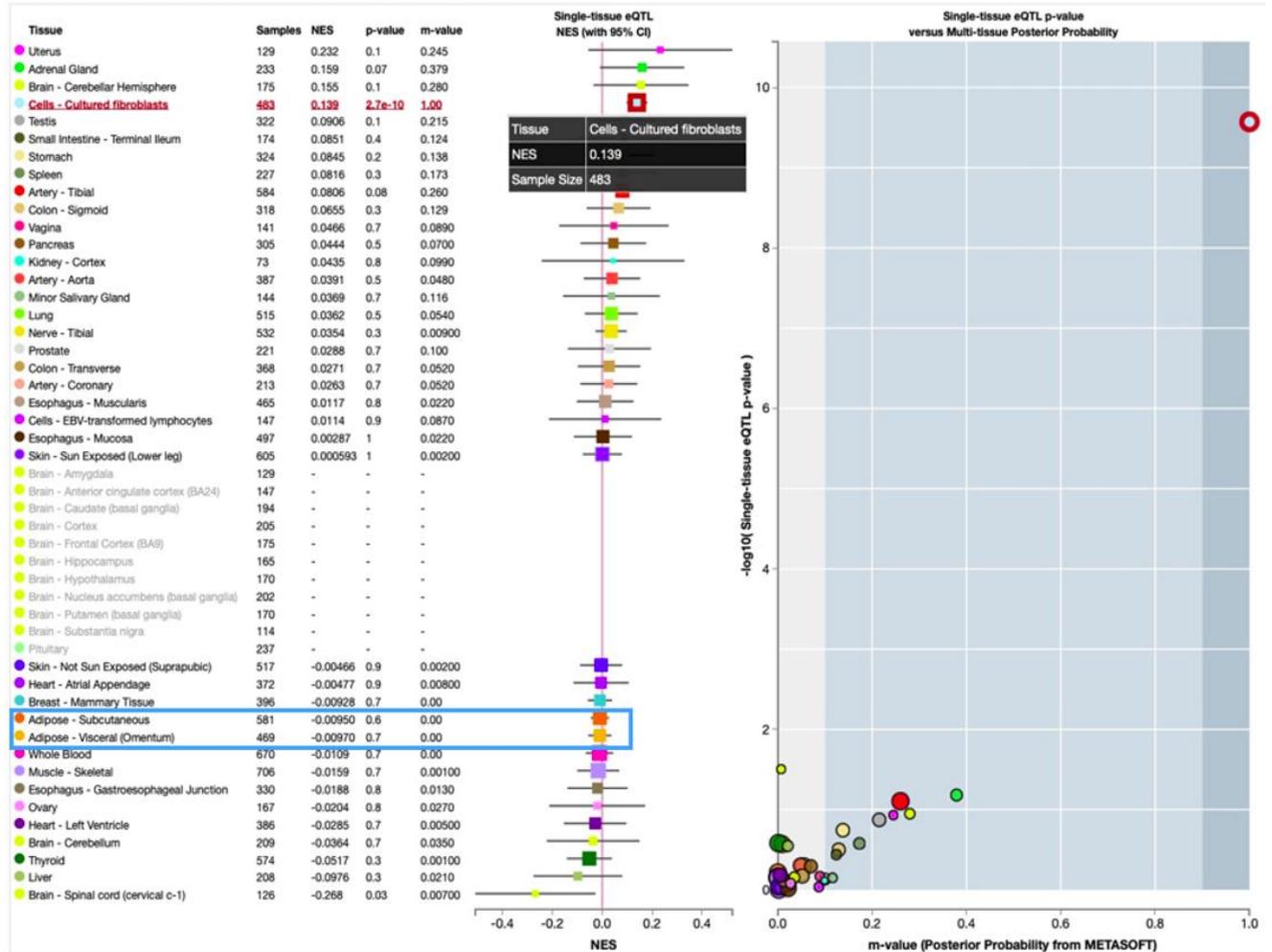


Abbildung 9: P-Werte zur Expression von Leptin mRNA in verschiedenen Geweben (eFigure 1 aus dem Online-Supplement von Bopp et al., 2021, erstellt von TW Mühleisen)

## 4. Diskussion

### 4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Der BMI stieg sowohl im Subsample der 89 Patient\*innen, bei denen der Leptinserumspiegel bestimmt worden war, als auch in der gesamten Kohorte von 180 Patient\*innen über den Beobachtungszeitraum von 4 Wochen LA signifikant an. Der Leptinserumspiegel stieg über den gleichen Zeitraum im Trend.

Für drei LEP SNPs (rs2278815, rs10487506 und rs6979832) konnte eine signifikante Assoziation mit dem BMI während der LA festgestellt werden. Patient\*innen, die rs2278815- oder rs10487506-AA-homozygot sind, zeigten einen signifikant niedrigeren BMI, als Patient\*innen mit einem oder zwei G-Allelen. Für rs2278815 konnte auch ein signifikanter Effekt auf den Verlauf des BMI während der LA nachgewiesen werden: AA-homozygote Patient\*innen nahmen signifikant weniger Gewicht zu als Patient\*innen mit einem oder zwei G-Allelen. Rs6979832-GG-homozygote Patient\*innen zeigten - verglichen mit Patient\*innen mit einem oder zwei A-Allelen - einen signifikant geringeren BMI-Anstieg während der LA.

Für keinen der drei SNPs konnte eine signifikante Assoziation mit dem Leptinserumspiegel gefunden werden.

Eine Analyse von eQTL-Daten zeigte sowohl für das A-Allel von rs2278815 und dessen Proxy-SNP rs4731426 als auch für das G-Allel von rs6979832 und das C-Allel von dessen Proxy-SNP rs10487505 eine signifikant erhöhte Expressionsrate von LEP mRNA in Fibroblasten.

### 4.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Daten zeigen einen signifikant positiven Effekt des Leptinserumspiegels auf dem BMI und einen signifikanten Anstieg des BMI während der LA, jedoch keinen signifikanten Effekt der Leptin\*Zeit-Interaktion, also keinen nachweisbaren Einfluss des Leptinserumspiegels auf den Verlauf des BMI während der LA. Die Frage, ob Lithium eine Änderung des Leptinserumspiegels und so den Anstieg des BMIs bewirken kann oder ob der Anstieg des Leptinserumspiegels unabhängig von Lithium mit einem Anstieg des BMI einhergeht, bleibt in Ricken et al., 2016 daher offen.

Leptin bewirkt durch eine Appetithemmung und Erhöhung des Energieumsatzes einen gewichtssenkenden Effekt. Der basale Leptinspiegel korreliert mit dem BMI und dem prozentualen Anteil der Fettmasse am Körpergewicht, da es überwiegend von Zellen des weißen Fettgewebes gebildet wird (Maffei et al., 1995). So könnte der Anstieg des Leptinserumspiegels auch bei den mit Lithium augmentierten Patient\*innen ganz simpel mit dem Anstieg des BMI und der damit verbundenen Gegenregulation des Körpers erklärt werden.

Übergewichtige Individuen zeigen - verglichen mit normalgewichtigen Personen - erhöhte Leptinspiegel. In diesem Zusammenhang spricht man von einer Leptinresistenz, da der Leptinspiegel durch die Gewichtserhöhung gesteigert ist, dies aber keinen gewichtssenkenden Effekt hervorrufen kann (Maffei et al. 1995). Der Mechanismus dieser Resistenz konnte bisher noch nicht vollständig geklärt werden. Als mögliche Ursache wird unter anderem ein begrenzter Transport von Leptin über die Blut-Hirn-Schranke diskutiert, die Leptin aufgrund seiner Größe von 16 Kilodalton nicht frei passieren kann und so die Wirkung von Leptin im Hypothalamus nicht unbegrenzt steigerbar ist (Banks, 2001).

Da von den in dieser Studie untersuchten Patient\*innen aber nicht einmal ein Fünftel (17%) adipös waren und die adipösen Patient\*innen auch mit der Covariate Adipositas bei Baseline berücksichtigt wurden, würde man angesichts des relativ kurzen Untersuchungszeitraum eher nicht von einer Leptinresistenz als Ursache ausgehen. Außerdem gibt es Hinweise, dass Leptin und Lithium in verschiedenen Stoffwechselwegen, die den Energiestoffwechsel und das Körpergewicht beeinflussen, miteinander interagieren. Diese Zusammenhänge werden im nächsten Kapitel genauer diskutiert.

Die Covariate Psychiatrische Co-Medikation mit einem Risiko für Gewichtszunahme hatte in allen Analysen einen signifikant negativen Effekt auf den BMI. Dieses paradoxe Ergebnis könnte damit zusammenhängen, dass diese Wirkstoffe bei Patient\*innen mit initial erhöhtem BMI wahrscheinlich zurückhaltender eingesetzt werden. Durch diese Covariate wird der zusätzliche Effekt dieser Wirkstoffe auf den BMI berücksichtigt. Das Antidepressivum, das die Patient\*innen noch einnahmen und zu dem Lithium augmentiert wurde, musste bei Studienbeginn seit mindestens 4 Wochen in konstanter Dosierung eingenommen werden. Ein additiver Effekt der Wirkstoffe auf den BMI kann aber natürlich nicht ganz ausgeschlossen werden. Eine Übersicht der psychiatrischen Co-Medikation findet sich in Tabelle 1.

Eine simple Erklärung für die Gewichtszunahme von Patient\*innen, die mit antidepressiver Medikation behandelt werden, kann auch grundsätzlich sein, dass mit Besserung der depressiven Symptome sich ein zuvor vermindertes Hungergefühl wieder normalisiert. Eine Assoziation des HDRS-17-Scores mit dem BMI konnte allerdings in keinem der gerechneten Modelle gefunden werden.

Für rs2278815 und rs6979832 konnte ein signifikanter Effekt der Interaktion der SNPs mit der Zeit auf den BMI gezeigt werden. Dies kann so interpretiert werden, dass diese SNPs auch einen Einfluss auf den Verlauf des BMIs während der LA haben. Auch auf der Genotyp-Ebene zeigte sich der Effekt bei der Interaktion mit der Zeit: rs2278815AA- und rs6979832-GG-homozygote Patient\*innen nahmen signifikant weniger an Gewicht zu während der Einnahme von Lithium als Patient\*innen mit einem rs2278815-G oder rs6979832-A-Allel. Damit kann das rs2278815-G und rs6979832-A-Allel jeweils als Risiko-Allel für die Gewichtszunahme gedeutet werden.

Rs1048506 ist ein funktioneller SNP in der LEP-Promotorregion und könnte hier die Leptin mRNA-Transkriptionsrate direkt regulieren. Rs2278815 und rs6979832 bzw. ihre Proxy-SNPs befinden sich nicht in der Promotorregion. Sie könnten aber möglicherweise mit anderen funktionellen SNPs gekoppelt sein, die eine Änderung der Transkriptionsrate bewirken. In der vorliegenden Kohorte konnte kein Effekt der LEP SNPs auf den Leptinserumspiegel gefunden werden, was darauf hindeutet, dass diese SNPs zumindest keinen direkten Einfluss haben. Allerdings lagen auch nur von 89 der insgesamt 180 Patient\*innen Daten zum Leptinserumspiegel vor, so dass die Zahl dieser Patient\*innen möglicherweise zu gering war, um ein valides Ergebnis zu erhalten.

In der Analyse der eQTL-Daten waren das A-Allel von rs2278815 und das C-Allel von rs6979832 mit einer signifikant erhöhten Expressionsrate von Leptin mRNA in Fibroblasten assoziiert. Diese Assoziation war in keinem anderen Gewebe signifikant. Dies könnte auf gewebespezifische Effekte der SNPs auf die Leptin Sekretion hindeuten, die aber möglicherweise zu klein sind um einen generellen Effekt auf den peripheren Leptinserumspiegel zu bewirken.

Die Ergebnisse aus Bopp et al., 2019 und Bopp et al., 2021 weisen darauf hin, dass es zwischen den LEP SNPs möglicherweise eine komplexe Interaktion in der Beeinflussung

des BMI während der LA gibt, da für mehrere SNPs signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten. Auch in den in Bopp et al., 2021 durchgeführten Analysen zu kombinierten Effekten von rs10487506, rs2278815 und rs6979832 blieben die Effekte von rs2278815, rs6979832\*Zeit, rs2278815\*rs6979832\*Zeit, rs10487506, rs6979832\*Zeit und rs6979832\*rs10487506\*Zeit signifikant. Dies kann so interpretiert werden, dass der BMI während der LA unabhängig mit mehreren SNPs assoziiert ist. Diese Ergebnisse passen auch zu dem moderaten LD zwischen rs6979832 und rs2278815 und dem niedrigerem LD zwischen rs6979832 und rs10487506.

Da die in der Literaturrecherche identifizierten SNPs nicht auf den verwendeten Illumina Chips vorlagen wurden nahezu perfekte Proxy-SNPs in sehr hohem LD zur Analyse verwendet. Das A-Allel stellt bei rs7799039 und bei dessen Proxy-SNP rs1048506 in der weltweiten und europäischen Verteilung das Minor-Allel dar. Analog ist das G-Allel sowohl das Minor-Allel von rs4731426 als auch dessen Proxy-SNP rs2278815 und von rs10487505 und dessen Proxy-SNP rs6979832. Die Minor-Allel-Frequenzen (MAF) von rs1048506-A, rs2278815-G und rs6979832-G in der untersuchten Stichprobe entsprechen denjenigen der europäischen Bevölkerung (LDlink), was einen Vergleich zu Ergebnissen erlaubt, die sich auf die jeweiligen Proxy-SNPs beziehen.

### **4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand**

#### **4.3.1 Leptinserumspiegel und Gewichtszunahme während der Einnahme von Lithium, Antipsychotika oder Antidepressiva**

Es gibt bisher nur wenige Studien, welche die Entwicklung des Leptinspiegels während der Einnahme von Lithium und den Zusammenhang mit der beobachteten Gewichtszunahme untersuchen. Die Ergebnisse aus Ricken et al. 2016, unterstützen das Ergebnis einer Studie, die einen signifikanten Anstieg des Leptinspiegels und des BMI und eine positive Korrelation des Leptinspiegels mit dem Anstieg des BMI bei 15 bipolaren Patient\*innen findet, die über 8 Wochen Lithium als Monotherapie erhielten (Atmaca et al., 2002). Himmerich et al. berichten von 10 Patient\*innen mit bipolarer oder monopolarer Depression, die über 4 Wochen Lithium einnahmen. Der BMI stieg dabei signifikant an, jedoch konnte keine Änderung des Leptinspiegels gefunden werden (Himmerich et al.,

2005). Soeiro-de-Souza et al. fanden bei 25 bipolaren Patient\*innen nach 6 Wochen Monotherapie mit Lithium ebenfalls keine Änderung des Leptinspiegels. Sie konnten auch keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe bezüglich des Leptinspiegels und des BMI feststellen (Soeiro-de-Souza et al., 2014).

Es handelt sich hier jeweils um Studien mit einer - im Vergleich zur aktuellen Studie - deutlich kleineren Patient\*innenzahl, und demnach auch geringerer statistischer Trennschärfe. Auch sind die untersuchten Patient\*innen nicht lithiumaugmentiert, sondern wurden mit einer Monotherapie behandelt. Himmerich et al. beobachteten ebenfalls über 4 Wochen, bei Soeiro-de-Souza et al. (2014) und Atmaca et al. (2002) hingegen weicht der Beobachtungszeitraum mit 6 Wochen etwas ab. Damit sind die Studien nur bedingt mit der aktuellen Studie vergleichbar. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um auf eine Tendenz des Leptinspiegels während der Einnahme von Lithium und den Zusammenhang mit dem BMI schließen zu können.

Es gibt diverse Studien, die den Verlauf des BMI und des Leptinspiegels während der Einnahme von Antipsychotika untersuchen. Auch wenn nicht alle Untersuchungen einen Anstieg des Leptinspiegels und einen Zusammenhang mit dem BMI feststellen, bestätigt eine Metaanalyse über 39 Studien mit antipsychotischer Medikation eine signifikante Assoziation zwischen dem Anstieg des BMI und dem Leptinspiegel (Potvin et al. 2015): Studien mit Clozapin, Quetiapin oder Olanzapin zeigten dabei einen moderaten Anstieg des Leptinspiegels, während in Studien mit Risperidon oder Haloperidol nur ein leichter Anstieg gefunden wurde.

Studien mit Antidepressiva zeigen kein einheitliches Ergebnis zur Tendenz des Leptinspiegels während der Therapie. Eine Metaanalyse zu dieser Fragestellung fehlt bisher. So finden Schilling et al. bei insgesamt 149 Patient\*innen nach 28-35 Tagen erhöhte Leptinspiegel und einen BMI-Anstieg bei Patient\*innen, die Mirtazapin oder Amitriptylin einnahmen. Bei Patient\*innen, die Paroxetin oder Venlafaxin einnahmen, konnte keine Änderung des Leptinspiegels festgestellt werden (Schilling et al., 2013). Andere Studien konnten einen Anstieg des Leptinspiegels und des BMI unter der Therapie mit Trizyklischen Antidepressiva bestätigen (Kraus et al. 2002; Schmid et al. 2006). Hinze-Selch et al. finden nach 6-wöchiger Einnahme von Amitriptylin oder Paroxetin bei 22 Patient\*innen zwar einen Anstieg des BMI, aber keine Änderung des Leptinspiegels (Hinze-Selch et al.

2000). Auch Himmerich et al. finden keinen Einfluss des Leptinspiegels auf die Gewichtszunahme nach 6 Wochen Therapie mit verschiedenen Antidepressiva (Himmerich et al. 2004).

Der Zusammenhang zwischen dem Verlauf des Leptinspiegels und der Gewichtszunahme unter psychiatrischer Medikation ist - außer bei der Therapie mit Antipsychotika - noch weitgehend ungeklärt.

#### 4.3.2 LEP SNPs und Gewichtszunahme während der Einnahme von Lithium, Antipsychotika oder Antidepressiva

Bopp et al. 2019 und Bopp et al., 2021 sind die ersten Publikationen, die die Assoziation von LEP SNPs mit Lithium-induzierter Gewichtszunahme untersuchen. Studien zu Antidepressiva, die eine Gewichtszunahme bewirken können, fehlen bisher in diesem Kontext, allerdings gibt es diverse Studien zu LEP SNPs und AIWG:

Rs7799039 - der Proxy-SNP von rs10487506 - ist im Zusammenhang mit AIWG der am besten untersuchte LEP SNP. Es gibt Studien, die eine Assoziation von rs7799039 mit AIWG finden (Ellingrod et al., 2007; Calarge et al., 2009; Kang et al., 2014). Allerdings liefern die Studien insgesamt kein einheitliches Ergebnis zum Risiko-Allel für AIWG. Eine Meta-Analyse über 7 Studien mit insgesamt 451 Patient\*innen - die verschiedene Antipsychotika einnahmen - und 568 Kontrollen, fand einen signifikanten Zusammenhang des A-Allels von rs7799039 mit AIWG in der asiatischen Subpopulation. Für die gesamte Population konnte jedoch keine signifikante Assoziation festgestellt werden. Betrachtet man die europäische Subpopulation zeigten Patient\*innen mit einem A-Allel eine im Trend geringere Gewichtszunahme (Shen et al., 2014). Das Ergebnis für die europäische Subpopulation entspricht der Analyse des Proxy-SNPs rs1048506 in Bopp et al., 2019, wonach Patient\*innen mit dem AA-Genotyp einen signifikant niedrigeren BMI haben als Patient\*innen mit einem oder zwei G-Allelen. Ein signifikanter Effekt auf die Änderung des BMI während der LA konnte in Bopp et al., 2019 für rs1048506 nicht gezeigt werden, jedoch nahmen Patient\*innen mit einem oder zwei G-Allelen prinzipiell mehr Gewicht zu. Ebenfalls keine signifikante Assoziation von rs7799039 mit AIWG findet eine weitere Metaanalyse über 12 Studien (Yoshida et al., 2020). Nur in der Subgruppe der Patient\*innen mit der ersten Schizophrenie-Episode zeigte sich das A-Allel mit Gewichtszunahme assoziiert - was dem Ergebnis von Bopp et al., 2019 widerspricht. Yoshida et al. haben

außerdem in einem europäischen Subsample der CATIE-Studie an 164 Schizophrenie-Patient\*innen, die Antipsychotika der zweiten Generation einnahmen, den Effekt von rs7799039 auf AIWG untersucht und finden hier ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

Für den rs7799039-AA-Genotyp konnte eine höhere Rate an mRNA-Transkription und eine vermehrte Sekretion von Leptin Protein gezeigt werden (Hoffstedt et al, 2002; Marcello et al, 2015). Die appetithemmende Wirkung von Leptin könnte so mit dem geringeren BMI der Patient\*innen mit dem AA-Genotyp in Bopp et al., 2019 assoziiert sein, allerdings konnte hier keine Assoziation der LEP SNPs mit dem Leptinserumspiegel gefunden werden. Auch andere Studien konnten keine Assoziation von rs7799039 mit dem Leptinspiegel zeigen, etwa bei mit Clozapin behandelten Schizophrenie-Patient\*innen (Klemettilä et al, 2015) oder bei adipösen Individuen (Fourati et al, 2013).

Zu rs4731426 bzw. dessen Proxy-SNP rs2278815 wurde bisher nur eine Studie im Zusammenhang mit Gewichtszunahme unter psychiatrischer Medikation veröffentlicht. Srivastava et al. untersuchten an 154 Schizophrenie-Patient\*innen, die Olanzapin einnahmen, den Effekt von 14 SNPs (darunter rs2278815 und rs4731426) auf den BMI (Srivastava et al., 2008). Auch hier war das G-Allel von rs4731426 mit stärkerer Gewichtszunahme assoziiert. G ist sowohl das Minor-Allel von rs4731426 als auch dessen Proxy-SNP rs2278815. Da die beiden SNPs sich in so hohem LD befinden, kann man von einem übertragbaren Ergebnis ausgehen. Srivastava et al. konnten für rs2278815 kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Gewichtszunahme finden. Sie fanden in ihrer Stichprobe jedoch auch nur ein geringes LD zwischen diesen beiden SNPs, was erstaunt, da für die nordindische Bevölkerung ebenfalls ein hohes LD zwischen rs2278815 und rs4731426 zu finden ist (LDLink). Dieses abweichende Ergebnis könnte also doch auf genetische Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen zurückzuführen sein. Da es sich hier um eine Studie handelt, welche die Gewichtszunahme während der Einnahme von Olanzapin untersucht, lassen sich die Ergebnisse auch nur bedingt vergleichen.

Es existieren weitere Studien zu rs4731426 und Adipositas beziehungsweise Gewichtszunahme ohne Bezug zu psychiatrischer Medikation:

Dasgupta et al. finden bei 304 adipösen Personen und 309 Kontrollen aus Südindien als Minor-Allel das C-Allel von rs4731426 mit Gewichtszunahme assoziiert (Dasgupta et al. 2014). Diese Verschiebung des Minor-Allels - verglichen mit den Ergebnissen von Srivastava et al. - könnte auf das sogenannte Flip-Flop-Phänomen zurückzuführen sein: Der

SNP ist dabei in Korrelation mit anderen Risiko-Varianten, so dass es zu Abweichungen bei der Vererbung kommt (Lin et al, 2007).

Zur Bestimmung von Prädiktoren für die Gewichtsänderung während einer Diät untersuchten Erez et al. 322 übergewichtige Personen, die an einer randomisierten, kontrollierten Ernährungsintervention teilnahmen. Diese war unterteilt in eine Gewichtsreduktionsphase von 6 Monaten und eine anschließende Phase von 18 Monaten in der das Gewicht gehalten werden sollte. Dabei wurde eine signifikante Assoziation von rs4731426 mit erneuter Gewichtszunahme während der zweiten Phase gefunden, jedoch keine Assoziation mit dem Leptinspiegel. Ein Risiko-Allel für die Gewichtszunahme wurde nicht bestimmt.

Bisher konnten nur wenige Studien eine Assoziation von LEP SNPs mit dem Leptinspiegel nachweisen (Ben Ali et al., 2009; Nesrine et al., 2018). Die meisten Studien finden zwar einen Zusammenhang zwischen LEP SNPs und dem BMI, aber keine Assoziation mit dem Leptinspiegel - analog Bopp et al., 2019 und Bopp et al., 2021. Um geeignete Prädiktoren für Änderungen des Leptinspiegels zu finden, untersuchte eine GWAS die Leptinspiegel von 52.140 Individuen (Kilpeläinen et al., 2016). Kilpeläinen et al. fanden 5 Loci, die mit dem Leptinspiegel assoziiert waren, darunter LEP rs10487505 mit dem Minor G-Allel als das Leptinspiegel erhöhende Allel. In eQTL-Analysen konnte keine Assoziation des SNPs mit der Expressionsrate von Leptin mRNA im Fettgewebe, in der Leber, in Lymphozyten, im Gehirn oder Hautgewebe festgestellt werden. Allerdings untersuchten Kilpeläinen et al. den Zusammenhang des SNPs mit der mRNA-Expression nicht in Fibroblasten, daher kann hier kein Vergleich zu Bopp et al. 2021 gezogen werden.

Zwei aktuellere Studien haben rs10487505 im pädiatrischen Kontext untersucht und finden das G-Allel mit niedrigerem Gewicht und Leptinspiegel assoziiert (Helgeland et al., 2019; Manco et al. 2022). Dies entspricht dem Ergebnis von Bopp et al., 2021 in Bezug auf den BMI und widerspricht den Erkenntnissen von Kilpeläinen et al. in Bezug auf den Leptinspiegel. Da es sich hier um pädiatrische Patient\*innen handelt lassen sich die Ergebnisse aber nur bedingt vergleichen.

#### 4.3.3 Leptin-mRNA-Expression in Fibroblasten

Leptin wird zwar hauptsächlich in Zellen des weißen Fettgewebes gebildet, es konnte aber auch eine Produktion in anderen Geweben wie Gehirn, Skelettmuskel oder Leber

gezeigt werden (Wang et al., 1998; Wiesner et al. 1999). In Bopp et al. 2019 & 2021 konnte in der Analyse von eQTL-Daten nur in Fibroblasten eine Assoziation von rs2278815 und rs6979832 mit einer erhöhten Expressionsrate von LEP mRNA gefunden werden. Fibroblasten und Adipozyten haben eine gemeinsame Stammzellherkunft (Glasow et al., 2001). Glasow et al. wiesen in menschlichen Fibroblasten eine Insulin-gesteuerte Expression von Leptin und LEPR-Isoformen nach (Glasow et al., 2001). Es gab nachfolgend nur wenige Studien, welche die Expression von Leptin in Fibroblasten untersucht haben. Diese konnten die Hypothese von Glasow et al. bestätigen (Erickson et al. 2001; Ezure & Amano, 2007). Dagegen diskutieren diverse Untersuchungen einen proinflammatorischen Effekt von Leptin durch Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-6 oder -8 über Bindung an LEPR an der Oberfläche von Fibroblasten (Watanabe et al., 2019; Wei et al., 2019). Studien, welche die Leptinsekretion in Fibroblasten in Bezug auf eine Gewichtszunahme unter Lithium oder psychiatrischer Medikation untersuchen, sind abgesehen von der ALIA/ELIA-Studie nicht veröffentlicht. Kilpeläinen et al. haben den Zusammenhang von rs10487505 und der Expression von LEP nicht in Fibroblasten untersucht, sondern nur in anderen Geweben (Kilpeläinen et al., 2016).

#### 4.3.4 Signalwege von Leptin und Lithium

Leptin und Lithium wirken teilweise in den gleichen Signalwegen, daher besteht die Hypothese, dass sie sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen können.

Leptin generiert seine appetit- und gewichtsregulierende Wirkung vor allem im Hypothalamus durch Bindung an seinen Rezeptor, der zur Familie der Klasse-I-Zytokin-Rezeptoren gehört. Durch alternatives Splicing existieren sechs LEPR-Isoformen (LEPRa-f), wobei Leptin vor allem über die lange Isoform (LEPRb) in verschiedenen Signalwegen wirkt. Nach Bindung von Leptin an LEPRb erfolgt die Dimerisierung des Rezeptors und die Aktivierung der Rezeptor-assoziierten Tyrosinkinase Januskinase 2 (JAK2), was die Phosphorylierung von JAK2 selbst und von drei Tyrosinresten auf LEPRb bewirkt (Park & Ahima, 2014). Diese aktivieren jeweils spezifische Stoffwechselwege, darunter den JAK2- Signal Transducer And Activator Of Transcription 3 (STAT3) -Signalweg, der bisher am besten untersucht ist und für die gewichtsregulierende Wirkung von Leptin von besonderer Bedeutung zu sein scheint (Münzberg & Morrison, 2015; Bates et al., 2003). Die Signalwirkung über LEPRb wird über zwei Adaptormoleküle gesteuert: Suppressor-of-cytokine-signaling-3 (SOCS-3) und Phosphotyrosinphosphatase-1B (PTP1B), die

beide eine negative Rückkopplung auf die Leptinwirkung haben (Münzberg & Morrison, 2015). So wurde bei adipösen High-Fat-Diet-Mäusen eine erhöhte Expression von SOCS-3- und PTP1B-mRNA im Hypothalamus gefunden, was eine verstärkte Hemmung der Leptinwirkung und damit eine Leptinresistenz bedeuten kann (Howard et al., 2004; White et al. 2009). Bei Schizophrenie-Patienten, die dauerhaft mit Olanzapin behandelt wurden, konnte eine verstärkte Expression von PTP1B festgestellt werden (Yang et al., 2019). Für Sulpirid konnte ein Anstieg der Expression von SOCS-3 im Nucleus arcuatus hypothalami gefunden werden (Anderson et al., 2008). Für Lithium fehlen bisher entsprechende Untersuchungen.

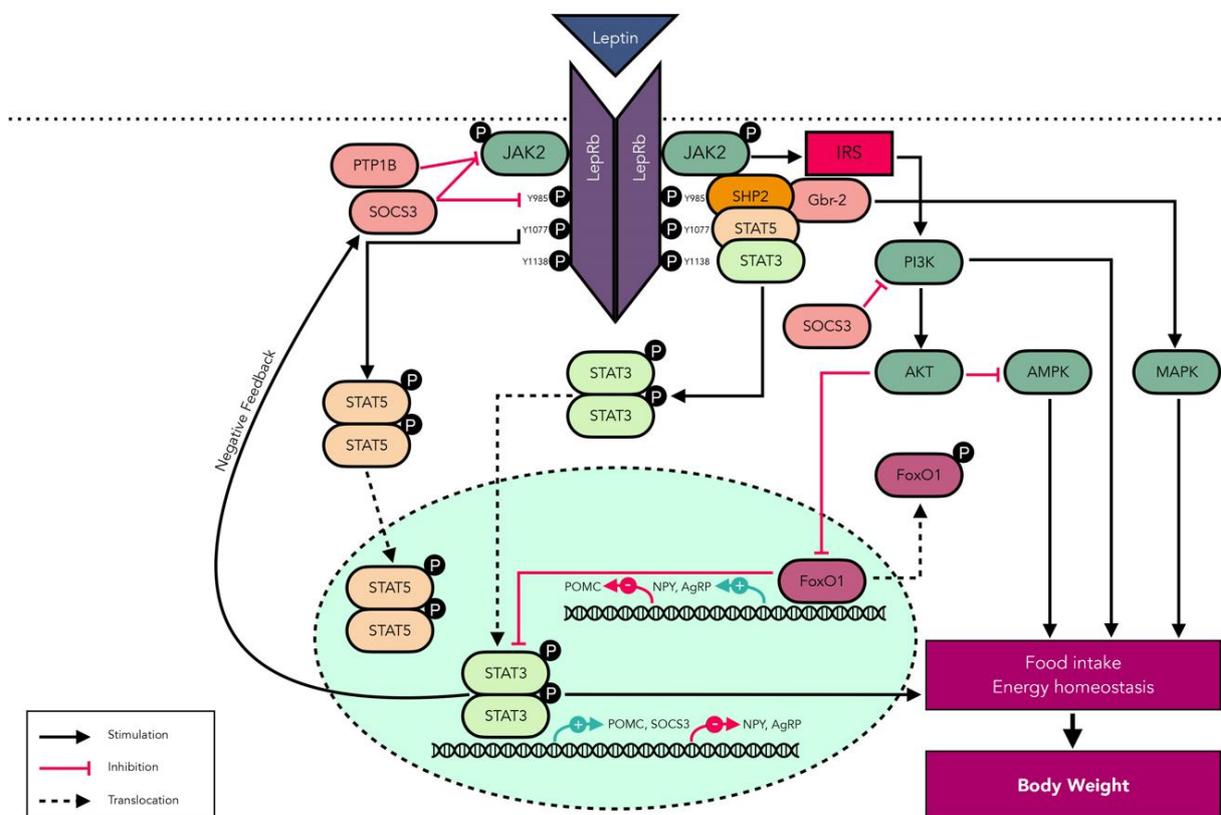


Abbildung 10: Leptin-Signalwege (erstellt nach Abbildung 1 aus Liu et al., 2021)

Neben der Aktivierung des JAK-STAT3-Signalwegs wird über LEPRb durch JAK2 auch die Phosphorylierung von Insulinrezeptorsubstrat (IRS) und damit auch PI3K induziert und in einer weiteren Signalkaskade AKT aktiviert. Der PI3K-AKT-Signalweg ist an der Regulation von diversen zellulären Funktionen involviert, darunter auch am Lipid- und Glukosemetabolismus (Zhao et al., 2002). Leptin benötigt die Signalwirkung von STAT3

und auch PI3K/AKT um die hypothalamische Expression von Proopiomelanocortin (POMC)-Genen zu fördern und die Expression von Neuropeptid Y (NPY)- und Agouti-related-Protein (AgRP)-Genen zu hemmen (Hill et al., 2008; Morrison et al. 2005). Über POMC-Neurone, die  $\alpha$ -Melanocyten-stimulierendes-Hormon ( $\alpha$ -MSH) freisetzen, wird über Melanocortin-3 und -4-Rezeptoren (MCR) ein appetithemmender Effekt erzielt. Über AgRP-Neurone, welche von Leptin gehemmt werden, wird via AgRP und NPY - die antagonistisch an MCR3 und MCR4 wirken - dagegen ein appetitsteigernder Effekt generiert (Schwartz et al., 2000). Im Gehirn von mit Lithium behandelten Ratten konnte eine Erhöhung von NPY-Spiegeln gezeigt werden (Mathé et al., 1990), was die appetithemmende Wirkung von Leptin abschwächen würde. Dagegen konnten nach einer Behandlung mit Lithium erniedrigte Spiegel von  $\alpha$ -MSH festgestellt werden (O'Donohue et al., 1982; Kafka et al., 1982). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Lithium die appetithemmende Wirkung von Leptin über die Regulation von  $\alpha$ -MSH und NPY abschwächen kann.

Über AKT gibt es eine weitere Interaktionsmöglichkeit mit Lithium: AKT hemmt das Enzym GSK3 $\beta$  (Williams et al., 2011). Auch Lithium hemmt GSK3 $\beta$  sowohl direkt über eine Konkurrenz mit Magnesium (Ryves and Harwood 2001), als auch indirekt über Hemmung der Inositol-Monophosphatase und die dadurch bedingte Aktivierung der PI3K, die unter anderem im Wnt- und Insulin/PI3K-Signalweg über nachgeschaltete Schritte eine hemmende Wirkung auf GSK3 $\beta$  hat (Klein & Melton 1996). Diese durch Lithium verstärkte Hemmung von GSK3 $\beta$  könnte zu einer negativen Rückkopplung und so zu einer Modulation des PI3K-Stoffwechsels und damit auch einer Beeinflussung der Leptin-Signalkwirkung führen. Eine Hemmung des PI3K-Stoffwechsels scheint den appetithemmenden Effekt von Leptin abzuschwächen (Zhao et al., 2002). Die Beteiligung des PI3K-Stoffwechsels an der Entwicklung von Adipositas wird diskutiert (Beretta et al. 2015).

Lithium aktiviert durch Hemmung von GSK3 $\beta$  einen weiteren Stoffwechselweg: den Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg, dessen zentraler Inhibitor GSK3 $\beta$  ist (Vallé et al., 2021). Dieser steuert über die Aktivierung des zentralen Effektor-Moleküls  $\beta$ -Catenin die Transkription verschiedener Zielgene. Der Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg ist an der Entwicklung von weißem und braunem Fettgewebe beteiligt und Modulationen von verschiedenen Liganden und Rezeptoren des Signalwegs werden mit der Entwicklung von Adipositas und Insulinresistenz in Verbindung gebracht (Chen & Wang, 2018; Das et al., 2021). Eine Aktivierung des Signalwegs führt zu verminderter Adipogenese und gleichzeitig auch zu gesteigerter Expression von LEP mRNA in Adipocytten (Chen et al. 2015). So kann der

Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg durch die Injektion von Insulin aktiviert werden und ist mit einer erhöhten Expression von Leptin mRNA in Adipozyten von Mäusen (Chen et al. 2015) und Menschen (Wabitsch et al, 1996) assoziiert. Erhöhte Leptinspiegel wurden nach der Infusion von Insulin bei Patienten mit nichtinsulinpflichtigem Diabetes mellitus und gesunden Kontrollen festgestellt (Malmström et al, 1996). Lithium könnte über eine Aktivierung des Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalwegs ähnlich wie Insulin zu erhöhter Expression von LEP-mRNA und so zu verstärkter Sekretion von Leptinprotein führen. Die verstärkte Hemmung von GSK3 $\beta$  sowohl über den Leptinsignalweg als auch durch Lithium könnte auch hier eine negative Rückkopplung und in Folge eine Veränderung der Adipogenese bewirken. Untersuchungen zur Interaktion von Lithium und dem Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg in Fibroblasten fehlen bisher.

Eine weitere mögliche Schnittstelle der Leptin- und Lithiumwirkung ist der Serotoninstoffwechsel: Der Neurotransmitter Serotonin wird in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut und im Zentralnervensystem gebildet. Eine Passage der Blut-Hirnschranke ist nicht möglich. Mäuse, bei denen das zur zentralnervösen Serotonin-Synthese essenzielle Enzym Tryptophan-Hydroxylase-2 inaktiviert ist, zeigen eine Appetitminderung und einen gesteigerten Energieumsatz im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen (Yadav et al. 2011). Ein appetitsteigernder Effekt von Serotonin wurde für die Serotoninrezeptoren 5-HT $_1$  und 5-HT $_2$  gezeigt, über andere Rezeptoren kann Serotonin auch appetithemmend wirken (Oury & Karsenty, 2011). Einige Studien konnten eine verminderte Synthese und Freisetzung von Serotonin in Stammhirn-Neuronen im Zusammenhang mit Leptin zeigen und so die Hypothese unterstützen, dass Leptin seine appetithemmende Wirkung durch Hemmung der appetitsteigernden Effekte von Serotonin bewirkt (Yadav et al. 2009; Fernández-Galaz et al. 2010). Nach Verabreichung von Lithium konnten erhöhte Serotoninspiegel in verschiedenen Gehirnregionen nachgewiesen werden (Baptista et al. 1990). So könnte Lithium die appetithemmende Wirkung von Leptin vermindern, indem es die Hemmung der Serotoninsynthese abschwächt.

Untersuchungen zu LEP SNPs und deren Auswirkungen auf die verschiedenen Signalwege fehlen bisher.

#### 4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Die Hypothese dieser Dissertation wurde erst einige Zeit nach Beginn der ALIA-/ELIA-Studie entwickelt, daher war die Studie zu Beginn nicht auf diese Fragestellung ausgerichtet. So wurden die Blutentnahmen nicht immer konstant nach (postprandial steigt der Leptinspiegel) bzw. vor den Mahlzeiten durchgeführt, was zu veränderten Leptinserumspiegeln führen kann. Auch konnte nicht für alle Patient\*innen der Leptinserumspiegel aus den eingefrorenen Blutproben nachbestimmt werden, da teilweise zu wenig Blutserum vorhanden war. Aufgrund des ursprünglichen Studiendesigns war es auch nicht vorgesehen, weitere Parameter in den Blutproben zu bestimmen, die mit einer Gewichtszunahme in Zusammenhang stehen können, wie etwa Triglyzeride oder Cholesterol. Bei wenigen Patient\*innen wurde der Visitenbogen um Fragen zu Ernährung und Appetit während der LA ergänzt. Aufgrund der geringen Menge an erhobenen Daten wurden diese aber nicht in die Analyse einbezogen.

Nur für 89 der insgesamt 180 Patient\*innen konnte Leptin bei Baseline und nach 4 Wochen LA bestimmt werden, was das Ergebnis zum Einfluss der Leptin SNPs auf den Leptinserumspiegel beeinflussen könnte. Gegebenenfalls war hier die Patient\*innenzahl zu gering, um ein signifikantes Ergebnis zu finden.

Bei der ALIA-/ELIA-Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie, in die Patient\*innen eingeschlossen wurden, die für eine Augmentation mit Lithium vorgesehen waren. Es handelt sich also nicht um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, bei der die Gewichtszunahme gegen eine Placebogruppe untersucht werden kann. Auch wurden die Mahlzeiten der Patient\*innen nicht vorgegeben oder kontrolliert, so dass man keinen Vergleich hat welche Patient\*innen mehr Kalorien zu sich genommen haben. Die Kalorienzufuhr der Patient\*innen zu vergleichen wäre genauso wie eine Placebogruppe mit ähnlicher Kalorienzufuhr ein sinnvolles Vorgehen, um die Qualität der Studie zu verbessern.

Die besondere Stärke der Studie ist die - für eine Studie mit Lithium - große Anzahl an untersuchten Patient\*innen: es handelt sich um das aktuell größte Sample an MD-Patient\*innen mit LA, die zu Lithium-induzierter Gewichtszunahme untersucht wurden. Die wenigen vorherigen Untersuchungen wurden an deutlich kleineren Patient\*innengruppen durchgeführt, beziehen sich auf Patient\*innen, die nicht explizit Lithium-augmentiert sind oder Patient\*innen mit bipolarer Depression. Die ALIA/ELIA-Studie untersucht erstmals

den Zusammenhang zwischen LEP SNPs und der Gewichtszunahme während einer LA. Es gibt aktuell keine weiteren veröffentlichten Studien, die die Assoziation zwischen LEP SNPs und Lithium-induzierter Gewichtszunahme untersuchen, die ALIA/ELIA-Studie ist also die erste Studie, die den Zusammenhang zwischen LEP SNPs und der Gewichtszunahme während einer LA analysiert.

#### **4.5 Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung**

Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass LEP SNPs das Potenzial haben könnten um im Zuge der personalisierten Medizin und genetischen Analyse der Patient\*innen als Prädiktoren für die Vorhersage des Risikos einer Gewichtszunahme während der Augmentation mit Lithium genutzt zu werden und die Therapie für MD-Patient\*innen zu optimieren. Für Patient\*innen, welche die Risiko-Allele für eine potenzielle Gewichtszunahme tragen, könnte die Therapieentscheidung unter diesem Gesichtspunkt abgewogen beziehungsweise die Patient\*innen speziell beraten werden. Die Gewichtszunahme zählt zu den besonders belastenden Nebenwirkungen einer Therapie mit Lithium und ist daher mit Non-Adhärenz und Therapieabbrüchen verknüpft. Durch die Möglichkeit Patient\*innen zu identifizieren, die wahrscheinlich vermehrt von einer Gewichtszunahme betroffen sein werden, könnte man diesen Patient\*innen eher alternative Therapien verordnen oder diesen Aspekt zumindest in die Therapieentscheidung einbeziehen. Dagegen würden Patient\*innen, die ein geringeres Risiko für eine Gewichtszunahme hätten, von der Wirksamkeit von Lithium bei TRD profitieren.

Es handelt sich hier um die erste Analyse des Einflusses von LEP SNPs auf die Lithium-induzierte Gewichtszunahme, daher lassen sich noch keine definierten Aussagen für die Praxis treffen und es sind weitere und größere Studien zur Bestätigung der Ergebnisse notwendig - auch um gegebenenfalls weitere LEP SNPs zu identifizieren, die mit der Gewichtszunahme während einer Therapie mit Lithium in Verbindung stehen könnten.

In der aktuellen Studie wurden nur die einzelnen Effekte der jeweiligen LEP SNPs beziehungsweise deren Risiko-Allel untersucht. In Folgestudien könnte die Kombination mehrerer LEP SNPs analysiert werden, etwa in Haplotyp-Analysen, die den LEP Genlocus umfassen und bei denen die Kombination mehrerer Risiko-Allele analysiert werden

könnte. Auch die gewebespezifischen Effekte der LEP SNPs in Fibroblasten, die in dieser Studie erstmals analysiert worden sind, sollten noch genauer untersucht werden. Ebenso sollten die Analysen für andere Gewebetypen wiederholt werden, auch wenn in der aktuellen Untersuchung kein Effekt gefunden werden konnte.

Es ist bisher nur wenigen Studien gelungen SNPs zu identifizieren, die mit dem Leptinspiegel während der Einnahme von psychiatrischer Medikation assoziiert sind. In der aktuellen Studie konnte kein Zusammenhang zwischen den LEP SNPs und dem Leptinserumspiegel gezeigt werden. Dies könnte möglicherweise auch an der zu geringen Anzahl an Patient\*innen liegen, für die der Leptinserumspiegel bestimmt werden konnte. Hier sollten nachfolgende Studien mit weiteren LEP SNPs und größeren Patient\*innenzahlen anknüpfen.

## 5. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse aus Ricken et al., 2016, Bopp et al., 2019 und Bopp et al., 2021 deuten darauf hin, dass der Leptinserumspiegel und LEP SNPs mit der Gewichtszunahme während der Augmentation mit Lithium assoziiert sind. Von den untersuchten LEP SNPs zeigen rs2278815 und rs6979832 ein Potenzial als Prädiktoren zur Abschätzung des Risikos der lithium-induzierten Gewichtszunahme anhand der genetischen Analyse auf das Vorhandensein von Risiko-Allelen. Damit könnte bei den Träger\*innen der Risiko-Allele die Therapie vor Behandlungsbeginn besonders bewertet werden, um mögliche Non-Adhärenz und negative Gesundheitsfolgen zu vermindern. Die aktuelle Arbeit schafft mit der erstmaligen Untersuchung von LEP SNPs im Zusammenhang mit lithium-induzierter Gewichtszunahme eine Basis für die patient\*innenindividuelle Lithiumtherapie. Es bedarf in Zukunft weiterer Studien, um diese Ergebnisse zu bestätigen und gegebenenfalls weitere LEP SNPs zu identifizieren und deren Zusammenwirken zu klären.

## Literaturverzeichnis

Adli M, Hollinde DL, Stamm T, Wiethoff K, Tсахuridu M, Kirchheiner J, Heinz A, Bauer M. Response to lithium augmentation in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta -50T/C single nucleotide polymorphism. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1295-302.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV* (1994)

Anderson GM, Kieser DC, Steyn FJ, Grattan DR. Hypothalamic prolactin receptor messenger ribonucleic acid levels, prolactin signaling, and hyperprolactinemic inhibition of pulsatile luteinizing hormone secretion are dependent on estradiol. *Endocrinology*. 2008 Apr;149(4):1562-70.

Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology*. 2002;46(2):67-9.

Baastrop PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1967 Feb;16(2):162-72.

Banks WA. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des*. 2001 Jan;7(2):125-33.

Baptista TJ, Hernández L, Burguera JL, Burguera M, Hoebel BG. Chronic lithium administration enhances serotonin release in the lateral hypothalamus but not in the hippocampus in rats. A microdialysis study. *J Neural Transm Gen Sect*. 1990;82(1):31-41

Baptista T, Alastre T, Contreras Q, Martinez JL, Araujo de Baptista E, Burguera JL, de Burguera M, Hernández L. Effects of lithium carbonate on reproductive hormones in healthy men: relationship with body weight regulation - a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997 Aug;21(6):937-50.

Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AW, Wang Y, Banks AS, Lavery HJ, Haq AK, Maratos-Flier E, Neel BG, Schwartz MW, Myers MG Jr. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*. 2003 Feb 20;421(6925):856-9.

Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334-85.

Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014 Apr;28(4):331-42.

Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; Wfsbp Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Feb;16(2):76-95

Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Sep;21(3):166-176.

Ben Ali S, Kallel A, Ftouhi B, Sediri Y, Feki M, Slimane H, Jemaa R, Kaabachi N. Association of G-2548A LEP polymorphism with plasma leptin levels in Tunisian obese patients. *Clin Biochem*. 2009 May;42(7-8):584-8.

Beretta M, Bauer M, Hirsch E. PI3K signaling in the pathogenesis of obesity: The cause and the cure. *Adv Biol Regul*. 2015 May;58:1-15.

Berliner Wissenschaftsnetz Depression: <https://www.berliner-wissenschaftsnetz-depression.de/>

Bopp SK, Heilbronner U, Schlattmann P, Mühleisen TW, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Stamm TJ, Merkl A, Herms S, Köhler S, Sterzer P, Hellweg R, Heinz A, Cichon S, Lang UE, Schulze TG, Adli M, Ricken R. Leptin gene polymorphisms are associated with weight gain during lithium augmentation in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Dec;29(2):211-221.

Bopp SK, Heilbronner U, Schlattmann P, Buspavanich PJ, Lang UE, Heinz A, Schulze TG, Adli M, Mühleisen TW, Ricken R. A GWAS top hit for circulating leptin is associated with weight gain

but not with leptin protein levels in lithium-augmented patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021 Dec;53:114-119.

Brandl EJ, Frydrychowicz C, Tiwari AK, Lett TA, Kitzrow W, Büttner S, Ehrlich S, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL, Müller DJ, Puls I. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Aug 7;38(2):134-41.

Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949 Sep 3;2(10):349-52.

Chen ZL, Shao WJ, Xu F, Liu L, Lin BS, Wei XH, Song ZL, Lu HG, Fantus IG, Weng JP, Jin TR. Acute Wnt pathway activation positively regulates leptin gene expression in mature adipocytes. *Cell Signal.* 2015 Mar;27(3):587-97.

Chen N, Wang J. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling and Obesity. *Front Physiol.* 2018 Jul 17;9:792.

Cordas G, Gazal M, Schuch EM, Spessato BC, Branco J, Jansen K, Oses JP, Quevedo LA, Souza LD, Pinheiro RT, Portela LV, da Silva RA, Lara DR, Kaster MP, Ghisleni G. Leptin in depressive episodes: is there a difference between unipolar and bipolar depression? *Neuroendocrinology.* 2015;101(1):82-6.

Cording C. Konzeptionelle Gesichtspunkte bei der Entwicklung und Einführung einer psychiatrischen Basisdokumentation [Conceptual aspects in development and implementation of basic psychiatric documentation]. *Psychiatr Prax.* 1998 Jul;25(4):175-8.

Calarge CA, Ellingrod VL, Zimmerman B, Acion L, Sivitz WI, Schlechte JA. Leptin gene -2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents. *Psychiatr Genet.* 2009 Dec;19(6):320-7.

Cowen PJ; McCance SL; Ware CJ; Cohen PR; Chalmers JS; Julier DL. Lithium in tricyclic-resistant depression. Correlation of increased brain 5-HT function with clinical outcome. *Br J Psychiatry.* 1991;159:341-6.

Crossley NA, Bauer M (2007): Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 68:935-940.

Das B, Das M, Kalita A, Baro MR. The role of Wnt pathway in obesity induced inflammation and diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord*. 2021 Aug 3;20(2):1871-1882.

Dasgupta S, Salman M, Siddalingaiah LB, Lakshmi GL, Xaviour D, Sreenath J. Genetic variants in leptin: Determinants of obesity and leptin levels in South Indian population. *Adipocyte*. 2014 Dec 20;4(2):135-40.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV. Washington, DC :American Psychiatric Association, 1994.

Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, Lin YC, Miller DD. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 2007;40(1):57-62.

Erez G, Tirosh A, Rudich A, Meiner V, Schwarzfuchs D, Sharon N, Shpitzen S, Blüher M, Stumvoll M, Thiery J, Fiedler GM, Friedlander Y, Leiterstdorf E, Shai I. Phenotypic and genetic variation in leptin as determinants of weight regain. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2011, 35 (6), 785–792.

Erickson DZ, Harteneck DA, Erickson BJ, Dutton CM, Bahn RS. Induction of leptin expression in orbital preadipocyte fibroblasts. *Thyroid*. 2001 Mar;11(3):221-6.

Ezure T, Amano S. Adiponectin and leptin up-regulate extracellular matrix production by dermal fibroblasts. *Biofactors*. 2007;31(3-4):229-36.

Fernández-Galaz MC, Fernández-Agulló T, Carrascosa JM, Ros M, Garcia-Segura LM. Leptin accumulation in hypothalamic and dorsal raphe neurons is inversely correlated with brain serotonin content. *Brain Res*. 2010 May 6;1329:194-202.

Fourati M, Mnif M, Kharrat N, Charfi N, Kammoun M, Fendri N, Sessi S, Abid M, Rebai A, Fakh-fakh F. Association between Leptin gene polymorphisms and plasma leptin level in three consanguineous families with obesity. *Gene*. 2013 Sep 15;527(1):75-81.

Ge T, Fan J, Yang W, Cui R, Li B. Leptin in depression: a potential therapeutic target. *Cell Death Dis*. 2018 Oct 26;9(11):1096.

Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016 Dec;4(1):27.

Glasow A, Kiess W, Anderegg U, Berthold A, Bottner A, Kratzsch J. Expression of leptin (Ob) and leptin receptor (Ob-R) in human fibroblasts: regulation of leptin secretion by insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4472-9.

GTEC Consortium; Laboratory, Data Analysis & Coordinating Center (LDACC)—Analysis Working Group; Statistical Methods groups—Analysis Working Group; Enhancing GTEC (eGTEC) groups; NIH Common Fund; NIH/NCI; NIH/NHGRI; NIH/NIMH; NIH/NIDA; Biospecimen Collection Source Site—NDRI; Biospecimen Collection Source Site—RPCI; Biospecimen Core Resource—VARI; Brain Bank Repository—University of Miami Brain Endowment Bank; Leidos Biomedical—Project Management; ELSI Study; Genome Browser Data Integration & Visualization—EBI; Genome Browser Data Integration & Visualization—UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz; Lead analysts; Laboratory, Data Analysis & Coordinating Center (LDACC); NIH program management; Biospecimen collection; Pathology; eQTL manuscript working group; Battle A, Brown CD, Engelhardt BE, Montgomery SB. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017 Oct 11;550(7675):204-213. doi: 10.1038/nature24277. Erratum in: *Nature*. 2017 Dec 20; PMID: 29022597; PMCID: PMC5776756.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62.

Helgeland Ø, Vaudel M, Juliusson PB, Lingaas Holmen O, Juodakis J, Bacelis J, Jacobsson B, Lindekleiv H, Hveem K, Lie RT, Knudsen GP, Stoltenberg C, Magnus P, Sagen JV, Molven A, Johansson S, Njølstad PR. Genome-wide association study reveals dynamic role of genetic variation in infant and early childhood growth. *Nat Commun*. 2019 Oct 1;10(1):4448.

Hermida MA, Dinesh Kumar J, Leslie NR. GSK3 and its interactions with the PI3K/AKT/mTOR signalling network. *Adv Biol Regul*. 2017 Aug;65:5-15.

Hill JW, Williams KW, Ye C, Luo J, Balthasar N, Coppari R, Cowley MA, Cantley LC, Lowell BB, Elmquist JK. Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice. *J Clin Invest*. 2008 May;118(5):1796-805.

Himmerich H, Schuld A, Haack M, Kaufmann C, Pollmächer T. Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2004 Sep-Oct;38(5):485-9.

Himmerich H, Koethe D, Schuld A, Yassouridis A, Pollmächer T. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 May;179(2):447-51.

Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kühn M, Uhr M, Haack M, Pollmächer T. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Jul;23(1):13-9.

Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res*. 2002 Jul;34(7):355-9.

Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzameli I, Bjørbaek C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of *Socs3*. *Nat Med*. 2004 Jul;10(7):734-8.

Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord*. 2006 Jan;90(1):21-7.

Kang SH, Lee JI, Han HR, Soh M, Hong JP. Polymorphisms of the leptin and *HTR2C* genes and clozapine-induced weight change and baseline BMI in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2014 Dec;24(6):249-56.

Kafka MS, Wirz-Justice A, Naber D, Marangos PJ, O'Donohue TL, Wehr TA. Effect of lithium on circadian neurotransmitter receptor rhythms. *Neuropsychobiology*. 1982

Kilpeläinen TO, Carli JF, Skowronski AA, Sun Q, Kriebel J, Feitosa MF, Hedman ÅK, Drong AW, Hayes JE, Zhao J, Pers TH, Schick U, Grarup N, Kutalik Z, Trompet S, Mangino M, Kristiansson K, Beekman M, Lyytikäinen LP, Eriksson J, Henneman P, Lahti J, Tanaka T, Luan J, Del Greco M F, Pasko D, Renström F, Willems SM, Mahajan A, Rose LM, Guo X, Liu Y, Kleber ME, Pérusse L, Gaunt T, Ahluwalia TS, Ju Sung Y, Ramos YF, Amin N, Amuzu A, Barroso I, Bellis C, Blangero J, Buckley BM, Böhringer S, I Chen YD, de Craen AJ, Crosslin DR, Dale CE, Dastani Z, Day FR, Deelen J, Delgado GE, Demirkan A, Finucane FM, Ford I, Garcia ME, Gieger C, Gustafsson S, Hallmans G, Hankinson SE, Havulinna AS, Herder C, Hernandez D, Hicks AA, Hunter DJ, Illig T, Ingelsson E, Ioan-Facsinay A, Jansson JO, Jenny NS, Jørgensen ME, Jørgensen T, Karlsson M,

Koenig W, Kraft P, Kwekkeboom J, Laatikainen T, Ladwig KH, LeDuc CA, Lowe G, Lu Y, Marques-Vidal P, Meisinger C, Menni C, Morris AP, Myers RH, Männistö S, Nalls MA, Paternoster L, Peters A, Pradhan AD, Rankinen T, Rasmussen-Torvik LJ, Rathmann W, Rice TK, Brent Richards J, Ridker PM, Sattar N, Savage DB, Söderberg S, Timpson NJ, Vandenput L, van Heemst D, Uh HW, Vohl MC, Walker M, Wichmann HE, Widén E, Wood AR, Yao J, Zeller T, Zhang Y, Meulenbelt I, Kloppenburg M, Astrup A, Sørensen TI, Sarzynski MA, Rao DC, Jousilahti P, Vartiainen E, Hofman A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Kajantie E, Osmond C, Palotie A, Eriksson JG, Heliövaara M, Knekt PB, Koskinen S, Jula A, Perola M, Huupponen RK, Viikari JS, Kähönen M, Lehtimäki T, Raitakari OT, Mellström D, Lorentzon M, Casas JP, Bandinelli S, März W, Isaacs A, van Dijk KW, van Duijn CM, Harris TB, Bouchard C, Allison MA, Chasman DI, Ohlsson C, Lind L, Scott RA, Langenberg C, Wareham NJ, Ferrucci L, Frayling TM, Pramstaller PP, Borecki IB, Waterworth DM, Bergmann S, Waeber G, Vollenweider P, Vestergaard H, Hansen T, Pedersen O, Hu FB, Eline Slagboom P, Grallert H, Spector TD, Jukema JW, Klein RJ, Schadt EE, Franks PW, Lindgren CM, Leibel RL, Loos RJ. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nat Commun.* 2016 Feb 1;7:10494.

Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Aug 6;93(16):8455-9.

Klemettilä JP, Kampman O, Seppälä N, Viikki M, Hämäläinen M, Moilanen E, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E. Association study of the HTR2C, leptin and adiponectin genes and serum marker analyzes in clozapine treated long-term patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 2015, 30 (2), 296–302.

Kloiber S, Ripke S, Kohli MA, Reppermund S, Salyakina D, Uher R, McGuffin P, Perlis RH, Hamilton SP, Pütz B, Hennings J, Brückl T, Klengel T, Bettecken T, Ising M, Uhr M, Dose T, Unschuld PG, Zihl J, Binder E, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Lucae S. Resistance to antidepressant treatment is associated with polymorphisms in the leptin gene, decreased leptin mRNA expression, and decreased leptin serum levels. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Jul;23(7):653-62

Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.* 2007 Jan;8(1):21-34.

Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmächer T. Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry.* 2002 Nov;35(6):220-5. doi: 10.1055/s-2002-36390. PMID: 12518269.

---

LDlink. <https://analysistools.nci.nih.gov/LDlink/>. Besucht am 18.09.2019 und am 14.04.2021

Lee AK, Bishop JR. Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated weight gain and obesity-related complications. *Pharmacogenomics*. 2011 Jul;12(7):999-1016.

Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Mar;18(3):219-26.

Lin PI, Vance JM, Pericak-Vance MA, Martin ER. No gene is an island: the flip-flop phenomenon. *Am J Hum Genet*. 2007 Mar;80(3):531-8.

Liu H, Du T, Li C, Yang G. STAT3 phosphorylation in central leptin resistance. *Nutr Metab (Lond)*. 2021 Apr 13;18(1):39

Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jan 31;103(5):1593-8.

Machiela MJ, Chanock SJ. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics*. 2015 Nov 1;31(21):3555-7

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM (1995) Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine* 1: 1155-1161.

Malmström R, Taskinen MR, Karonen SL, Yki-Järvinen H. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1996 Aug;39(8):993-6.

Manco M, Crudele A, Mosca A, Caccamo R, Braghini MR, De Vito R, Alterio A, Pizzolante F, De Peppo F, Alisi A. LncOb rs10487505 variant is associated with leptin levels in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res*. 2022 Mar 30.

Marcello MA, Calixto AR, de Almeida JF, Martins MB, Cunha LL, Cavalari CA, Etchebehere EC, da Assumpção LV, Geloneze B, Carvalho AL, Ward LS. Polymorphism in LEP and LEPR May Modify Leptin Levels and Represent Risk Factors for Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol*. 2015:173218.

Mathé AA, Jousisto-Hanson J, Stenfors C, Theodorsson E. Effect of lithium on tachykinins, calcitonin gene-related peptide, and neuropeptide Y in rat brain. *J Neurosci Res*. 1990 Jun;26(2):233-7.

McCance-Katz E; Price LH; Charney DS; Heninger GR. Serotonergic function during lithium augmentation of refractory depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;108(1-2):93-7.

McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817):721-8.

Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, Drent ML, Penninx BW. Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression. *Biol Psychiatry*. 2017 May 1;81(9):807-814.

Morris AA, Ahmed Y, Stoyanova N, Hooper WC, De Staerke C, Gibbons G, Quyyumi A, Vaccarino V. The association between depression and leptin is mediated by adiposity. *Psychosom Med*. 2012 Jun;74(5):483-8.

Morrison CD, Morton GJ, Niswender KD, Gelling RW, Schwartz MW. Leptin inhibits hypothalamic Npy and AgRP gene expression via a mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Dec;289(6):E1051-7.

Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015 Jan;64(1):13-23.

Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014 Oct;168:269-75.

Nesrine Z, Haithem H, Imen B, Fadoua N, Asma O, Fadhel NM, Ali B. Leptin and Leptin receptor polymorphisms, plasma Leptin levels and obesity in Tunisian volunteers. *Int J Exp Pathol*. 2018 Jun;99(3):121-130. doi: 10.1111/iep.12271. Epub 2018 Jun 11.

Núñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, Veldic M, Seshadri A, Biernacka JM, Frye MA, Wang Z, Singh B. Augmentation strategies for treatment resistant major

depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022 Apr 1;302:385-400.

O'Donohue TL, Wirz-Justice A, Kafka MS, Naber D, Campbell IC, Wehr TA. Effects of chronic lithium, clorgyline, imipramine, fluphenazine and constant darkness on the alpha-melanotropin content and circadian rhythm in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1982 Nov 5;85(1):1-7.

Öhlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, Lundqvist R, Sandlund M, Salander Renberg E, Werneke U. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry.* 2018 Feb 7;18(1):37.

Oury F, Karsenty G. Towards a serotonin-dependent leptin roadmap in the brain. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 Sep;22(9):382-7.

Park HK, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep.* 2014 Sep 4;6:73.

Post RM. The New News about Lithium: An Underutilized Treatment in the United States. *Neuropsychopharmacology.* 2018 Apr;43(5):1174-1179.

Patterson N, Price AL, Reich D. Population structure and eigenanalysis. *PLoS Genet.* 2006 Dec;2(12):e190.

Potvin S, Zhornitsky S, Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis. *Can J Psychiatry.* 2015 Mar;60(3 Suppl 2):S26-34.

Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Ricken R, Bopp S, Schlattmann P, Himmerich H, Bschor T, Richter C, Stamm TJ, Bauer F, Heinz A, Hellweg R, Lang UE, Adli M. Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Sep;71:31-5.

Ross S.E., N. Hemati, K.A. Longo, C.N. Bennett, P.C. Lucas, R.L. Erickson, O.A. MacDougald (2000): Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling, *Science* 289, 950–953.

Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Jan 26;280(3):720-5.

Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, Ketter T, Thompson T, White R, Bentley B. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2006 Apr;8(2):175-81.

Schilling C, Gilles M, Blum WF, Daseking E, Colla M, Weber-Hamann B, Lederbogen F, Krumm B, Heuser I, Wudy SA, Kopf D, Deuschle M. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Feb;33(1):99-103.

Schmid DA, Wichniak A, Uhr M, Ising M, Brunner H, Held K, Weikel JC, Sonntag A, Steiger A. Changes of sleep architecture, spectral composition of sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Apr;31(4):832-44.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):661-71

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.

Shen J, Ge W, Zhang J, Zhu HJ, Fang Y. Leptin -2548g/a gene polymorphism in association with antipsychotic-induced weight gain: a meta-analysis study. *Psychiatr Danub*. 2014 Jun;26(2):145-51.

Silverstone, T.: Psychiatrists information service Monograph Series No 1. "Body Weight Changes during Treatment with Psychotropic Drugs". Jansen Pharmaceutical Ltd (1985) 2 – 15.

Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol*. 1997 May;136(5):461-4.

SNAP Proxy Search of the Broad Institute. <http://www.broadinstitute.org/mpg/snap/index.php>.  
Besucht am 20.12.2016 und am 14.04.2021.

Soeiro-de-Souza MG, Gold PW, Brunoni AR, de Sousa RT, Zanetti MV, Carvalho AF, Gattaz WF, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Lithium decreases plasma adiponectin levels in bipolar depression. *Neurosci Lett*. 2014 Apr 3;564:111-4.

Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL, Taylor R, Mantingh T, de Angel V, Patrick F, Cleare AJ, Young AH. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019 Jan;214(1):42-51.

Srivastava V, Deshpande SN, Nimgaonkar VL, Lerer B, Thelma B. Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes. *Pharmacogenomics*. 2008 Aug;9(8):1055-68

Vallée A, Vallée JN, Lecarpentier Y. Lithium: a potential therapeutic strategy in obsessive-compulsive disorder by targeting the canonical WNT/ $\beta$  pathway. *Transl Psychiatry*. 2021 Apr 7;11(1):204.

VanLiere JM, Rosenberg NA. Mathematical properties of the  $r^2$  measure of linkage disequilibrium. *Theor Popul Biol*. 2008 Aug;74(1):130-7.

Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M (1988): Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 78:434-441.

Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, Rascher W, Teller W, Tornqvist H, Hauner H. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*. 1996 Oct;45(10):1435-8.

Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*. 1998 Jun 18;393(6686):684-8.

Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet*. 2016 Oct;54(5):565-72.

Watanabe K, Suzukawa M, Arakawa S, Kobayashi K, Igarashi S, Tashimo H, Nagai H, Tohma S, Nagase T, Ohta K. Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor. *Allergol Int*. 2019 Sep;68S:S3-S8.

Wei L, Chen Y, Zhang C, Liu M, Xiong H. Leptin induces IL-6 and IL-8 expression through leptin receptor Ob-Rb in human dental pulp fibroblasts. *Acta Odontol Scand*. 2019 Apr;77(3):205-212.

Wiesner G, Vaz M, Collier G, Seals D, Kaye D, Jennings G, Lambert G, Wilkinson D, Esler M. Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul;84(7):2270-4.

Williams KW, Sohn JW, Donato J Jr, Lee CE, Zhao JJ, Elmquist JK, Elias CF. The acute effects of leptin require PI3K signaling in the hypothalamic ventral premammillary nucleus. *J Neurosci*. 2011 Sep 14;31(37):13147-56.

White CL, Whittington A, Barnes MJ, Wang Z, Bray GA, Morrison CD. HF diets increase hypothalamic PTP1B and induce leptin resistance through both leptin-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Feb;296(2):E291-9.

World Health Organization. (2004). ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed. World Health Organization

Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, Klemenhagen KC, Tanaka KF, Gingrich JA, Guo XE, Tecott LH, Mann JJ, Hen R, Horvath TL, Karsenty G. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*. 2009 Sep 4;138(5):976-89.

Yadav VK, Oury F, Tanaka KF, Thomas T, Wang Y, Cremers S, Hen R, Krust A, Chambon P, Karsenty G. Leptin-dependent serotonin control of appetite: temporal specificity, transcriptional regulation, and therapeutic implications. *J Exp Med*. 2011 Jan 17;208(1):41-52.

Yang N, Li S, Liu S, Lv Y, Yu L, Deng Y, Li H, Fang M, Huo Y, Li W, Peng S. Insulin Resistance-Related Proteins Are Overexpressed in Patients and Rats Treated With Olanzapine and Are Reverted by Pueraria in the Rat Model. *J Clin Psychopharmacol*. 2019 May/Jun;39(3):214-219.

Yoshida K, Maciukiewicz M, Zai CC, Gonçalves VF, Brandl EJ, Lieberman JA, Meltzer HY, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Association between the -2548G/A polymorphism of the leptin gene and antipsychotic-induced weight gain: Analysis of the CATIE sample and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Aug 30;102:109952

Zhao AZ, Huan JN, Gupta S, Pal R, Sahu A. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. *Nat Neurosci.* 2002 Aug;5(8):727-8.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505):425–432.

Zill P, Malitas PN, Bondy B, Engel R, Boufidou F, Behrens S, Alevizos BE, Nikolaou CK, Christodoulou GN. Analysis of polymorphisms in the alpha-subunit of the olfactory G-protein Golf in lithium-treated bipolar patients. *Psychiatr Genet.* 2003 Jun;13(2):65-9

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sandra Kristine Bopp, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Genetische Prädiktoren für die pharmakologisch bedingte Gewichtszunahme während der Lithiumaugmentation / Genetic predictors of pharmacologic-induced weight gain during lithium augmentation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Sandra Kristine Bopp hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

Ricken R, Bopp S, Schlattmann P, Himmerich H, Bschor T, Richter C, Stamm TJ, Bauer F, Heinz A, Hellweg R, Lang UE, Adli M. Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. *Psychoneuroendocrinology*. 2016

### Beitrag im Einzelnen:

Ich habe die grundlegende Literaturrecherche zu dieser Publikation durchgeführt und das Thema anhand dieser Recherche entwickelt. Mit der Unterstützung von P. Schlattmann habe ich die statistischen Modelle entwickelt und die statistische Analyse anschließend selbstständig durchgeführt. Aus dieser statistischen Analyse sind die Tabellen 1 und 2 und die Abbildung 1 (der Publikation) entstanden. Zusammen mit Roland Ricken habe ich den grundlegenden Text der Publikation geschrieben und Revisionen durchgeführt. Von mir wurden Patientenvisiten zur Erhebung der Daten durchgeführt und Blutproben zur Versendung an das Life&Brain-Center der Universität Bonn vorbereitet.

### Publikation 2:

Bopp SK\*, Heilbronner U\*, Schlattmann P, Mühleisen TW, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Stamm TJ, Merkl A, Herms S, Köhler S, Sterzer P, Hellweg R, Heinz A, Cichon S, Lang UE, Schulze TG, Adli M, Ricken R. Leptin gene polymorphisms are associated with weight gain during lithium augmentation in patients with major depression. *European Neuropsychopharmacology* 2019

\*die Erstautorenschaft dieser Publikation ist geteilt, die beiden Autoren haben gleichwertig dazu beigetragen

### Beitrag im Einzelnen:

Ich habe die grundlegende Literaturrecherche zu dieser Publikation durchgeführt und das Thema anhand dieser Recherche entwickelt. Dabei wurde auch eine spezielle Literaturrecherche zu bisher im Zusammenhang mit Gewichtszunahme unter psychiatrischer Medikation bekannten LEP SNPs durchgeführt. Mit der Unterstützung von P. Schlattmann habe ich die statistischen Modelle entwickelt und die statistische Analyse anschließend selbstständig durchgeführt. Aus dieser statistischen Analyse sind die Tabellen 1, 2 und 3 und die Abbildungen 1 und 2 (der Publikation) entstanden. Zusammen mit Urs Heilbronner und Roland Ricken habe ich den grundlegenden Text der Publikation geschrieben und Revisionen durchgeführt. Von mir wurden Patientenvisiten durchgeführt und Blutproben zur Versendung an das Life&Brain-Center der Universität Bonn vorbereitet. Außerdem habe ich an der Universität Bonn in einem zweiwöchigen Praktikum 2012 selbst Blutproben analysiert. Dabei habe ich unter Supervision der Mitarbeiter des Life&Brain-Centers sowohl bei der Extraktion der DNA aus den versendeten Blutproben gemäß der im dortigen Labor etablierten Methode (Chemagic Magnetic Separation Module 1, Fa. Chemagen) mitgewirkt, als auch bei der sich

---

anschließenden Genotypisierung von SNPs der Kandidatengene via Hochdurchsatz-Genotypisierungsverfahren (Golden Gate Assays der Firma Illumina). Von mir wurde der Einreichungsprozess der Publikation durchgeführt.

Publikation 3:

Bopp SK\*, Heilbronner U\*, Schlattmann P, Buspavanich PJ, Lang UE, Heinz A, Schulze TG, Adli M, Mühleisen TW, Ricken R. A GWAS top hit for circulating leptin is associated with weight gain but not with leptin protein levels in lithium-augmented patients with major depression. *European Neuropsychopharmacology* 2021

\*die Erstautorenschaft dieser Publikation ist geteilt, die beiden Autoren haben gleichwertig dazu beigetragen

Beitrag im Einzelnen:

Ich habe die grundlegende Literaturrecherche zu dieser Publikation durchgeführt und das Thema anhand dieser Recherche entwickelt. Mit der Unterstützung von P. Schlattmann habe ich die statistischen Modelle entwickelt und die statistische Analyse anschließend selbstständig durchgeführt. Aus dieser statistischen Analyse sind die Tabelle 1 und Abbildung 1 (dieser Publikation) entstanden. Zusammen mit Urs Heilbronner, Thomas Mühleisen und Roland Ricken habe ich den grundlegenden Text der Publikation geschrieben. Von mir wurden Patientenvisiten durchgeführt und Blutproben zur Versendung an das Life&Brain-Center der Universität Bonn vorbereitet. Außerdem habe ich an der Universität Bonn in einem zweiwöchigen Praktikum 2012 selbst Blutproben analysiert. Dabei habe ich unter Supervision der Mitarbeiter des Life&Brain-Centers sowohl bei der Extraktion der DNA aus den versendeten Blutproben gemäß der im dortigen Labor etablierten Methode (Chemagic Magnetic Separation Module 1, Fa. Chemagen) mitgewirkt, als auch bei der sich anschließenden Genotypisierung von SNPs der Kandidatengene via Hochdurchsatz-Genotypisierungsverfahren (Golden Gate Assays der Firma Illumina). Von mir wurde der Einreichungsprozess der Publikation durchgeführt.

---

Unterschrift der Doktorandin

## **Auszug aus der Journal Summary List und Druckexemplare der Publikationen**

### **Auszug aus der Journal Summary List 2019 für**

Bopp SK, Heilbronner U, Schlattmann P, Buspavanich PJ, Lang UE, Heinz A, Schulze TG, Adli M, Mühleisen TW, Ricken R. A GWAS top hit for circulating leptin is associated with weight gain but not with leptin protein levels in lithium-augmented patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021 Dec;53:114-119.

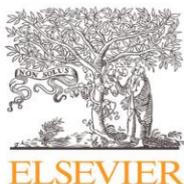
**European Neuropsychopharmacology** befand sich 2019 auf Platz 43 von 142 Zeitschriften in der Kategorie Psychiatrie

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category

Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 216 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1.	World Psychiatry	6,486	40.595	0.017130
2.	JAMA Psychiatry	13,433	17.471	0.056110
3.	Lancet Psychiatry	6,405	16.209	0.028290
4.	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	4,275	14.864	0.006480
5.	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	41,967	14.119	0.034380
6.	MOLECULAR PSYCHIATRY	22,227	12.384	0.054730
7.	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	44,016	12.095	0.053910
8.	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	30,621	8.234	0.028510
9.	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	17,703	7.958	0.027070
10.	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	24,380	7.850	0.020520
11.	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	19,837	7.035	0.021080
12.	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	19,837	7.035	0.021080
13.	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,831	6.936	0.017840
14.	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	26,281	6.751	0.040680
15.	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	16,285	6.633	0.028560
16.	JOURNAL OF ABNORMAL PSYCHOLOGY	16,003	6.484	0.014170
17.	ADDICTION	19,861	6.343	0.030820
18.	Epidemiology and Psychiatric Sciences	1,584	5.876	0.004770
19.	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	26,702	5.813	0.039350
20.	Clinical Psychological Science	2,599	5.415	0.011100
21.	BIPOLAR DISORDERS	4,838	5.410	0.006610
22.	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	13,539	5.362	0.011750
23.	Translational Psychiatry	9,160	5.280	0.029500
24.	Journal of Behavioral Addictions	2,184	5.143	0.005970
25.	CNS DRUGS	4,768	4.786	0.007670
26.	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	19,287	4.732	0.027100
27.	DEPRESSION AND ANXIETY	9,355	4.702	0.013860
28.	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	7,192	4.657	0.008620
29.	Current Psychiatry Reports	4,785	4.539	0.010670
30.	EUROPEAN PSYCHIATRY	6,054	4.464	0.009470
31.	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	4,182	4.392	0.006260
32.	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	3,297	4.382	0.004290
33.	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	11,179	4.361	0.013670
34.	PHARMACOPSYCHIATRY	1,787	4.340	0.001580
35.	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,749	4.333	0.011150
36.	npj Schizophrenia	502	4.304	0.002060
37.	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,652	4.204	0.018530
38.	WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY	2,567	4.164	0.004200
39.	DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE	20,269	3.951	0.040630
40.	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	5,422	3.941	0.009450
41.	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	32,869	3.892	0.055920
42.	SUICIDE AND LIFE-THREATENING BEHAVIOR	4,512	3.867	0.005980
43.	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,597	3.853	0.013120
44.	SCHIZOPHRENIA RESEARCH	22,003	3.759	0.030040



[www.elsevier.com/locate/euroneuro](http://www.elsevier.com/locate/euroneuro)



SHORT COMMUNICATION

## A GWAS top hit for circulating leptin is associated with weight gain but not with leptin protein levels in lithium-augmented patients with major depression



Sandra K Bopp<sup>a,1</sup>, Urs Heilbronner<sup>b,1</sup>, Peter Schlattmann<sup>c</sup>,  
Pichit J Buspavanich<sup>a,d</sup>, Undine E Lang<sup>e</sup>, Andreas Heinz<sup>a</sup>,  
Thomas G Schulze<sup>b,f</sup>, Mazda Adli<sup>a,g</sup>, Thomas W Mühleisen<sup>h,i,j,1</sup>,  
Roland Ricken<sup>a,1,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine Berlin, Campus Mitte, Berlin, Germany

<sup>b</sup>Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU Munich, Germany

<sup>c</sup>Department of Statistics, Informatics and Documentation, Friedrich-Schiller-University Jena, Jena, Germany

<sup>d</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Neuruppin, Germany

<sup>e</sup>University of Basel, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Psychiatric Clinics (UPK), Switzerland

<sup>f</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center, Georg-August-University, Göttingen, Germany

<sup>g</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Fliedner Hospital Berlin, Berlin, Germany

<sup>h</sup>Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Jülich, Germany

<sup>i</sup>Cécile and Oskar Vogt Institute for Brain Research, Medical Faculty, University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>j</sup>Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland

Received 27 December 2020; received in revised form 11 September 2021; accepted 15 September 2021

\* Corresponding author at: Department of Psychiatry and Psychotherapy Charité University Medicine Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.

E-mail address: [roland.ricken@charite.de](mailto:roland.ricken@charite.de) (R. Ricken).

<sup>1</sup>These authors contributed equally to the manuscript

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.09.007>

0924-977X/© 2021 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

**KEYWORDS**

Leptin;  
Polymorphism;  
Lithium;  
Major depressive  
disorder;  
Weight gain

**Abstract**

Lithium-treated patients often suffer from weight gain as a common adverse event. In an earlier investigation, we found an impact of two single-nucleotide polymorphisms (rs10487506 and rs2278815) at the leptin gene on weight gain but not on leptin protein levels in serum under lithium augmentation. A recent genome-wide association study identified a polymorphism at the leptin gene locus (rs10487505) associated with circulating leptin protein levels. To characterize potential effects of this variant in acute major depressive disorder, we investigated body mass indices from 180 lithium-augmented patients and serum concentrations of leptin protein from 89 patients using linear mixed model analyses and rs6979832, a proxy SNP of rs10487505. Body mass index was measured before and after 4 weeks of lithium augmentation, in a subsample also after 4 and 7 months. Leptin serum levels were measured before and during lithium augmentation. G-allele homozygotes of rs6979832 had a significantly lower body mass index increase during observation compared to A-allele hetero- and homozygotes. However, we found no influence on leptin serum levels. Joint analyses of rs6979832 with the previously investigated polymorphisms rs10487506 and rs2278815, and expressed quantitative trait data, suggest a complex interplay between SNP alleles at the leptin locus. These results strongly support our earlier findings that common genetic variation at the leptin gene locus may be involved in lithium augmentation-associated weight gain in major depressive disorder.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

**1. Introduction**

Weight gain is a common adverse effect of lithium augmentation (LA) that was observed in up to 62% of psychiatric patients (Livingstone and Rampes, 2006). Leptin, an adipocyte-secreted peptide hormone, decreases body weight by both suppressing appetite and increasing energy expenditure (Ahima et al., 1996). Single-nucleotide-polymorphisms (SNPs) at the leptin gene locus (LEP) were reported to be associated with obesity and metabolic diseases (Yu et al., 2012), and weight gain under psychiatric medication, mainly antipsychotic-induced weight gain (Lee and Bishop, 2011). Furthermore, an association between changes in leptin levels and depression and an antidepressant-like effect of leptin are being recently discussed (Ge et al., 2018).

In an earlier investigation we found leptin serum levels positively associated with body mass index (BMI) under LA in patients with major depressive disorder (MDD; Ricken et al., 2016). Additionally, we identified an effect of two LEP SNPs on BMI (rs10487506, rs2278815) as well as of rs2278815 on BMI change during LA. However, we did not find support for a genotype-dependent effect on leptin serum levels (Bopp et al., 2019). New evidence for an effect of common genetic variation on leptin was provided by a genome-wide association study (GWAS) which identified several loci influencing circulating leptin levels in cohorts of European ancestry (Kilpeläinen et al., 2016). One of the top findings was a genome-wide significant SNP located 21 kb upstream of LEP (rs10487505). In the present study, we sought for an effect of rs10487505 on BMI as well as on leptin serum levels during LA using a prospective MDD cohort. Additionally, we analyzed potential joint effects between the GWAS SNP (rs10487505) and our candidate SNPs (rs10487506, rs2278815) on BMI and Genotype-Tissue Expression data (GTEx).

**2. Experimental procedures****2.1. Patients and analysis of leptin protein**

The cohort consists of 180 treatment resistant patients with DSM-IV MDD. BMI data were available for all 180 patients before and after 4 weeks of LA, for 61 patients after 4 months and for 66 patients after 7 months of LA. Severity of depression (Hamilton Depression Rating Scale; HRDS-17 score), BMI (kg/m<sup>2</sup>), and leptin serum concentrations (available for 89 patients; non-fasting; assessed by ELISA) were measured before and after 4 weeks of LA. Follow-up data were obtained after 4 or 7 months or both. For further details on analysis of leptin protein and genotyping and patient criteria see Bopp et al., 2019

**2.2. Analysis of leptin polymorphisms**

The proxy SNP rs6979832 was used to investigate LEP rs10487505. Pairwise linkage disequilibrium (LD) between SNP and proxy SNPs was analyzed using the application LDpair from the web-based suite LDlink 2019 (Machiela and Chanock, 2015). LEP rs10487505 showed a nearly perfect LD with rs6979832 ( $D' = 1.00$ ,  $R^2 = 0.98$ , based on the CEU reference), i.e. the minor allele of rs10487505 (G) was correlated with the minor allele (A) of rs6979832 and the major allele of rs10487505 (C) was correlated with the major allele of rs6979832 (G). Using LDpair, we also analyzed LD patterns in Europeans between rs6979832 and the two previously investigated SNPs rs2278815 and rs10487506 (Bopp et al., 2019). We found low to moderate LD between rs6979832 and rs2278815 ( $R^2 = 0.22$ ,  $D' = 0.55$ ) as well as between rs6979832 and rs10487506 ( $R^2 = 0.09$ ,  $D' = 0.31$ ). These estimates were confirmed when we analyzed LD empirically in our study sample (rs6979832 and rs2278815:  $R^2 = 0.28$ ,  $D' = 0.63$ ; rs6979832 and rs10487506:  $R^2 = 0.11$ ,  $D' = 0.34$ ).

We used random-intercept linear mixed models to investigate possible associations of SNPs and BMI. We analyzed the effect of rs6979832 genotype on BMI with an additive genetic model and furthermore the effect of GG homozygotes versus A-allele carriers.

**Table 1** The effect of rs6979832 genotypes and covariates on the course of BMI during LA.

Covariate	Genotype	Time*	Estimate**	Estimate***	95%- CI		t value	P value
					Lower	Upper		
rs6979832 genotype(rs6979832 GG genotype versus A allele)								
		1	24.34(24.38)		21.79(21.81)	26.89(26.95)	18.82(18.71)	-0.0001(-0.0001)
		2		0.006(0.01)	-0.50(-0.49)	0.51(0.51)	0.03(0.05)	0.980(0.959)
		3		-1.04(-1.03)	-1.98(-1.97)	-0.10(-0.09)	-1.98(-2.17)	0.031(0.031)
		4		0.21(0.22)	-0.74(-0.73)	1.16(1.16)	-0.75(0.45)	0.668(0.654)
	AA	1		1.23	-0.41	2.88	1.48	0.141
	GA(AA or GA)	1		-0.01(0.45)	-1.54(-1.00)	1.51(1.91)	-0.02(0.62)	0.985(0.539)
	GG(GG)	1		.	.	.	.	.
	AA	2		0.37	-0.21	0.95	1.25	0.214
	GA(AA or GA)	2		0.35(0.36)	-0.17(-0.14)	0.88(0.86)	1.32(1.41)	0.187(0.161)
	GG(GG)	2		.	.	.	.	.
	AA	3		2.06	0.97	3.16	3.71	0.0003
	GA(AA or GA)	3		1.80(1.89)	0.79(0.91)	2.81(2.86)	3.51(3.81)	0.0005(0.0002)
	GG(GG)	3		.	.	.	.	.
	AA	4		0.97	-0.16	2.09	1.70	0.091
	GA(AA or GA)	4		1.19(1.12)	0.17(0.13)	2.22(2.10)	2.30(2.24)	0.022(0.026)
	GG(GG)	4		.	.	.	.	.
MRWG				-1.50(-1.42)	-2.57(-2.50)	-0.43(-0.35)	-2.76(-2.61)	0.006(0.010)
Sex: female male				1.16(1.27)	0.03(0.13)	2.30(2.41)	2.02(2.19)	0.045(0.030)
Age				-0.004(-0.007)	-0.04(-0.05)	0.04(0.03)	-0.18(-0.36)	0.856(0.719)
Obesity before LA				10.95(11.06)	9.48(9.59)	12.41(12.53)	14.76(14.83)	-0.0001(-0.0001)
HDRS-17				-0.009(-0.008)	-0.03(-0.03)	0.01(0.01)	-0.78(-0.73)	0.434(0.468)

\*time: 1=baseline (before LA), 2=after 4 weeks of LA, 3=after 4 months of LA, 4=after 7 months of LA.

\*\* estimated BMI for the reference GG-genotype.

\*\*\* estimated BMI change depending on time and genotype.

Values for GG homozygotes versus A-allele carriers in parentheses.

LA = Lithium augmentation; MRWG = Comedication with a risk for weight; HDRS-17= Hamilton Depression Rating Scale; BMI= body mass index; CI = confidence interval.

Covariates were time, obesity before LA (to control for weight-related leptin effects, Obesity was defined as a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; for further information see Bopp et al., 2019 and Ricken et al., 2016), sex, age, HDRS-17 score and psychopharmacological comedication with a high risk of weight gain (MRWG). Psychopharmacological co-medication (steady dosage) with a high risk of weight-gain in the study sample were various tricyclic antidepressants, mirtazapine, olanzapine, quetiapine, carbamazepine and valproate (for further information see Table 1 in Ricken et al. (2016) and Bopp et al. (2019)). Then we analyzed the effect of rs6979832 on leptin serum levels. Finally, we explored whether the effects of rs6979832 on BMI are distinct from the previously identified SNPs rs2278815 and rs10487506, by introducing the latter SNPs as covariates.

We used the Statistical Analysis System (SAS) software (version 9.4) for the linear mixed models and SPSS (Version 21) for descriptive statistics and a paired sample t-test. The nominal significance level was set at 0.05 (for further details see Bopp et al., 2019).

### 2.3. Analysis of allele-specific leptin expression

Data from the GTEx project (groupBattle et al., 2017) were used to explore the allele-specific expression of *LEP* mRNA for rs10487505 in a multiple tissue quantitative trait locus (eQTL) comparison. The GTEx Project was supported by the Common Fund of the Office of the Director of the National Institutes of Health, and by NCI, NHGRI, NHLBI, NIDA, NIMH, and NINDS. The data request was executed on 11/05/2020, with GTEx Analysis release V8 (dbGaP accession number phs000424.v8.p2)

## 3. Results

A total of 446 BMI measurements were obtained from 180 patients. BMI increased significantly over the observation period (see Table 1, Bopp et al., 2019; also for clinical data).

### 3.1. Additive genetic models

Rs6979832 ( $P = 0.037$ ), time ( $P = 0.002$ ), and the rs6979832\*time interaction ( $P = 0.011$ ) showed significant effects on BMI. MRWG had a significant negative effect on BMI ( $P = 0.003$ ), whereas obesity before LA ( $P < 0.0001$ ) had a significant positive effect. Sex was significant ( $P = 0.041$ ), with males having a higher BMI.

### 3.2. Genotype models (AA versus G-allele carriers)

Because the courses of BMI observed in GG-carriers differed from those in AA- and GA-carriers, we analyzed potential A-allele-specific effects on BMI by pooling GA- and AA-carriers for each SNP. The rs6979832 (GG/AG+AA)\*time-interaction ( $P = 0.001$ ) had significant negative effects on BMI, rs6979832 (GG/AG+AA) was not significant ( $P = 0.083$ ). The former may be interpreted as an influence of 1 or more A-alleles on BMI over time. Patients homozygous for the G-allele of rs6979832 had a significantly smaller BMI increase

than patients with 1 or more A-alleles. In this model, covariates with significant positive effects were time ( $P = 0.017$ ) and obesity before LA ( $P < 0.0001$ ). MRWG had a significant negative effect ( $P = 0.013$ ). Sex ( $P = 0.025$ ) was significant, with males having a higher BMI.

The covariates HDRS-17 score and age showed no significant results in the analyses.

Detailed parameters of both statistical models, including all covariates, are shown in Table 1. 53 patients were AA homozygous (28.6%), 100 were GA heterozygous (54.1%) and 31 were GG homozygous (17.3%).

### 3.3. Influence of the genotype on leptin serum concentration

A total of 178 measurements of leptin levels from 89 patients were available for analysis. The distribution of leptin levels in blood serum was right-skewed. Therefore, we used logarithmic transformation (common logarithm) for analysis. We found no significant effect of rs6979832 or rs6979832\*time on leptin levels (data not shown).

### 3.4. rs6979832 und the previous reported LEP SNPs rs2278815 and rs10487506

The joint effects of rs6979832 and our previous findings, rs2278815 and rs10487506, were analyzed using two separate statistical models. Due to the high LD between rs2278815 and rs10487506 (see Bopp et al., 2019), effects of rs6979832 were either analyzed together with rs2278815 or rs10487506.

When rs6979832 and rs2278815 were taken together in the additive genetic model the effect of rs2278815 ( $P = 0.004$ ), rs6979832\*time ( $P = 0.025$ ) and rs2278815\*rs6979832\*time ( $P = 0.039$ ) on BMI remained significant, as well as rs6979832 and rs10487506: rs10487506 ( $P = 0.0003$ ), rs6979832\*time ( $P = 0.047$ ) and rs6979832\*rs10487506\*time ( $P = 0.004$ ). These results are in line with the analyzed LDs, with moderate LD between rs6979832 and rs2278815 and low LD between rs6979832 and rs10487506.

### 3.5. Allele-specific effects on leptin expression

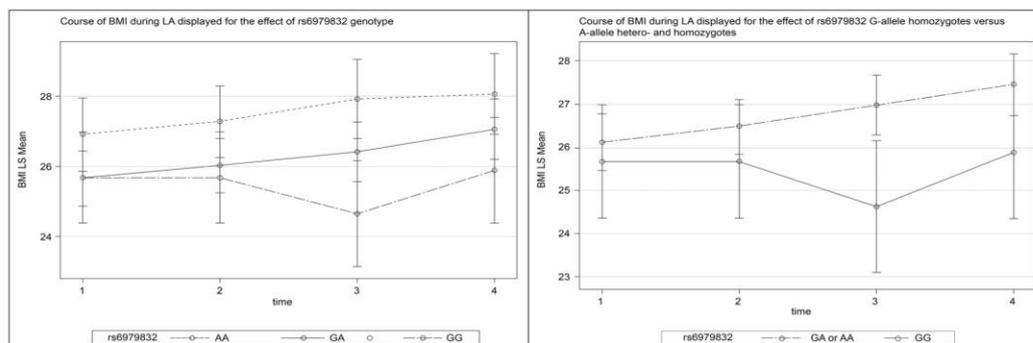
In a multiple-tissue eQTL comparison, the C-allele of rs10487505 mediated a significant upregulation of LEP expression (ENSG00000174697.4) in fibroblasts ( $P = 1.8 \times 10^{-10}$ , effect size = 0.14, GTEx variant 7\_128,220,110\_G\_C\_b38). The G-allele of the proxy SNP rs6979832 displayed a similar effect ( $P = 2.7 \times 10^{-10}$ , effect size = 0.14, GTEx variant 7\_128,216,223\_A\_G\_b38). The eQTL comparison found no effect of either SNP in other tissues, such as human adipocytes or adult brain. See Supplementary Material, eFigure 1.

## 4. Discussion

In addition to our previous report on the role of SNPs rs2278815 and rs10487506 (Bopp et al., 2019), we found a significant genotype-dependent effect of LA on BMI and on BMI increase over time for rs10487505, a top SNP from a GWAS of circulating leptin levels in populations of European ancestry (Kipeläinen et al., 2016). GG-carriers of rs6979832, a nearly perfect proxy SNP of rs10487505, demonstrated a significantly lower BMI than GA- and AA-carriers, and during LA BMI increased less in GG-carriers than in GA- and AA-carriers. Furthermore, we explored potential joint effects between rs6979832 and the SNPs rs2278815 and rs10487506. This result is comparable to our previous study when taking into account the relationship of pairwise LD, with moderate LD between rs6979832 and rs2278815, and low LD between rs6979832 and rs10487506. Taken together, in the additive genetic model, the SNP\*SNP\*time interactions showed a significant effect on BMI, but not all SNPs or SNP\*time interactions remained significant. Based on these results, individual SNP alleles and the SNP alleles in combination seem to have specific roles on the investigated traits in patients.

In a previous investigation, we found a significant positive association of leptin levels with BMI during LA (Ricken et al., 2016), but similar to our current finding, we could not detect associations of two leptin polymorphisms (LEP rs2278815 and rs10487506) with leptin serum levels (Bopp et al., 2019). Earlier studies investigated the effect of leptin polymorphisms on leptin levels - mostly for rs7799039, a proxy SNP to rs10487506 - with inconclusive results regarding the effect direction and the effect alleles (e.g. Dasgupta et al., 2014; Marcello et al., 2015). As in the present dataset, the number of patients for which leptin levels were available is considerably smaller (39.9%) than those for which BMI data are available, this reduced the statistical power of our analysis. Therefore, it remains unclear whether rs10487505 also has an effect on leptin levels during LA (similar to LEP rs2278815 and rs10487506; Bopp et al., 2019).

In a meta-analysis of whole-genome association data in up to 52,126 individuals of European descent from 23 studies, Kipeläinen et al. (2016) identified 5 chromosomal loci associated with circulating leptin levels. For the LEP polymorphism rs10487505, genome-significance was confirmed in the BMI-adjusted meta-analysis, with the minor G-allele as the leptin increasing allele. Kipeläinen et al. could not find an association with LEP messenger RNA expression in the omental or subcutaneous adipose tissue, liver, lymphocytes, brain or skin. This finding is in line with the result of multiple-tissue eQTL comparison from GTEx that suggests an effect of the rs10487505 C-allele (and rs6979832 G-allele) on LEP messenger RNA expression in fibroblasts, however not in other tissues. This is novel evidence since Kipeläinen et al. did not analyze this cell type or its tissue. For circulating leptin levels, Kipeläinen et al. also suggested a possible functional role for rs6979832, the proxy SNP for rs10487505 employed in the present study, which overlaps with predicted enhancer elements in cultured adipose cells of the Roadmap Epigenomics Project (Roadmap Epigenomics Consortium et al., 2015).



**Fig. 1** LA = lithium augmentation; BMI = body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); LS Mean = least square mean; time: 1 = baseline (before LA), 2 = after 4 weeks of LA; 3 = after 4 months of LA, 4 = after 7 months of LA. For values of 95%-confidence intervals see [Table 1](#).

Here we present the first study that investigated the effect of rs6979832 on BMI increase and leptin levels during LA. So far, the mechanisms of lithium-induced weight gain are less understood. Through inhibition of the enzyme glycogen synthase kinase-3-beta lithium could activate the WNT Signaling System (Meffre et al., 2014). Activated WNT signaling was associated with inhibition of adipogenesis (Ross et al., 2000) and increased expression of LEP mRNA in adipocytes (Wabitsch et al., 1996). Evidence suggests that hypothalamic WNT signaling is involved in energy balance regulation and glucose homeostasis (Helfer and Tups, 2016). Furthermore, data indicate that leptin may inhibit glycogen synthase kinase-3-beta and activate WNT signaling (Benzler et al., 2013). An interplay of leptin and lithium could regulate energy homeostasis.

Regarding SNP associations, the observed mutual dependence of rs10487505, rs2278815 and rs10487506 on BMI during LA suggests two noteworthy findings emerging from the explorative analyses that take either rs2278815 or rs10487506 into account. First, when controlling for the effects of rs2278815 or rs10487506, rs10487505 appears to specifically influence BMI change over time, but not BMI alone, which may point to a specific role in lithium-induced weight gain. Furthermore, the significant three-way interactions in both models (SNP\*SNP\*time) strongly suggest a complex interplay of genetic factors at the LEP locus. These results emphasize the importance of SNPs at the LEP locus in lithium-induced weight gain.

### Author contributions

Authors Bopp and Heilbronner contributed equally as first authors. Authors Ricken and Mühleisen contributed equally as last authors. Author Ricken had full access to all data and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Authors Ricken and Adli designed the study and wrote the protocol. Authors Bopp, Heilbronner, Schlattmann and Mühleisen undertook the statistical analyses. Authors Bopp, Heilbronner, Ricken, Schulze and Mühleisen managed the literature searches and analyses. Authors Buspavanich, Heinz and Lang recruited study subjects and provided critical feedback. Authors Bopp

and Heilbronner wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

### Conflict of Interest

Author Adli received grants / research support from the Alfred Herrhausen Society and Servier. He received speaker honoraria from Deutsche Bank, the German Federal Agency for Civic Education, Viiv, Gilead Sciences, MSD, Servier, Aristo and Lundbeck and has been a consultant to Lundbeck, Merz, Mytomorrows, Deutsche Bank and MSD. Author Ricken received an unrestricted research grant from Aristo. Author Buspavanich received a research grant from Gilead. Authors Bopp, Heilbronner, Schlattmann, Mühleisen, Lang, Heinz and Schulze declare no potential conflict of interest.

### Acknowledgement

We thank Lilli Artmann, who provided artwork support for this manuscript.

### Funding

The study was funded by sources of the Mood Disorders Research Unit of Charité University Medicine, Berlin, Department Of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Charité Mitte (CCM) and by grants from the [Deutsche Forschungsgemeinschaft](#) (DFG): [www.kfo241.de](http://www.kfo241.de): SCHU1603/4-1, 5-1 and [www.PsyCourse.de](http://www.PsyCourse.de): SCHU1603/7-1, and furthermore by the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (PSY-PGx, grant agreement No 945151). The genotyping was funded in part by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) through the Integrated Network IntegraMent (Integrated Understanding of Causes and Mechanisms in Mental Disorders), under the auspices of the e:Med Program with a grant awarded to Thomas G. Schulze (01ZX1614K). Thomas G. Schulze received additional support from the German Federal Ministry of Education and

Research (BMBF) within the framework of the BipoliLife network (01EE1404H) and the Dr. Lisa Oehler Foundation (Kassel, Germany). The funding sources had no further role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report and in the decision to submit the paper for publication.

### Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.euroneuro.2021.09.007.

### References

- Ahima, R.S., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E., Flier, J.S., 1996. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382 (6588), 250–252.
- Benzler, J., Andrews, Z.B., Pracht, C., Stöhr, S., Shepherd, P.R., Grattan, D.R., Tups, A., 2013. Hypothalamic WNT signalling is impaired during obesity and reinstated by leptin treatment in male mice. *Endocrinology* 154 (12), 4737–4745.
- Bopp, S.K., Heilbronner, U., Schlattmann, P., Mühleisen, T.W., Bschor, T., Richter, C., Steinacher, B., Stamm, T.J., Merkl, A., Herms, S., Köhler, S., Sterzer, P., Hellweg, R., Heinz, A., Cichon, S., Lang, U.E., Schulze, T.G., Adli, M., Ricken, R., 2019. Leptin gene polymorphisms are associated with weight gain during lithium augmentation in patients with major depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 29 (2), 211–221.
- Dasgupta, S., Salman, M., Siddalingaiah, L.B., Lakshmi, G.L., Xaviour, D., Sreenath, J., 2014. Genetic variants in leptin: determinants of obesity and leptin levels in South Indian population. *Adipocyte* 4 (2), 135–140.
- Ge, T., Fan, J., Yang, W., Cui, R., Li, B., 2018. Leptin in depression: a potential therapeutic target. *Cell Death Dis.* 9 (11), 1096.
- Helfer, G., Tups, A., 2016. Hypothalamic Wnt Signalling and its Role in Energy Balance Regulation. *J. Neuroendocrinol.* 28 (3), 12368.
- Kilpeläinen, T.O., Carli, J.F., Skowronski, A.A., Sun, Q., Kriebel, J., Feitosa, M.F., 2016. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nat. Commun.* 1 (7), 10494.
- LDlink, 2019. <https://analysistools.nci.nih.gov/LDlink/>. Accessed September 18, 2019.
- Lee, A.K., Bishop, J.R., 2011. Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated weight gain and obesity-related complications. *Pharmacogenomics* 12 (7), 999–1016.
- Livingstone, C., Rampes, H., 2006. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J. Psychopharmacol.* 20 (3), 347–355.
- Machiela, M.J., Chanock, S.J., 2015. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics* 31 (21), 3555–3557.
- Marcello, M.A., Calixto, A.R., de Almeida, J.F., Martins, M.B., Cunha, L.L., Cavalari, C.A., Etchebehere, E.C., da Assumpção, L.V., Geloneze, B., Carvalho, A.L., Ward, L.S., 2015. Polymorphism in LEP and LEPR May Modify Leptin Levels and Represent Risk Factors for Thyroid Cancer. *Int. J. Endocrinol.*, 173218.
- Meffre, D., Grenier, J., Bernard, S., Courtin, F., Dudev, T., Shackelford, G., Jafarian-Tehrani, M., Massaad, C., 2014. Wnt and lithium: a common destiny in the therapy of nervous system pathologies? *Cell Mol. Life Sci.* 71 (7), 1123–1148.
- Ricken, R., Bopp, S., Schlattmann, P., Himmerich, H., Bschor, T., Richter, C., Stamm, T.J., Bauer, F., Heinz, A., Hellweg, R., Lang, U.E., Adli, M., 2016. Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. *Psychoneuroendocrinology* 71, 31–35.
- Roadmap Epigenomics Consortium, A, Kundaje, Meuleman, W., Ernst, J., Bilenky, M., Yen, A., Heravi-Moussavi, A., Kheradpour, P., Zhang, Z., Wang, J., Ziller, M.J., Amin, V., Whitaker, J.W., Schultz, M.D., Ward, L.D., Sarkar, A., Quon, G., Sandstrom, R.S., Eaton, M.L., Wu, Y.C., Pfening, A.R., Wang, X., Claussnitzer, M., Liu, Y., Coarfa, C., Harris, R.A., Shoresh, N., Epstein, C.B., Gjonjeska, E., Leung, D., Xie, W., Hawkins, R.D., Lister, R., Hong, C., Gascard, P., Mungall, A.J., Lowdon, R., Elliott, G., Mercer, T.R., Neph, S.J., Onuchic, V., Polak, P., Rajagopal, N., Ray, P., Sallari, R.C., Siebenthal, K.T., Sinnott-Armstrong, N.A., Stevens, M., Thurman, R.E., Wu, J., Zhang, B., Zhou, X., Beaudet, A.E., Boyer, L.A., De Jager, P.L., Farnham, P.J., Fisher, S.J., Haussler, D., Jones, S.J., Li, W., Marra, M.A., McManus, M.T., Sunyaev, S., Thomson, J.A., Tlsty, T.D., Tsai, L.H., Wang, W., Waterland, R.A., Zhang, M.Q., Chadwick, L.H., Bernstein, B.E., Costello, J.F., Ecker, J.R., Hirst, M., Meissner, A., Milosavljevic, A., Ren, B., Stamatoyannopoulos, J.A., Wang, T., Kellis, M., 2015. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature* 518 (7539), 317–330.
- Ross, S.E., Hemati, N., Longo, K.A., Bennett, C.N., Lucas, P.C., Erickson, R.L., MacDougald, O.A., 2000. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 289 (5481), 950–953.
- The Genotype-Tissue Expression project, 2017. GTEx Consortium; Laboratory, Data Analysis & Coordinating Center (LDACC)—Analysis Working Group; Statistical Methods groups—Analysis Working Group; Enhancing GTEx (eGTEx) groups; NIH Common Fund; NIH/NCI; NIH/NHGRI; NIH/NIMH; NIH/NIDA; Biospecimen Collection Source Site—NDRI; Biospecimen Collection Source Site—RPCI; Biospecimen Core Resource—VARI; Brain Bank Repository—University of Miami Brain Endowment Bank; Leidos Biomedical—Project Management; ELSI Study; Genome Browser Data Integration & Visualization—EBI; Neph Browser Data Integration & Visualization—UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz; Lead analysts; Laboratory, Data Analysis & Coordinating Center (LDACC); NIH program management; Biospecimen collection; Pathology; eQTL manuscript working group; Battle A., Brown C.D., Engelhardt B.E., Montgomery S.B., 2017. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature* 550(7675):204–213.
- Wabitsch, M., Jensen, P.B., Blum, W.F., Christoffersen, C.T., Englaro, P., Heinze, E., Rascher, W., Teller, W., Tornqvist, H., Hauner, H., 1996. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 45 (10), 1435–1438.
- Yu, Z., Han, S., Cao, X., Zhu, C., Wang, X., Guo, X., 2012. Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 20 (2), 396–406.

**Auszug aus der Journal Summary List 2017 für**

Bopp SK, Heilbronner U, Schlattmann P, Mühleisen TW, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Stamm TJ, Merkl A, Herms S, Köhler S, Sterzer P, Hellweg R, Heinz A, Cichon S, Lang UE, Schulze TG, Adli M, Ricken R. Leptin gene polymorphisms are associated with weight gain during lithium augmentation in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019 Dec;29(2):211-221.

**European Neuropsychopharmacology** befand sich 2017 auf Platz 29 von 142 Zeitschriften in der Kategorie Psychiatrie

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,  
Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category  
Scheme: WoS

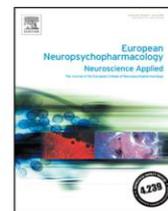
**Gesamtanzahl: 142 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	World Psychiatry	4,055	30.000	0.010540
2	JAMA Psychiatry	8,414	16.642	0.044550
3	Lancet Psychiatry	3,223	15.233	0.015210
4	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	42,369	13.391	0.037870
5	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,597	13.122	0.005520
6	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,494	11.982	0.056910
7	MOLECULAR PSYCHIATRY	18,460	11.640	0.047200
8	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
9	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	15,697	6.944	0.027700
10	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	24,537	6.544	0.042870
11	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	18,604	6.486	0.023410
12	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,482	6.250	0.019260
13	ADDICTION	18,607	5.953	0.028990
14	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	24,481	5.867	0.022960
15	Epidemiology and Psychiatric Sciences	950	5.684	0.003550
16	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	23,080	5.475	0.039400
17	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,989	5.182	0.004700
18	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	6,624	5.084	0.008440
19	DEPRESSION AND ANXIETY	7,923	5.043	0.015870
20	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,498	4.984	0.010890
21	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,808	4.738	0.010900
22	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,507	4.731	0.030420
23	Translational Psychiatry	5,384	4.691	0.021220
24	BIPOLAR DISORDERS	5,070	4.490	0.007870
25	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	3,675	4.266	0.006830
26	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,677	4.247	0.020820
27	CNS DRUGS	4,364	4.206	0.007540
28	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,823	4.185	0.013170
29	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,920	4.129	0.015110
29	EUROPEAN PSYCHIATRY	4,876	4.129	0.007890
31	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	14,397	4.000	0.022480



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



# Leptin gene polymorphisms are associated with weight gain during lithium augmentation in patients with major depression

Sandra K. Bopp<sup>a,1</sup>, Urs Heilbronner<sup>b,1</sup>, Peter Schlattmann<sup>c</sup>,  
 Thomas W. Mühleisen<sup>d,e</sup>, Tom Bschor<sup>f,g</sup>, Christoph Richter<sup>h,a</sup>,  
 Bruno Steinacher<sup>i</sup>, Thomas J. Stamm<sup>a,n</sup>, Angela Merkl<sup>a,j</sup>,  
 Stefan Herms<sup>e,k</sup>, Stephan Köhler<sup>a</sup>, Philipp Sterzer<sup>a</sup>,  
 Rainer Hellweg<sup>a</sup>, Andreas Heinz<sup>a</sup>, Sven Cichon<sup>d,e,o</sup>,  
 Undine E. Lang<sup>l</sup>, Thomas G. Schulze<sup>b,m</sup>, Mazda Adli<sup>a,j,1</sup>,  
 Roland Ricken<sup>a,1,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine Berlin, Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

<sup>b</sup>Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU Munich, Germany

<sup>c</sup>Department of Statistics, Informatics and Documentation, Friedrich-Schiller-University Jena, Jena, Germany

<sup>d</sup>Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Jülich, Germany

<sup>e</sup>Human Genomics Research Group and Division of Medical Genetics, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland

<sup>f</sup>Department of Psychiatry, Schlosspark Hospital Berlin, Berlin, Germany

<sup>g</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technical University of Dresden Medical School, Dresden, Germany

<sup>h</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Vivantes Hospital, Kaulsdorf, Berlin, Germany

<sup>i</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Vivantes Hospital Wenckebach, Berlin, Germany

<sup>j</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Fliedner Hospital Berlin, Berlin, Germany

<sup>k</sup>Institute of Human Genetics, University of Bonn, Bonn, Germany

<sup>l</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Psychiatric Clinics (UPK), University of Basel, Switzerland

<sup>m</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center, Georg-August-University, Göttingen, Germany

\* Corresponding author.

E-mail address: [roland.ricken@charite.de](mailto:roland.ricken@charite.de) (R. Ricken).

<sup>1</sup>These authors contributed equally to the manuscript.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.12.006>

0924-977X/© 2018 Published by Elsevier B.V.

Please cite this article as: S.K. Bopp, U. Heilbronner and P. Schlattmann et al., Leptin gene polymorphisms are associated with weight gain during lithium augmentation in patients with major depression, European Neuropsychopharmacology, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.12.006>

<sup>n</sup>Medical School Brandenburg Theodor Fontane, Neuruppin, Germany

<sup>o</sup>Institute of Medical Genetics and Pathology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Received 16 May 2018; received in revised form 29 November 2018; accepted 1 December 2018

Available online xxx

## KEYWORDS

Lithium;  
Depression;  
Weight gain;  
Leptin;  
SNP

## Abstract

Weight gain is a common adverse effect of lithium augmentation. Previous studies indicate an impact of genetic variants at the leptin gene on weight gain as a consequence of psychopharmacological treatment. The primary aim of our study was to identify variants at the leptin locus that might predict lithium-induced weight gain. The secondary aim was to investigate if these variants modulate leptin levels. In 180 patients with acute major depressive disorder, body mass index was measured before and after 4 weeks of lithium augmentation, in a subsample also after 4 and/or 7 months. In a subsample of 89 patients, leptin serum concentrations were measured before and during lithium augmentation. We used linear mixed model analyzes to investigate the effects of 2 polymorphisms at the leptin locus (rs4731426 and rs7799039, employing the respective proxy SNPs rs2278815 and rs10487506) on changes in body mass index and leptin levels. For both polymorphisms, which are in high linkage disequilibrium, body mass index was significantly lower in homozygous A-allele carriers than in carriers of other genotypes at baseline. Over the follow-up period, body mass index increased less in homozygous A-allele carriers of rs4731426 than in carriers of other genotypes. This was not the case for rs7799039. Neither polymorphism modulated leptin protein expression. Our study strongly supports the hypothesis that genetic variability at the leptin locus is involved in lithium augmentation-associated weight gain in major depressive disorder. Furthermore, Genotype-Tissue Expression data provide strong evidence that rs4731426 influences the expression of leptin messenger ribonucleic acid in fibroblasts.

© 2018 Published by Elsevier B.V.

## 1. Introduction

Lithium augmentation (LA) is an effective strategy in the treatment of major depressive disorder (MDD) (Bschor, 2014). Weight gain is a common adverse effect of lithium treatment that occurs in 25%–62% of patients (Livingstone and Rampes, 2006). Weight gain leads to obesity, increases the risk of developing metabolic disorders and is a serious reason for treatment interruption and a decreased quality of life (Vestergaard and Licht, 2001).

Leptin, an anorexigenic protein hormone, is primarily secreted by white adipose tissue. Through its hypothalamic receptor, leptin seems to influence several biological functions involved in the pathophysiology of obesity (e.g. Chen et al., 2016). It decreases body weight by both suppressing appetite and increasing energy expenditure (Morris and Rui, 2009).

Different polymorphisms in the leptin gene (LEP) are discussed to be involved in obesity, weight gain, and metabolic diseases (Dahlman and Arner, 2007; Yu et al., 2012). Over the past years, numerous studies were undertaken to discover genetic variants that may be involved in weight gain triggered by psychopharmacological treatment. However, the majority of studies focused on antipsychotic-induced weight gain (AIWG). Research on LEP polymorphisms focused mainly on rs7799039 (–2548 G/A) and produced inconsistent results (Lee and Bishop, 2011), although several studies found an association of the G allele of rs7799039 with AIWG (Ellingrod et al., 2007; Brandl et al., 2012). A small number of studies also analyzed other polymorphisms

in LEP, e.g. rs4731426 and rs10954173, and reported an association with AIWG (Brandl et al., 2012; Srivastava et al., 2008).

We found only 1 earlier study that explored polymorphisms in genes and their influence on weight gain during lithium treatment (Zill et al., 2003). This study found no association between polymorphisms in the alpha-subunit of the G(olf) gene and weight gain in 149 bipolar patients on lithium treatment.

In a previous study, we found an effect of leptin serum levels on weight gain during LA (Ricken et al., 2016). Genotype-dependent effects on leptin serum levels are described in the literature (Ben Ali et al., 2009; Kloiber et al., 2013). On the basis of these previous findings and the pharmacogenetic knowledge gap regarding lithium-induced weight gain, we investigated in a prospective cohort study the effect of polymorphisms in LEP on body mass index (BMI) and leptin serum levels during LA. The primary aim of our study was to identify polymorphisms in LEP that are associated with lithium-induced weight gain. The secondary aim was to investigate whether these variants modulate serum leptin levels.

## 2. Experimental procedures

### 2.1. Participants

A total of 185 patients with MDD were recruited between December 2008 and December 2012 at 12 psychiatric departments of the

Berlin Research Network on Depression, Berlin, Germany. BMI data were available for all 185 patients before and after 4 weeks of LA, for 61 patients after 4 months of LA and for 66 patients after 7 months of LA. Leptin serum levels were available for 89 patients before and after 4 weeks of LA. Inclusion criteria were as follows: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV diagnosis MDD, age older than 18 years, indication for antidepressant pharmacotherapy, insufficient response to previous adequate antidepressant treatment, clinical indication for LA and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) score  $\geq 12$  (Hamilton, 1960). The DSM-IV diagnosis was confirmed by the Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998). To control for potential population stratification, we analyzed the genome-wide data of the 185 participants together with data from the third phase of The International HapMap project (The International HapMap project, 2017). We carried out principal components analysis (PCA) with smartpca (version 13,050) to calculate ancestry components (Patterson et al., 2006). On the basis of a visualization of the first 2 principal components, we excluded 5 participants with high genetic divergence from our sample. The local ethics committee approved the study and written informed consent was obtained from all participants.

### 2.1.1. Procedures

Severity of depression, BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), and leptin serum concentrations (non-fasting) were measured at baseline and after 4 weeks of LA, and follow-up data were obtained after 4 or 7 months or both. Blood samples were collected by peripheral venipuncture. Obesity was defined as a BMI  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . All patients received individual doses of lithium carbonate and 1 or more antidepressants (see Table 1).

## 2.2. Laboratory analysis

DNA was extracted according to the manufacturer's recommendations (Chemagen, Baesweiler, Germany) and genotyped genome-wide by Infinium assays (Illumina, San Diego, CA, USA) for BeadChips Human660W-Quad and HumanOmni1-Quad.

Leptin levels were measured in the re-thawed serum samples with the RayBioHuman Leptin ELISA kit, according to the manufacturer's instructions.

## 2.3. Single nucleotide polymorphisms

Based on a literature search on LEP SNPs associated with obesity and psychopharmaceutical-induced weight gain, the marker content of the genome-wide assays, and the linkage disequilibrium (LD) patterns in Europeans between SNPs identified by the literature search, we selected three SNPs to be analyzed in the present study: rs7799039, rs10954173 and rs4731426.

These were investigated using proxy SNPs (rs10487506 for rs7799039, distance = 628 bp,  $r^2 = 1.000$ ,  $D' = 1.000$ ; rs11760956 for rs10954173, distance = 353 bp,  $r^2 = 1.000$ ,  $D' = 1.000$ ; and rs2278815 for rs4731426, distance = 219 bp,  $r^2 = 1.000$ ,  $D' = 1.000$ ).

We analyzed LD patterns in Europeans between these SNPs and found moderate LD between rs11760956 and both rs10487506 ( $r^2 = 0.487$ ,  $D' = 0.898$ ) and rs2278815 ( $r^2 = 0.664$ ,  $D' = 0.917$ ), but fairly high LD between rs2278815 and rs10487506 ( $r^2 = 0.766$ ,  $D' = 1.000$ ). Proxy search and LD between SNPs were determined using the SNAP proxy search (SNAP Proxy Search of the Broad Institute, 2016) with the 1000 Genomes Pilot 1 as reference. The SNPs were extracted from genome-wide genotype data. The positions of rs2278815 and rs10487506 (the SNPs that showed significant associations with BMI in the screening analyzes; see below) are visualized in Supplementary Material, Fig. 1.

When LD between rs2278815 and rs10487506 was determined empirically in our study sample, high LD between both markers ( $r^2 = 0.740$ ,  $D' = 1.000$ ) was confirmed.

Minor allele frequencies in our sample (rs2278815 (G): 0.467, rs10487506 (A): 0.458) were similar to those identified in the European population (rs2278815 (G): 0.446, rs10487506 (A): 0.442; using LDlink (2018)). Experimental clusterplots of the proxy variants rs2278815 and rs10487506 are visualized in Supplementary Material, Fig. 2.

## 2.4. Analysis of allele-specific expression

Data from the Genotype-Tissue Expression (GTEx) project (Genotype-Tissue Expression project, 2017) were used to evaluate the allele-specific expression of LEP mRNA for rs4731426 and rs2278815 in a multiple tissue quantitative trait locus (eQTL) comparison. The data request was executed on June 6, 2017, with GTEx Analysis Release V6p (dbGaP Accession phs000424.v6.p1).

### 2.4.1. Statistical analysis

We used random-intercept linear mixed models to investigate SNP effects on BMI. First, we performed a screening analysis to investigate the effect of each SNP on BMI. Second, we analyzed the effect of genotype on BMI with an additive genetic model for the 2 A/G SNPs that showed an association in the screening analysis (rs2278815 and rs10487506). Covariates were obesity before LA, sex, age, HDRS-17 score, and psychopharmacological co-medication with a high risk of weight gain (see Table 1). This last covariate also included antipsychotics known to be associated with weight gain, allowing us to correct for their effect on BMI. Third, we analyzed the effects on BMI of the AA versus the G allele. The covariates were the same as in the additive model. As a final step, we analyzed the effects of both SNPs on leptin serum concentration, with leptin level as the dependent variable and time, SNP, and SNP\*time interaction as covariates. We used a Referencing Type III test of fixed effects as an overall test for the respective term in the model. The results of this test, for example the overall effect of time at different time points, are presented in the Results section. Tables 2 and 3 show the estimates of the model's individual coefficients, for example the change in BMI at the individual measurement points compared with baseline. Model regression coefficients are reported together with their standard error (SE) estimates and a 95% confidence interval (CI). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess potential deviation from Gaussian distribution. The nominal significance level was set at 0.05 in all analyzes except in the screening analysis, for which it was set at 0.1. To control Type-I error cumulation in the separate linear mixed model analyzes of rs2278815 and rs10487506 (the SNPs that showed significant associations with BMI in the screening analyzes; see below) we used the software Single Nucleotide Polymorphism Spectral Decomposition (Nyholt, 2004). We determined an experiment-wide significance threshold required to keep Type-I error rate at 0.05 of 0.040. We used the Statistical Analysis System (SAS) software (version 9.4.) for the linear mixed models and SPSS (version 21) for descriptive statistics and a paired sample *t* test.

## 3. Results

### 3.1. Clinical characteristics

The demographic and clinical data are summarized in Table 1. A total of 446 BMI measurements were obtained from 180 patients. BMI increased significantly over the observation period. Allele distributions of the 3 SNPs did not

Table 1 Clinical data and results.

	n (%)	Minor allele	MAF	Mean (SD)*	n (%)	Mean (SD)*	n (%)	Mean (SD)*	n (%)	Mean (SD)*	P value **
Patients	185 (100)										
Female	117 (63.2)										
Male	68 (36.8)										
Obesity before LA	31 (16.8)										
MRWG	87 (47.0)										
rs2278815		G	0.47								
AA homozygous	53 (28.3)										
AG heterozygous	88 (47.1)										
GG homozygous	44 (23.5)										
rs10487506		A	0.46								
AA homozygous	42 (22.5)										
AG heterozygous	83 (44.4)										
GG homozygous	60 (32.1)										
Psychotropic comedication											
Antidepressants											
SSRI	91 (49.2)										
SNRI	54 (29.2)										
TCA	17 (9.2)										
Bupropione	10 (5.4)										
Agomelatine	33 (17.8)										
Mirtazapine	12 (14.1)										
MAO-I	5 (2.7)										
Atypical antipsychotics	51 (27.6)										
Antiepileptic drugs	14 (7.6)										
Benzodiazepines	43 (23.2)										
Low-potency antipsychotics	9 (4.9)										
Age	185 (100)			49.04 (13.63)							
Lithium serum level (mmol/ml) after four weeks of LA	159 (85.9)			0.705 (0.167)							
BMI	185 (100)			Before LA	185 (100)	After LA	185 (100)	First follow up	66 (35.7)	Second follow up	<0.05
	184 (99.5)			25.71 (5.45)	26.16 (5.42)	25.89 (4.22)	27.21 (5.60)				<0.05
HDRS-17 score	184 (99.5)			21.46 (5.40)	12.31 (7.08)						<0.05
Leptin serum level (in pg/ml)	89 (49.4)			265.78 (366.79)	304.73 (463.63)						<0.05

Legend: MAF = minor allele frequency; LA = Lithium augmentation; MRWG = Comedication with a risk for weight gain; SSRI = Serotonin Reuptake Inhibitors; SNRI = Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor; TCA = Tricyclic Antidepressant; MAO-I = Mono Amine Oxidase Inhibitor (Tramylcypromine); SD = standard deviation; HDRS-17 = Hamilton Depression Rating Scale; BMI = body mass index.  
\* result of descriptive statistics.  
\*\* result of paired sample t-test, for BMI the value before lithium augmentation was compared each with the value after 4 weeks (after lithium augmentation), after 4 months (first follow up) and after 7 months (second follow up); for HDRS-17 score and leptin serum level the value before lithium augmentation was compared each with the value after 4 weeks (after lithium augmentation).

## ARTICLE IN PRESS

JID: NEUPSY

[m6+;December 13, 2018;17:22]

Association of leptin polymorphisms with weight gain during LA

5

**Table 2** The effect of rs2278815 and rs10487506 genotypes and covariates on the course of BMI during LA.

SNP	Covariate	Genotype	Time*	Estimate**	Estimate***	95%- CI		t value	P value
						Lower	Upper		
rs2278815			1	23.14		20.57	25.71	17.76	<0.0001
			2		0.16	-0.27	0.57	0.70	0.486
			3		-0.37	-1.09	0.35	-1.02	0.309
			4		0.61	-0.06	1.27	1.80	0.074
		GA	1		1.28	0.005	2.56	1.98	0.049
		GG	1		1.72	0.17	3.27	2.18	0.030
		AA	1		0	.	.	.	.
		GA	2		0.18	-0.28	0.63	0.77	0.440
		GG	2		0.40	-0.15	0.94	1.44	0.151
		AA	2		0	.	.	.	.
		GA	3		1.18	0.36	2.00	2.84	0.005
		GG	3		1.58	0.63	2.52	3.29	0.001
		AA	3		0	.	.	.	.
		GA	4		0.81	-0.01	1.63	1.94	0.053
		GG	4		0.88	-0.05	1.81	1.87	0.063
		AA	4		0	.	.	.	.
		MRWG			-1.36	-2.43	-0.29	-2.51	0.013
	Sex: female			.	.	.	.	.	
	male			1.20	0.01	2.32	2.12	0.035	
	Age			0.01	-0.04	0.05	0.26	0.792	
	HDRS-17			10.82	9.38	12.27	14.78	<0.0001	
	Obesity before LA			-0.008	-0.03	0.02	-0.66	0.511	
rs10487506			1	23.01		20.28	25.73	16.66	<0.0001
			2		0.17	-0.29	0.63	0.72	0.470
			3		-0.13	-0.93	0.67	-0.32	0.746
			4		0.67	-0.01	1.35	1.93	0.054
		GA	1		1.84	0.45	3.23	2.61	0.010
		GG	1		1.49	-0.06	3.03	1.90	0.059
		AA	1		0	.	.	.	.
		GA	2		0.20	-0.29	0.70	0.80	0.425
		GG	2		0.20	-0.33	0.74	0.77	0.448
		AA	2		0	.	.	.	.
		GA	3		0.96	0.04	1.87	2.06	0.040
		GG	3		0.93	0.003	1.85	1.97	0.049
		AA	3		0	.	.	.	.
		GA	4		0.99	0.12	1.86	2.25	0.025
		GG	4		0.45	-0.43	1.34	1.01	0.313
		AA	4		0	.	.	.	.
		MRWG			-1.46	-2.55	-0.38	-2.66	0.009
	Sex: female			.	.	.	.	.	
	male			1.23	0.12	2.35	2.18	0.030	
	Age			0.01	-0.03	0.05	0.29	0.769	
	HDRS-17			-0.01	-0.03	0.02	-0.64	0.526	
	Obesity before LA			10.80	9.35	12.24	14.75	<0.0001	

Example of how to read the table: The estimated BMI for rs10487506 AA carriers at time 3 is calculated as follows: (estimated BMI at time 1 in AA: 23.01) + (estimated BMI at time 3 in AA: - 0.13) = 22.88

Legend: LA=Lithium augmentation; MRWG=Comedication with a risk for weight; HDRS-17=Hamilton Depression Rating Scale; BMI=body mass index; CI=confidence intervall.

\* duration LA: 1 = baseline (before LA), 2 = after 4 weeks of LA (study endpoint), 3 = after 4 months of LA (first follow up visit), 4 = after 7 months of LA (second follow up visit).

\*\* effect of time displayed for AA-genotype as reference-genotype in BMI in kg/m<sup>2</sup>.

\*\*\* difference in BMI compared to the reference-value of AA.

**Table 3** The effect of the AA genotype and G allele genotypes of rs2278815 and rs10487506 and covariates on the course of BMI during LA.

SNP	Covariate	Genotype	Time*	Estimate**	Estimate***	95%- CI		t value	P value
						Lower	Upper		
rs2278815			1	23.25		22.70	25.80	17.97	<0.0001
			2		0.15	-0.27	0.57	0.70	0.482
			3		-0.37	-1.09	0.34	-1.02	0.308
			4		0.60	-0.06	1.27	1.80	0.072
		AA***	1		0	.	.	.	.
		GG or GA	1		1.41	0.20	2.62	2.30	0.023
		AA	2		0	.	.	.	.
		GG or GA	2		0.25	-0.18	0.67	1.14	0.254
		AA	3		0	.	.	.	.
		GG or GA	3		1.31	0.53	2.08	3.33	0.001
		AA	4		0	.	.	.	.
		GG or GA	4		0.83	0.08	1.58	2.17	0.031
		MRWG			-1.36	-2.43	-0.29	-2.51	0.013
		Sex: female			.	.	.	.	.
		male			1.20	0.08	2.32	2.12	0.036
		Age			0.003	-0.04	0.04	0.16	0.873
		HDRS-17			-0.01	-0.03	0.02	-0.65	0.514
	Obesity before LA			10.85	9.41	12.29	14.84	<0.0001	
rs10487506			1	22.82		20.17	25.47	16.98	<0.0001
			2		0.17	-0.29	0.72	0.69	0.472
			3		-0.13	-0.93	0.66	-0.33	0.742
			4		0.66	-0.01	1.34	1.93	0.054
		AA***	1		0	.	.	.	.
		GG or GA	1		1.71	0.41	3.02	2.59	0.010
		AA	2		0	.	.	.	.
		GG or GA	2		0.20	-0.26	0.66	0.87	0.385
		AA	3		0	.	.	.	.
		GG or GA	3		0.94	0.10	1.78	2.21	0.028
		AA	4		0	.	.	.	.
		GG or GA	4		0.73	-0.04	1.50	1.88	0.062
		MRWG			-1.42	-2.48	-0.35	-2.63	0.009
		Sex: female			.	.	.	.	.
		male			1.23	0.12	2.35	2.18	0.030
		Age			0.01	-0.03	0.05	0.29	0.769
		HDRS-17			-0.01	-0.03	0.02	-0.65	0.515
	Obesity before LA			10.80	9.36	12.24	14.80	<0.0001	

Example of how to read the table: The estimated BMI for patients with the rs10487506 G allele at time 3 is calculated as follows: (estimated BMI at time 1 in AA: 22.82) + (estimated BMI at time 3 in AA: -0.13) + (estimated BMI at time 3 in GG or GA: 0.94) = 23.63  
 Legend: LA=Lithium augmentation; MRWG=Comedication with a risk for weight; HDRS-17=Hamilton Depression Rating Scale; BMI=body mass index; CI=confidence interval.

\* Duration LA: 1=baseline (before LA), 2=after 4 weeks of LA (study endpoint), 3=after 4 months of LA (first follow up visit), 4=after 7 months of LA (second follow up visit).

\*\* effect of time displayed for AA-genotype as reference-genotype in BMI in kg/m<sup>2</sup>.

\*\*\* difference in BMI compared to the reference-value of AA.

deviate significantly from the Hardy-Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ).

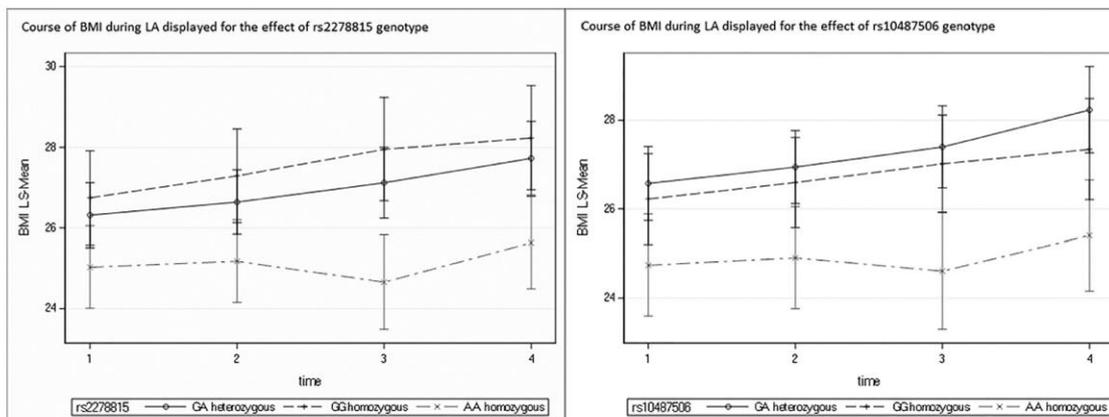
further analyzes. The effects of rs2278815 and rs10487506 were analyzed in separate statistical models.

### 3.1.1. Screening analysis

We found significant effects of rs2278815 ( $P=0.025$ ) and rs10487506 ( $P=0.028$ ) on BMI. However, rs11760956 did not influence BMI ( $P=0.124$ ) and was therefore not included in

### 3.2. Additive genetic models

Fig. 1 displays the course of BMI during the study period, stratified according to the genotypes of rs2278815



**Fig. 1** LA = lithium augmentation; BMI = body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) time: 1 = baseline (before LA), 2 = after 4 weeks of LA (study endpoint); 3 = after 4 months of LA (first follow up visit), 4 = after 7 months of LA (second follow up visit)  
For values of 95%-confidence intervals see [Table 2](#).

and rs10487506. The detailed parameters of both statistical models, including all covariates, are displayed in [Table 2](#).

Rs2278815 ( $P=0.004$ ), time ( $P<0.0001$ ), and the rs2278815\*time interaction ( $P=0.030$ ) showed significant effects on BMI. Medication with a risk for weight gain (MRWG) had a significant negative effect on BMI ( $P=0.013$ ), whereas obesity before LA ( $P<0.0001$ ) had a significant positive effect. Sex was significant ( $P=0.035$ ), with males having a higher BMI, whereas HDRS-17 score ( $P=0.511$ ) and age ( $P=0.792$ ) were not.

Both rs10487506 ( $P=0.004$ ) and time ( $P<0.0001$ ) showed significant effects on BMI, whereas the rs10487506\*time interaction did not ( $P=0.217$ ). Again in this model, MRWG had a significant negative effect on BMI ( $P=0.009$ ), and obesity before LA ( $P<0.0001$ ) had a significant positive effect. Sex was significant ( $P=0.037$ ), with males having a higher BMI, whereas HDRS-17 score ( $P=0.526$ ) and age ( $P=0.879$ ) were not.

### 3.3. Genotype models (AA versus G allele carriers)

Because the courses of BMI observed in AA carriers differed from those in GG and GA carriers, we analyzed potential G allele-specific effects on BMI by pooling GA and GG carriers for each SNP. [Fig. 2](#) displays the course of BMI during the study period for rs2278815 and rs10487506, each stratified according to allele (AA versus G allele). Detailed parameters of both statistical models, including all covariates, are shown in [Table 3](#).

Both rs2278815 (AA/AG + GG;  $P=0.001$ ) and the rs2278815 (AA/AG + GG)\*time-interaction ( $P=0.006$ ) had significant negative effects on BMI; the latter may be interpreted as an influence of 1 or more G alleles on BMI over time. Patients homozygous for the A allele of rs2278815 had a significantly lower BMI and smaller BMI increase than patients with 1 or more G alleles. In this

model, covariates with significant positive effects were time ( $P<0.0001$ ) and obesity before LA ( $P<0.0001$ ). MRWG had a significant negative effect ( $P=0.013$ ). Sex ( $P=0.036$ ) was significant, with males having a higher BMI, whereas HDRS-17 score ( $P=0.514$ ) and age ( $P=0.873$ ) were not.

Rs10487506 (AA/AG + GG) had a significant negative effect on BMI ( $P=0.001$ ). The rs10487506 (AA/AG + GG)\*time-interaction ( $P=0.087$ ) was not significant. In this model, time ( $P<0.0001$ ) and obesity before LA ( $P<0.0001$ ) had a significant positive effect. MRWG showed a significant negative effect ( $P=0.009$ ). Sex ( $P=0.030$ ) was significant, with males having a higher BMI, whereas HDRS-17 score ( $P=0.514$ ) and age ( $P=0.769$ ) were not.

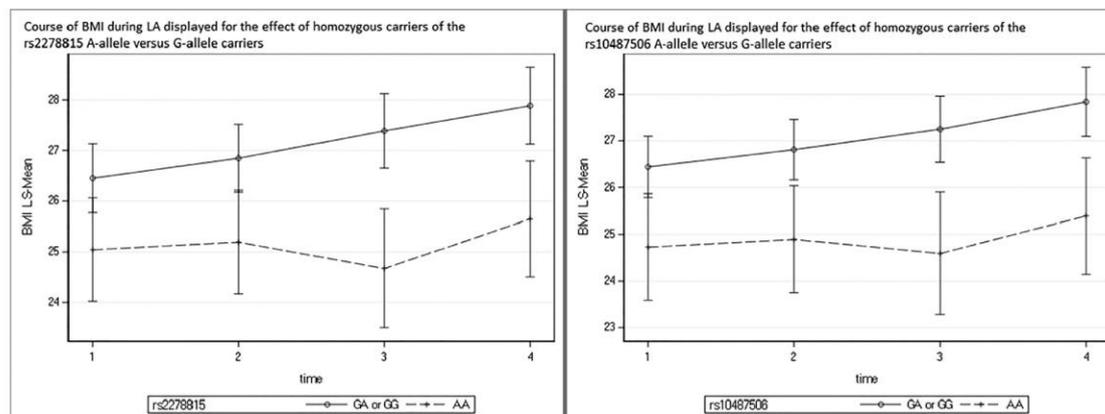
### 3.4. Influence of the genotype on leptin serum concentration

A total of 178 measurements of leptin levels from 89 patients were available for analysis. The distribution of leptin levels in blood serum was right-skewed. Therefore, we used logarithmic transformation (common logarithm) for analysis. We found no effect of rs2278815 ( $P=0.554$ ), rs2278815\*time ( $P=0.462$ ), rs10487506 ( $P=0.242$ ), or rs10487506\*time ( $P=0.435$ ) on leptin levels.

### 3.5. Allele-specific effects on leptin expression

In a multiple-tissue eQTL comparison, the A allele of rs2278815 mediated a significant upregulation of LEP expression (ENSG00000174697.4) in fibroblasts ( $P=6.86 \times 10^{-9}$ , effect size = 0.19, GTEx variant 7\_127,881,851\_G\_A\_b37). See Supplementary Material, Table 1 and [Fig. 3](#).

The direction of effect by the A allele of rs4731426 was similar and significant. The eQTL comparison found no effect of either SNP in other tissues, such as human adipocytes or adult brain.



**Fig. 2** LA = lithium augmentation; BMI = body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) time: 1 = baseline (before LA), 2 = after 4 weeks of LA (study endpoint); 3 = after 4 months of LA (first follow up visit), 4 = after 7 months of LA (second follow up visit) For values of 95%-confidence intervals see [Table 3](#).

#### 4. Discussion

We studied the influence of polymorphisms in LEP on weight gain and leptin serum levels during LA in patients with MDD. We found a significant genotype-dependent effect of LA on BMI for rs2278815 and rs10487506. For both SNPs, AA carriers had a significantly lower BMI than GA and GG carriers. Moreover, rs2278815 showed a significant effect on the course of BMI during LA: BMI increased less in AA carriers than in GA and GG carriers.

Because genotype data of rs4731426 were not available for our sample, we determined rs2278815 as a proxy marker for rs4731426. In a 6-week open-label study of olanzapine performed in North India, Srivastava et al. genotyped 14 polymorphisms, including both rs2278815 and rs4731426, in 154 patients with schizophrenia and found that the minor allele of rs4731426 (G) was associated with weight gain. The group also analyzed the effect of rs2278815 on weight gain but did not find a significant association (Srivastava et al., 2008). Given the strong LD between the genotypes of rs4731426 and those of rs2278815 in Europeans, we were surprised that the result of the study by Srivastava et al. was inconsistent with ours, especially because a similar pattern of high LD has been observed in the North Indian Gujarati population (LDlink, 2017). Srivastava et al. found a low LD ( $r^2 = 0.199$ ) between rs4731426 and rs2278815 in their patient sample, however, which seems to explain this apparent discrepancy.

Dasgupta et al. studied 304 obese individuals and 309 controls in the South Indian population and found that rs4731426 was associated with BMI (Dasgupta et al., 2014). However, the study reported that the C allele was both the minor and the effect allele of rs4731426 associated with higher BMI. These results are not in line with the study by Srivastava et al. As argued by Dasgupta (personal communication), differences in minor allele frequencies between the 2 study samples may be due to differences between the North and South Indian sub-populations (Juyal et al., 2014). These putative population differences are not reflected in

the South Indian Telugu population, where G was also found to be the minor allele of rs4731426, but may exist nevertheless. The observation of different effect alleles at 1 locus, as in the studies by Srivastava et al. and Dasgupta et al., is not uncommon, even in similar ethnic groups. These so-called “flip-flop effects” may indicate that the SNP in question is correlated with a causal variant at another locus (Lin et al., 2007). Rs4731426 may therefore not be the causal variant mediating the observed effect of lithium on weight gain. In support of this interpretation, rs2278815 and rs4731426 do not lead to known sequence variation in the LEP transcripts and are not known to affect splicing (Erez et al., 2011). Therefore, putative effects on leptin levels may be secondary to variants in high LD to rs2278815 or rs4731426. We may have been unable to detect a genotype effect on circulating leptin levels also because of the tissue specificity of leptin. GTEx data suggest that rs2278815 functions as a fibroblast-specific eQTL, i.e. the A allele mediates an upregulation of LEP mRNA expression. Although leptin protein secretion and expression of LEP mRNA have been shown in human fibroblasts (Glasow et al., 2001), multiple-tissue eQTL comparison data did not find this effect in other tissues. Genotype-specific leptin secretion by fibroblasts may thus contribute to total leptin in plasma (Glasow et al., 2001). However, its effects may be small and thus harder to detect, which might partially account for the disruptions in the relationship between BMI and leptin levels observed in our study.

In our study, AA carriers of rs10487506, a proxy SNP for rs7799039, had a significantly lower BMI than G allele carriers but showed only a trend towards a smaller BMI increase during LA. The A allele in rs10487506 corresponds to the A allele in rs7799039, given local and worldwide minor allele distributions. Studies of rs7799039 identified an association with AIWG (Lee and Bishop, 2011), but the direction of the allelic association is unclear (Templeman et al., 2005; Calarge et al., 2009; Perez-Iglesias et al., 2010). Rs7799039 is a functional SNP located in the promoter region of LEP and may regulate the rate of mRNA transcription and leptin

secretion. In 39 unmedicated, non-obese females, Hoffstedt et al. found a 50% higher rate of leptin secretion and 60% more LEP mRNA transcription in rs7799039 AA carriers than in G carriers (Hoffstedt et al., 2002). Other studies also found higher leptin levels in rs7799039 AA carriers (Dasgupta et al., 2014; Marcello et al., 2015). However, in the present study we did not find an association between rs10487506 and leptin levels. Two earlier studies also did not find an association of leptin levels with rs7799039 in 190 long-term clozapine-treated patients with schizophrenia (Klemettilä et al., 2015) or with rs10487506 in 3 consanguineous families with obesity (Fourati et al., 2013). The reasons for these discrepant findings are hard to pinpoint and may be due to many factors, such as differences in medication (lithium versus antipsychotics), low statistical power of the present study because of missing data, and participant characteristics (patients versus general population), including ethnicity.

Lithium acts as a direct (Klein and Melton, 1996) and indirect (Li et al., 2007) inhibitor of the enzyme glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3B). Through inhibition of GSK3B, lithium activates the Wnt signaling system (Meffre et al., 2014). Activated Wnt signaling was shown to inhibit adipogenesis (Ross et al., 2000; Longo et al., 2004). Furthermore, Wnt signaling activation through insulin injection is associated with increased expression of LEP mRNA in adipocytes in both mice (Chen et al., 2015) and humans (Wabitsch et al., 1996), providing a putative molecular interface for the interaction of lithium and leptin. Increased plasma leptin levels were observed in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and healthy people after insulin infusion (Malmström et al., 1996). In an earlier study, our group found increased leptin serum levels in 89 patients after 4 weeks of LA (Ricken et al., 2016). This finding is in line with 1 earlier study that found higher leptin levels after lithium treatment (Atmaca et al., 2002) but not with other research (Baptista et al., 2000; Himmerich et al., 2005; Soeiro-de-Souza et al., 2014). As demonstrated in the present study, genetic variation of LEP is able to modulate the relationship between weight gain and lithium treatment. However, an integrative model has yet to be developed.

In conclusion, AA carriers of rs2278815 may be less susceptible to weight gain during LA, which makes this SNP a promising biomarker for clinical risk assessment and prediction of adverse effects. Further studies are needed to confirm our findings in independent replication samples and to formulate a comprehensive model of the interaction of LEP and leptin levels in lithium treatment in affective disorders.

## Conflict of interest

Author Köhler received speaker honoraria from Aristo pharma. Author Hellweg received speaker honoraria from Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merz, and Otsuka. He is a consultant to Lundbeck and Otsuka. Author Adli received grants/research support from the Alfred Herrhausen Society and Servier. He received speaker honoraria from Deutsche Bank, the German Federal Agency for Civic Education, ViiV, Gilead Sciences, MSD, Servier, aristo and Lundbeck and has been a consultant to Lundbeck, Merz, mytomorrows, Deutsche Bank and MSD. Author Ricken

received an unrestricted research grant from Aristo. Authors Bopp, Heilbronner, Schlattmann, Mühleisen, Bschor, Richter, Steinacher, Stamm, Merkl, Herms, Sterzer, Heinz, Cichon, Lang and Schulze declare no potential conflict of interest.

## Author contributions

Authors Bopp and Heilbronner contributed equally as first authors. Authors Ricken and Adli contributed equally as last authors. Author Ricken had full access to all data and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Authors Ricken and Adli designed the study and wrote the protocol. Authors Bopp, Heilbronner, Schlattmann and Mühleisen undertook the statistical analysis. Authors Bopp, Heilbronner, Ricken and Mühleisen managed the literature searches and analyzes. Authors Bopp, Heilbronner and Ricken wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

## Role of the funding source

The study was funded by sources of the Mood Disorders Research Unit of Charité University Medicine, Berlin, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Charité Mitte (CCM) and by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): [www.kfo241.de](http://www.kfo241.de): SCHU 1603/5-1 and [www.PsyCourse.de](http://www.PsyCourse.de): SCHU 1603 /7-1. Neither the Mood Disorders Research Unit of Charité University Medicine nor the DFG had no further role in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report and in the decision to submit the paper for publication.

## Acknowledgments

We thank Jacquie Klesing, freelance Board-certified Editor in the Life Sciences (ELS) and Thomas Furlong, who provided editorial support for this manuscript.

## Supplementary material

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.euroneuro.2018.12.006](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.12.006).

## References

- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., Ustundag, B., 2002. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 46 (2), 67-69.
- Baptista, T., Lacruz, A., de Mendoza, S., Guillén, M.M., Burguera, J.L., de Burguera, M., Hernández, L., 2000. Endocrine effects of lithium carbonate in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 24 (1), 1-16.
- Ben Ali, S., Kallel, A., Ftouhi, B., Sediri, Y., Feki, M., Slimane, H., Jemaa, R., Kaabachi, N., 2009. Association of G-2548A LEP polymorphism with plasma leptin levels in Tunisian obese patients. *Clin. Biochem.* 42 (7-8), 584-588.

- Brandl, E.J., Frydrychowicz, C., Tiwari, A.K., Lett, T.A., Kitzrow, W., Büttner, S., Ehrlich, S., Meltzer, H.Y., Lieberman, J.A., Kennedy, J.L., Müller, D.J., Puls, I., 2012. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 38 (2), 134-141.
- Bschor, T., 2014. Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs* 74 (8), 855-862.
- Calarge, C.A., Ellingrod, V.L., Zimmerman, B., Acion, L., Sivitz, W.I., Schlechte, J.A., 2009. Leptin gene -2548 G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents. *Psychiatr. Genet.* 19 (6), 320-327.
- Chen, Z.L., Shao, W.J., Xu, F., Liu, L., Lin, B.S., Wie, X.H., Song, Z.L., Lu, H.G., Fantus, I.G., Wenig, J.P., Jin, T.R., 2015. Acute Wnt pathway activation positively regulates leptin gene expression in mature adipocytes. *Cell Signal.* 27 (3), 587-597.
- Chen, H., Fajol, A., Hoene, M., Zhang, B., Schleicher, E.D., Lin, Y., Calaminus, C., Pichler, B.J., Weigert, C., Häring, H.U., Lang, F., Föller, M., 2016. PI3K-resistant GSK3 controls adiponectin formation and protects from metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113 (20), 5754-5759.
- Dahlman, I., Arner, P., 2007. Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue. *Int. J. Obes. (Lond.)* 31 (11), 1629-1641.
- Dasgupta, S., Salman, M., Siddalingaiah, L.B., Lakshmi, G.L., Xaviour, D., Sreenath, J., 2014. Genetic variants in leptin: determinants of obesity and leptin levels in south Indian population. *Adipocyte* 4 (2), 135-140.
- Ellingrod, V.L., Bishop, J.R., Moline, J., Lin, Y.C., Miller, D.D., 2007. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* 40 (1), 57-62.
- Erez, G., Tirosh, A., Rudich, A., Meiner, V., Schwarzfuchs, D., Sharon, N., Shpitz, S., Blüher, M., Stumvoll, M., Thiery, J., Fiedler, G.M., Friedlander, Y., Leiterstorf, E., Shai, I., 2011. Phenotypic and genetic variation in leptin as determinants of weight regain. *Int. J. Obes. (Lond.)* 35 (6), 785-792.
- Fourati, M., Mnif, M., Kharrat, N., Charfi, N., Kammoun, M., Fendri, N., Sessi, S., Abid, M., Rebai, A., Fakhfakh, F., 2013. Association between Leptin gene polymorphisms and plasma leptin level in three consanguineous families with obesity. *Gene* 527 (1), 75-81.
- Glasow, A., Kiess, W., Anderegg, U., Berthold, A., Bottner, A., Kratzsch, J., 2001. Expression of leptin (Ob) and leptin receptor (Ob-R) in human fibroblasts: regulation of leptin secretion by insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (9), 4472-4479.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
- Himmerich, H., Koethe, D., Schuld, A., Yassouridis, A., Pollmächer, T., 2005. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology (Berl)* 179 (2), 447-451.
- Hoffstedt, J., Eriksson, P., Mottagui-Tabar, S., Arner, P., 2002. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm. Metab. Res.* 34 (7), 355-359.
- Juyal, G., Mondal, M., Luisi, P., Laayouni, H., Sood, A., Midha, V., Heutink, P., Bertranpetit, J., Thelma, B.K., Casals, F., 2014. Population and genomic lessons from genetic analysis of two Indian populations. *Hum. Genet.* 133 (10), 1273-1287.
- Klein, P.S., Melton, D.A., 1996. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 (16), 8455-8459.
- Klemettilä, J.P., Kampman, O., Seppälä, N., Viikki, M., Hämäläinen, M., Moilanen, E., Mononen, N., Lehtimäki, T., Leinonen, E., 2015. Association study of the HTR2C, leptin and adiponectin genes and serum marker analyzes in clozapine treated long-term patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 30 (2), 296-302.
- Kloiber, S., Ripke, S., Kohli, M.A., Reppermund, S., Salyakina, D., Uher, R., McGuffin, P., Perlis, R.H., Hamilton, S.P., Pütz, B., Hennings, J., Brückl, T., Klengel, T., Bettecken, T., Ising, M., Uhr, M., Dose, T., Unschuld, P.G., Zihl, J., Binder, E., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., Lucae, S., 2013. Resistance to antidepressant treatment is associated with polymorphisms in the leptin gene, decreased leptin mRNA expression, and decreased leptin serum levels. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23 (7), 653-662.
- LDlink, 2017. <https://analysistools.nci.nih.gov/LDlink/> Accessed March 11, 2017.
- LDlink, 2018. <https://analysistools.nci.nih.gov/LDlink/> Accessed November 5, 2018.
- Lee, A.K., Bishop, J.R., 2011. Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated weight gain and obesity-related complications. *Pharmacogenomics* 12 (7), 999-1016.
- Li, X., Friedman, A.B., Zhu, W., Wang, L., Boswell, S., May, R.S., Davis, L.L., Jope, R.S., 2007. Lithium regulates glycogen synthase kinase-3beta in human peripheral blood mononuclear cells: implication in the treatment of bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 61 (2), 216-222.
- Lin, P.I., Vance, J.M., Pericak-Vance, M.A., Martin, E.R., 2007. No gene is an island: the flip-flop phenomenon. *Am. J. Hum. Genet.* 80 (5), 1002.
- Livingstone, C., Rampes, H., 2006. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J. Psychopharmacol.* 20 (3), 347-355.
- Longo, K.A., Wright, W.S., Kang, S., Gerin, I., Chiang, S.H., Lucas, P.C., Opp, M.R., MacDougald, O.A., 2004. Wnt10b inhibits development of white and brown adipose tissues. *J. Biol. Chem.* 279 (34), 35503-35509.
- Malmström, R., Taskinen, M.R., Karonen, S.L., Yki-Järvinen, H., 1996. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 39 (8), 993-996.
- Marcello, M.A., Calixto, A.R., de Almeida, J.F., Martins, M.B., Cunha, L.L., Cavalari, C.A., Etchebehere, E.C., da Assumpção, L.V., Geloneze, B., Carvalho, A.L., Ward, L.S., 2015. Polymorphism in LEP and LEPR may modify leptin levels and represent risk factors for thyroid cancer. *Int. J. Endocrinol.* 2015, 173218.
- Meffre, D., Grenier, J., Bernard, S., Courtin, F., Dudev, T., Shackelford, G., Jafarian-Tehrani, M., Massaad, C., 2014. Wnt and lithium: a common destiny in the therapy of nervous system pathologies. *Cell Mol. Life Sci.* 71 (7), 1123-1148.
- Morris, D.L., Rui, L., 2009. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297 (6), E1247-E1259.
- Nyholt, D.R., 2004. A simple correction for multiple testing for SNPs in linkage disequilibrium with each other. *Am. J. Hum. Genet.* 74 (4), 765-769.
- Patterson, N., Price, A.L., Reich, D., 2006. Population structure and eigenanalysis. *PLOS Genet.* 2 (12), e190.
- Perez-Iglesias, R., Mata, I., Amado, J.A., Berja, A., Garcia-Unzueta, M.T., Martinez Garcia, O., Arranz, M.J., Vazquez-Barquero, J.L., Crespo-Facorro, B., 2010. Effect of FTO, SH2B1, LEP, and LEPR polymorphisms on weight gain associated with antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 30 (6), 661-666.
- Ricken, R., Bopp, S., Schlattmann, P., Himmerich, H., Bschor, T., Richter, C., Stamm, T.J., Bauer, F., Heinz, A., Hellweg, R., Lang, U.E., Adli, M., 2016. Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. *Psychoneuroendocrinology* 71, 31-35.
- Ross, S.E., Hemati, N., Longo, K.A., Bennett, C.N., Lucas, P.C., Erickson, R.L., MacDougald, O.A., 2000. Inhibition of adipogenesis by Wnt signalling. *Science* 289 (5481), 950-953.

## ARTICLE IN PRESS

JID: NEUPSY

[m6+;December 13, 2018;17:22]

Association of leptin polymorphisms with weight gain during LA

11

- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 (Suppl 20), 22-33 quiz 34-57.
- SNAP Proxy Search of the Broad Institute, 2016. <http://www.broadinstitute.org/mpg/snap/index.php> Accessed December 20, 2016.
- Soeiro-de-Souza, M.G., Gold, P.W., Brunoni, A.R., de Sousa, R.T., Zanetti, M.V., Carvalho, A.F., Gattaz, W.F., Machado-Vieira, R., Teixeira, A.L., 2014. Lithium decreases plasma adiponectin levels in bipolar depression. *Neurosci. Lett.* 564, 111-114.
- Srivastava, V., Deshpande, S.N., Nimgaonkar, V.L., Lerer, B., Thelma, B., 2008. Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes. *Pharmacogenomics* 9 (8), 1055-1068.
- Templeman, L.A., Reynolds, G.P., Arranz, B., San, L., 2005. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet. Genom.* 15 (4), 195-200.
- The Genotype-Tissue Expression project, 2017. The GTEx Project was supported by the Common Fund of the Office of the Director of the National Institutes of Health, and by NCI, NHGRI, NHLBI, NIDA, NIMH, and NINDS. <https://www.gtexportal.org/home/documentationPage> Accessed June 6, 2017.
- The International HapMap project, 2017. <http://www.sanger.ac.uk/resources/downloads/human/hapmap3.html> Accessed March 12, 2017.
- Vestergaard, P., Licht, R.W., 2001. 50 Years with lithium treatment in affective disorders: present problems and priorities. *World J. Biol. Psychiatry* 2 (1), 18-26.
- Wabitsch, M., Jensen, P.B., Blum, W.F., 1996. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 45 (10), 1435-1438.
- Yu, Z., Han, S., Cao, X., Zhu, C., Wang, X., Guo, X., 2012. Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes. (Silver Spring)* 20 (2), 396-406.
- Zill, P., Malitas, P.N., Bondy, B., Engel, R., Boufidou, F., Behrens, S., Alevizos, B.E., Nikolaou, C.K., Christodoulou, G.N., 2003. Analysis of polymorphisms in the alpha-subunit of the olfactory G-protein Golf in lithium-treated bipolar patients. *Psychiatr. Genet.* 13 (2), 65-69.

**Auszug aus der Journal Summary List 2016** für Ricken R, Bopp S, Schlattmann P, Himmerich H, Bschor T, Richter C, Stamm TJ, Bauer F, Heinz A, Hellweg R, Lang UE, Adli M. Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Sep;71:31-5.

**Psychoneuroendocrinology** befand sich 2016 auf Platz 35 von 281 Zeitschriften in der Kategorie Psychiatrie

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category  
 Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 281 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	World Psychiatry	3,153	26.561	0.009520
1	World Psychiatry	3,153	26.561	0.009520
3	JAMA Psychiatry	6,112	15.307	0.035710
3	JAMA Psychiatry	6,112	15.307	0.035710
5	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	41,446	14.176	0.042640
5	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	41,446	14.176	0.042640
7	MOLECULAR PSYCHIATRY	17,452	13.204	0.049670
8	Lancet Psychiatry	1,636	11.588	0.007800
8	Lancet Psychiatry	1,636	11.588	0.007800
10	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	41,859	11.412	0.067400
11	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,245	8.964	0.005080
11	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,245	8.964	0.005080
13	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	15,093	7.575	0.030320
13	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	15,093	7.575	0.030320
15	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	27,955	7.349	0.034720
16	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,783	6.790	0.012800
16	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,783	6.790	0.012800
18	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	18,262	6.442	0.019860
18	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	18,262	6.442	0.019860
20	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	23,920	6.403	0.046670
21	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	23,445	6.347	0.024990
21	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	23,445	6.347	0.024990
23	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	16,890	6.226	0.023820
23	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	16,890	6.226	0.023820
25	ADDICTION	17,772	5.789	0.030290
25	ADDICTION	17,772	5.789	0.030290
27	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	19,061	5.291	0.023050
27	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	19,061	5.291	0.023050
29	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	21,253	5.230	0.038380
29	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	21,253	5.230	0.038380
31	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,759	5.165	0.004970
31	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,759	5.165	0.004970
33	DEPRESSION AND ANXIETY	7,146	4.971	0.016970
33	DEPRESSION AND ANXIETY	7,146	4.971	0.016970
35	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	14,409	4.788	0.028830



## Short Communication

## Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation



Roland Ricken<sup>a,\*</sup>, Sandra Bopp<sup>a</sup>, Peter Schlattmann<sup>b</sup>, Hubertus Himmerich<sup>c</sup>,  
Tom Bschor<sup>d,e</sup>, Christoph Richter<sup>a,f</sup>, Thomas J. Stamm<sup>a</sup>, Frank Bauer<sup>g</sup>, Andreas Heinz<sup>a</sup>,  
Rainer Hellweg<sup>a</sup>, Undine E. Lang<sup>h</sup>, Mazda Adli<sup>a,g</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine Berlin, Campus Mitte, Berlin, Germany

<sup>b</sup> Department of statistics, informatics and documentation, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Germany

<sup>c</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Leipzig, Leipzig, Germany

<sup>d</sup> Department of Psychiatry, Schlosspark-Klinik Berlin; Berlin, Germany

<sup>e</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technical University of Dresden Medical School, Dresden, Germany

<sup>f</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Vivantes Wenckebach Klinikum, Berlin, Germany

<sup>g</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Fliedner Klinik Berlin, Berlin, Germany

<sup>h</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Psychiatric Clinics (UPK), Switzerland

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 8 December 2015

Received in revised form 26 March 2016

Accepted 15 April 2016

## Keywords:

leptin

weight gain

lithium augmentation

depression

## ABSTRACT

**Background:** Meta-analytical data show lithium augmentation (LA) as an effective treatment strategy in major depression. Weight-gain is a common side effect of LA. The proteohormone leptin is discussed to be involved in the pathophysiology of weight gain induced by psychopharmacological treatment. The purpose of our study was to investigate the association of leptin and body mass index (BMI) during LA in a prospective cohort study.

**Methods:** Leptin serum concentrations and body mass index (BMI) were measured in a total of 89 acute depressive patients before and then after four weeks of LA.

**Results:** In a linear mixed model analysis the following variables had a significant positive effect on BMI: time (equal with "treatment effect of LA";  $F_{1,83} = 6.05$ ;  $p = 0.016$ ) and leptin ( $F_{1,111} = 13.83$ ;  $p = 0.0003$ ) as well as the covariates male gender ( $F_{1,89} = 5.08$ ;  $p = 0.027$ ) and adiposity ( $F_{1,85} = 105.13$ ;  $p < 0.0001$ ).

**Limitations:** If the reported effect of leptin on BMI is specific to LA remains unclear without a control group.

**Conclusion:** Leptin signalling might be involved in lithium-induced weight-gain.

© 2016 Published by Elsevier Ltd.

## 1. Introduction

In case of nonresponse to antidepressant-treatment the add-on treatment with lithium – the so-called lithium augmentation (LA) – is an effective strategy in the treatment of major depressive disorder (MDD). Weight gain is a common side effect of lithium treatment – it can lead to obesity, metabolic diseases and it is a significant reason for treatment discontinuation and decreased life quality. The underlying mechanism of lithium induced weight gain is incompletely understood.

Leptin, a pro-inflammatory, anorexigenic peptide hormone, is primarily secreted by the white adipose tissue. Binding to its hypothalamic receptor, leptin seems to influence several biological functions involved in the pathophysiology of obesity: it decreases body weight both by suppressing appetite and by increasing energy expenditure. Leptin levels are elevated in obese subjects and several lines of evidence show that leptin receptor resistance plays a key role in the pathophysiology of adiposity (Maffei et al., 1995; Lu, 2007).

Weight gain during treatment with psychiatric drugs is discussed to be associated with an increase in leptin levels. Therefore leptin and leptin receptor resistance, respectively, could play an important role in weight gain induced by psychiatric pharmacotherapy. There are several studies investigating leptin levels and weight under treatment with atypical antipsychotics (Potvin et al.,

\* Corresponding author at: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, 10117, Berlin, Germany.

E-mail address: [roland.ricken@charite.de](mailto:roland.ricken@charite.de) (R. Ricken).

2015) and antidepressants (e.g. Schilling et al., 2013), whereas data for lithium-treatment are limited.

The purpose of our study was to investigate the association of leptin on body mass index (BMI) during LA in a prospective cohort study. To our best knowledge this is the first study investigating leptin levels and BMI during LA. We assumed that BMI during LA is associated with leptin serum levels.

## 2. Methods

### 2.1. Patients:

The study population consists of a subsample of a prospective cohort study investigating treatment response and side effect burden of LA in MDD. In this subsample data on serum levels and BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) were available in 89 patients. Inclusion criteria were: MDD, age older than 18 years, indication for an antidepressant pharmacotherapy, insufficient response to an adequate antidepressant pre-treatment and clinical indication for LA, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17; Hamilton 1960) score  $\geq 12$  and written informed consent. Diagnosis was confirmed by the Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998). Patients were recruited between December 2008 and December 2012 in 12 psychiatric departments of the Berlin Research Network on Depression, Berlin, Germany. The majority of patients were inpatients (15 ambulatory and 74 inpatients). Local ethics committees approved the study, and written informed consent was obtained from all subjects.

### 2.2. Procedures:

In this longitudinal study leptin serum concentrations (non-fasting) were measured first in medicated patients before LA

(baseline) and then after four weeks of LA (endpoint). Severity of depression (measured with HDRS-17) and BMI were measured on both occasions. Adiposity was defined as a BMI  $\geq 30$ . Blood samples were collected by peripheral venepuncture (10 ml drawn into a sodium-heparin tube). Blood was centrifuged at 3000 g for 10 min, 40C, twice. Serum was collected and stored at  $-80\text{C}$  until assayed. All patients received individual doses of lithium carbonate adapted to their individual lithium serum levels and one or more antidepressants (see Table 1).

### 2.3. Laboratory analysis

Endogenous leptin-levels (pg/ml) were measured in the re-thawed serum samples using the RayBio® Human Leptin ELISA kit, an in vitro enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative measurement of human leptin, according to the manufacturer's instructions. The minimum detectable dose of human leptin was determined to be 2 pg/ml.

### 2.4. Statistical analysis:

We used a linear mixed model for statistical analysis to investigate the effect of LA (time) and leptin levels as well as potentially confounding covariates as explanatory factors for change in BMI (dependent variable). Linear mixed-effects models have the advantage of allowing the investigation of variability between patients (heterogeneity) and simultaneously adjusting for the within-subject correlation. In the present analysis, random effects were permitted for the intercepts. We entered time, leptin levels, age, gender, lithium serum level at endpoint, HDRS-17 score, psychopharmacological co-medication with a high risk of weight-gain and adiposity at baseline as fixed effects into the

**Table 1**  
Clinical data and results.

	n (%)			
<b>Patients</b>	89 (100)			
Female	53 (59.6)			
Male	36 (40.4)			
Adiposity at baseline	15 (16.9)			
<b>Psychotropic co-medication<sup>1</sup></b>				
<b>Antidepressants</b>				
SSRI	50 (56.2)			
SNRI	25 (28.1)			
TCA	8 (9.0)			
NDRI	4 (4.5)			
Agomelatin	2 (2.2)			
NaSSA	11 (12.4)			
MAO-I	2 (2.2)			
<b>Second generation antipsychotics</b>	25 (28.2)			
<b>Antiepileptic drugs</b>	7 (7.9)			
<b>Benzodiazepines</b>	20 (22.5)			
<b>Low-potency antipsychotics</b>	4 (4.5)			
<b>Age (years)</b>	89 (100)	<b>Mean (SD)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Mean (SD)</b>
<b>Lithium serum level (mmol/ml) at last visit<sup>2</sup></b>	80 (89.9)	49.55 ± 15.41		
		0.715 ± 0.15		
		<b>Before lithium augmentation</b>	<b>After lithium augmentation</b>	<b>p-value<sup>*</sup></b>
<b>Leptin serum level (in pg/ml)<sup>2</sup></b>	89 (100)	265.78 ± 366.79	89 (100)	304.73 ± 463.63
<b>logarithmised (common logarithm) leptin serum level (in pg/ml)</b>	89 (100)	2.16 ± 0.52	89 (100)	2.21 ± 0.56
<b>HRDS-17 score</b>	88 (98.9)	21.45 ± 4.93	89 (100)	12.19 ± 7.08
<b>BMI (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>	89 (100)	25.55 ± 5.67	87 (97.8)	25.91 ± 5.63

<sup>\*</sup>Significance level was set at 0.05 in all analyses (two-sided); <sup>\*\*</sup>paired sample *t*-test; <sup>\*\*\*</sup>non parametric Wilcoxon test; <sup>\*\*\*\*</sup>spearman correlation.

SSRI = Serotonin Reuptake Inhibitors; SNRI = Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor; TCA: Tricyclic Antidepressant; NDRI = Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor (Bupropione); Reuptake Inhibitor; NaSSA = Noradrenergic and specifically serotonergic Antidepressant (Mirtazapine); MAO-I = Mono Amine Oxidase Inhibitor (Tranylcypromine); SD = standard deviation; HDRS-17 = Hamilton Depression Rating Scale; BMI = body mass index.

<sup>1</sup> Antidepressant, antipsychotic and antiepileptic pre-medication was maintained during lithium augmentation (LA) except in four patients: one patient was switched from pre-treatment with "bupropione plus escitalopram" to "venlafaxine" after two weeks; in one patient olanzapine (week two to week four) and quetiapine (week four until endpoint) was added; in one patient risperidone (minor dose of 0.25mg/day, week 3 until endpoint) was added; in one patient agomelatin and trimipramine (minor dose of 25mg/day) was added (week two until endpoint).

<sup>2</sup> No significant correlation was found between leptin- and lithium-erum levels after four weeks of LA (Spearman-correlation;  $p > 0.05$ ).

model. Psychopharmacological co-medication with a high risk of weight-gain in the study sample were various tricyclic antidepressants, mirtazapine, olanzapine, quetiapine, carbamazepine and valproate. To check if the effects of leptin and time are independent we also entered the leptin\*time-interaction term in the model. Model regression coefficients are reported together with their 95%-Confidence-Interval (CI). Kolmogorov-Smirnov test and the evaluation by a statistician were used to check if the sample distributions were normal. We used the Statistical Analysis System (SAS) software, version 9.4. for statistical analysis with the linear mixed model and SPSS (Version 21) for descriptive statistics, paired sample t-test and the non-parametric Wilcoxon-test. Significance level was set at  $p < 0.05$  in all analyses (two-sided).

### 3. Results

Demographic and clinical data are summarized in Table 1. In 89 patients 176 observations of leptin levels were used for analysis (two observations must be excluded because of missing BMI measurements at baseline or study endpoint). Leptin levels were right skewed. Thus, we used logarithmic transformation (common logarithm) for analysis.

We found an increase of BMI and absolute leptin during LA, logarithmised leptin showed a trendwise increase (see Table 1). A significant positive effect on BMI was found for the following factors: time (equal with "treatment effect of LA";  $F_{1,83} = 6.05$ ;  $p = 0.016$ ), leptin ( $F_{1,111} = 13.83$ ;  $p = 0.0003$ ), male gender ( $F_{1,89} = 5.08$ ;  $p = 0.027$ ) and adiposity at baseline ( $F_{1,85} = 105.13$ ;  $p < 0.0001$ ). Psychopharmacological co-medication with a high risk of weight gain showed a trendwise negative effect on BMI ( $F_{1,83} = 3.07$ ;  $p = 0.083$ ) and was therefore also included in the final model. Age, lithium serum level, and HRDS-17 score did not have a significant effect on BMI and were therefore not included in the final model (data not shown). The final model reveals an estimated BMI-increase from baseline to endpoint (effect of LA) of  $0.24 \text{ kg/m}^2$  (95%-CI: 0.05 to 0.43;  $p = 0.016$ ). The estimated BMI-change per leptin-unit on the logarithmic scale (common logarithm) leads to an additional BMI increase of  $1.27 \text{ kg/m}^2$  (95%-CI: 0.59 to 1.95;  $p = 0.0003$ ). The statistical interaction between time and leptin did not reveal a significant result (data not shown). Results of the linear mixed model analysis are demonstrated in Table 2.

### 4. Discussion

This is the first study investigating the course of BMI and leptin serum levels during LA in a large MDD sample. We found a significant BMI increase during LA and a significant positive association

of leptin and BMI. Our results suggest that leptin signalling might be involved in lithium-induced weight gain.

Our findings are in line with one previous study reporting that an increase in BMI was positively correlated with an increase in leptin levels in 15 patients with bipolar-I-disorder after an eight week treatment with lithium (Atmaca et al., 2002). In another small clinical investigation, however, ten diagnostically heterogeneous patients suffering from unipolar or bipolar affective disorder gained weight during four weeks of lithium treatment, but their leptin levels did not change significantly (Himmerich et al., 2005). However, the latter study gives only very limited information. Our data show that an increase in leptin leads to an increase of BMI. Furthermore, we looked at the statistical interaction between time and leptin which did not lead to a significant improvement of the model. This implies that leptin and LA act independently on BMI and the effect of leptin on BMI is not altered by LA. To our best knowledge, no further study investigated the association between leptin levels and BMI during treatment with lithium.

Contra-intuitively, we found a trend towards a negative effect on BMI for psychopharmacologic co-medication that has weight gain as a frequent side effect. A possible explanation for this could be that pharmacologic agents with a high risk of weight gain are rather avoided in patients with an initial high BMI but are rather found in patients with initially lower BMI. However, the covariate's effect does not reach statistical significance at the five percent level.

A recent meta-analysis, including 39 comparisons and 819 patients confirmed a significant positive association of BMI changes and increase in leptin levels across studies with antipsychotic medication. Interestingly, a significant leptin increase was only found in those antipsychotic drugs that are known for their potential risk of weight gain (Potvin et al., 2015). Regarding antidepressants, BMI and leptin increase were reported in patients treated with amitriptyline or mirtazapine (both known for a high risk of weight gain), whereas no such association was found in patients treated with venlafaxine or paroxetine (both known for a lower risk of weight gain). In this study, a significant effect of BMI and the type of medication (amitriptyline and mirtazapine vs. venlafaxine or paroxetine) on leptin levels is reported (Schilling et al., 2013). Hinze-Selch et al., 2000 found no association of leptin levels with changes in BMI under treatment with tricyclic antidepressants (TCA) or paroxetine (Hinze-Selch et al., 2000). This contrasting finding could be due to the small sample size of only 10 patients in the TCA group. In summary evidence from clinical studies supports the hypothesis that leptin levels might be involved in BMI increase associated with psychopharmacologic treatment.

Leptin is produced in white adipose tissue. Leptin levels were demonstrated to be elevated in obese subjects and a positive cor-

**Table 2**  
Effect of leptin and covariates on body mass index (BMI).

Effect of independent variables <sup>**</sup>	Estimated value (BMI change in $\text{kg/m}^2$ )	95%- Confidence-interval		t-value	p-value <sup>*</sup>
		Lower	Upper		
<b>Time (baseline to endpoint; four weeks)</b>	0.24	0.05	0.43	2.46	0.016
<b>Leptin (common logarithm, in <math>\text{pg/ml}</math>)<sup>***</sup></b>	1.27	0.59	1.95	3.72	0.0003
<b>Gender</b>					
male	1.75	0.21	3.30	2.25	0.027
female	0	.	.	.	.
<b>Adiposity at baseline</b>	10.60	8.54	12.65	10.25	<0.0001
<b>Psychopharma-cological co-medication with a high risk of weight gain</b>	-1.32	-2.81	0.18	-1.75	0.083

<sup>\*</sup> Significance level was set at 0.05 in all analyses (two-sided).

<sup>\*\*</sup> Dependent variable: BMI.

<sup>\*\*\*</sup> The common logarithm was used for analysis.

relation between leptin and the mass of body adipose tissue is described (Schwartz et al., 1996). A potential reason of weight gain and obesity is a vicious circle of increased adipose tissue, consecutively increased leptin levels and a resulting leptin receptor resistance, that attenuates the anorexigenic effect of leptin (Maffei et al., 1995). Furthermore, in obese subjects leptin concentrations in the cerebrospinal fluid (CSF) were not as much elevated as in the blood, suggesting that leptin crosses the blood brain barrier by a saturable transport system (Schwartz et al., 1996). The capacity of this leptin transport system into the central nervous system seems to be lower in obese subjects and may provide a mechanism for leptin resistance (Banks et al., 1996). In relation to our study results the described mechanisms could play an important role in weight gain during lithium treatment.

Leptin has been considered to interact with several neurotransmitter-systems, including the serotonergic system, which may be associated with weight gain. Leptin administration was shown to stimulate serotonin turnover and lithium treatment increased serotonin levels in various brain areas (Baptista et al., 1990). Leptin and serotonin both take effect as anorexigenic agents and regulate energy metabolism and feeding via the melanocortin system by binding to their hypothalamic receptors. Thus, this agonistic effect of leptin and lithium on serotonin levels could result in a compensatory serotonin receptor down regulation. This could attenuate the anorexigenic effect of leptin and contribute to weight gain during LA. Another, rather contrary theory proposes that leptin mediates its effects by decreasing the synthesis of serotonin and its release from brainstem serotonergic neurons (Yadav et al., 2009). The excitatory effect of lithium on the serotonergic system could possibly attenuate the repressive effect of leptin on serotonin. Subsequently the anorexigenic impact of leptin would be less effective. Further research is needed to understand the extensive interaction between leptin, lithium, serotonin and body weight.

Recent attention has focused on the role of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) in metabolic response pathways, being involved in the pathophysiology of obesity. Leptin initiates the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-pathway and increases the phosphorylation of Akt (also known as protein kinase B or PKB) (Williams et al., 2011). Akt and lithium inhibit glycogen-synthase-kinase 3 beta (GSK3b) (Williams et al., 2011). An "over-inhibition" of GSK3b during lithium treatment could result in a negative feedback inhibition of PI3K pathway activity and attenuate the anorexigenic effect of leptin. Inhibition of the PI3K pathway in the brain seems to block the ability of leptin to reduce food intake and weight gain (Zhao et al., 2002). Further studies are needed to understand the complex crosstalk-activity between these pathways, weight regulation and lithium action. Interestingly, these pathways are also discussed to be involved in the therapeutic effect of lithium and it has recently been claimed that leptin signalling might have anxiolytic and mood stabilizing effects (Stieg et al., 2015).

In summary leptin might be involved in the pathophysiology of weight gain during lithium-treatment on the level of leptin receptor resistance, its interaction with neurotransmitter systems and signalling in the PI3K pathway.

Our study extends existing data by providing the first investigation of leptin and the effect of leptin on BMI during LA in a large sample of patients with MDD. The main strengths of our study are the relatively large sample size and the prospective study design.

Limitations of our study are (1) the lack of a control group, so we cannot say if the influence of leptin on BMI is a lithium specific effect and we do not know whether the leptin levels are outside of the normal range. (2) We only have a pre- and a post-measurement of leptin levels so we cannot divide cause and effect (do leptin levels influence weight gain or does weight gain influence leptin levels?). (3) Patients received not only lithium, but also at least one

other antidepressant, so we cannot be sure whether the observed effects are influenced by lithium only. However, the majority of the patients received an SSRI with a low risk of weight gain and antidepressant treatment was stable before and during LA. Furthermore we controlled our analysis for the effect of psychiatric co-medication with a high risk of weight gain. (4) As we did not obtain detailed information on the exact time of day when the blood samples were collected we could not control for the circadian and ultradian patterns of leptin levels which may be a source of bias (Langendonk et al., 1998).

In summary our results suggest that leptin signaling may be involved in lithium-induced weight gain. Further studies are needed to light on the specific role of leptin in lithium induced weight gain.

#### Author Disclosure

Author Ricken designed the study, wrote the protocol, recruited study subjects, undertook the statistical analysis, managed the literature searches and analyses and wrote the first draft of the manuscript.

Author Bopp recruited study subjects, managed literature searches and analyses and undertook the statistical analysis.

Author Schlattmann undertook the statistical analysis.

Authors Bschor, Richter, Bauer, Heinz, Stamm recruited study subjects and managed the literature searches.

Authors Hellweg, Himmerich and Lang recruited study subjects and managed the analyses.

Author Adli designed the study, wrote the protocol and recruited study subjects.

All authors contributed to and have approved the final manuscript.

#### Role of the Funding source (mandatory)

The study was funded by sources of the Mood Disorders Research Unit of Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Charité Mitte (CCM).

#### Acknowledgements (mandatory)

We would like to thank Professor Florian Lang and Hajar Fakhri at Institute of Physiology I, Eberhard Karls Universität Tübingen, Gmelinstraße 5, D-72076 Tübingen for performance of leptin measurement and Maximilian Berger for help in submission of the paper.

#### References

- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., Ustundag, B., 2002. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 46 (2), 67–69.
- Banks, W.A., Kastin, A.J., Huang, W., et al., 1996. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 17 (2), 305–311.
- Baptista, T.J., Hernández, L., Burguera, J.L., Burguera, M., Hoebel, B.G., 1990. Chronic lithium administration enhances serotonin release in the lateral hypothalamus but not in the hippocampus in rats. A microdialysis study. *J Neural Transm Gen Sect.* 82 (1), 31–41.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56–62.
- Hinze-Selch, D., Schuld, A., Kraus, T., Kühn, M., Uhr, M., Haack, M., Pollmächer, T., 2000. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 23 (July (1)), 13–19.
- Himmerich, H., Koethe, D., Schuld, A., Yassouridis, A., Pollmächer, T., 2005. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. *Psychopharmacology (Berl)* 179 (May (2)), 447–451.
- Langendonk, J.G., Pijl, H., Toornvliet, A.C., Burggraaf, J., Frölich, M., Schoemaker, R.C., Doornbos, J., Cohen, A.F., Meinders, A.E., 1998. Circadian rhythm of plasma

- leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 83 (May (5)), 1706–1712.
- Lu, X.Y., 2007. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol.* 7 (Dec (6)), 648–652.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R.E., Lee, G.H., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallone, R., Ranganathan, S., et al., 1995. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1 (November (11)), 1155–1161.
- Potvin, S., Zhornitsky, S., Stip, E., 2015. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 60 (March (1) Suppl 2), S26–34.
- Schilling, C., Gilles, M., Blum, W.F., Daseking, E., Colla, M., Weber-Hamann, B., Lederbogen, F., Krumm, B., Heuser, I., Wudy, S.A., Kopf, D., Deuschle, M., 2013. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? *J Clin Psychopharmacol.* 33 (February (1)), 99–103.
- Schwartz, M.W., Peskind, E., Raskind, M., et al., 1996. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med.* 2 (5), 589–593.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., et al., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59, 22Y23.
- Stieg, M.R., Sievers, C., Farr, O., Stalla, G.K., Mantzoros, C.S., 2015. Leptin A hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology. *Psychoneuroendocrinology* 51 (January), 47–57.
- Williams, K.W., Sohn, J.W., Donato Jr., J., Lee, C.E., Zhao, J.J., Elmquist, J.K., Elias, C.F., 2011. The acute effects of leptin require PI3 K signaling in the hypothalamic ventral premammillary nucleus. *J. Neurosci.* 31 (September (37)), 13147–13156.
- Yadav, V.K., Oury, F., Suda, N., Liu, Z.W., Gao, X.B., Confavreux, C., Klemenhausen, K.C., Tanaka, K.F., Gingrich, J.A., Guo, X.E., Tecott, L.H., Mann, J.J., Hen, R., Horvath, T.L., Karsenty, G., 2009. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 138 (September (5)), 976–989.
- Zhao, A.Z., Huan, J.N., Gupta, S., Pal, R., Sahu, A., 2002. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. *Nat. Neurosci.* 5 (August (8)), 727–728.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

Ricken R, **Bopp S**, Schlattmann P, Himmerich H, Bschor T, Richter C, Stamm TJ, Bauer F, Heinz A, Hellweg R, Lang UE, Adli M. Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Sep;71:31-5.  
(Journal Impact Factor 2016: 4.788)

Ricken R, **Bopp S**, Schlattmann P, Himmerich H, Bschor T, Richter C, Elstner S, Stamm TJ, Schulz-Ratei B, Lingesleben A, Reischies FM, Sterzer P, Borgwardt S, Bauer M, Heinz A, Hellweg R, Lang UE, Adli M. Ghrelin Serum Concentrations Are Associated with Treatment Response During Lithium Augmentation of Antidepressants. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Sep 1;20(9):692-697.  
(Journal Impact Factor 2017: 3.981)

Ricken R, Busche M, Schlattmann P, Himmerich H, **Bopp S**, Bschor T, Richter C, Stamm TJ, Heinz A, Hellweg R, Lang UE, Adli M. Cytokine serum levels remain unchanged during lithium augmentation of antidepressants in major depression. *J Psychiatr Res*. 2018 Jan;96:203-208.  
(Journal Impact Factor 2018: 3.917)

**Bopp SK**, Heilbronner U, Schlattmann P, Mühleisen TW, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Stamm TJ, Merkl A, Herms S, Köhler S, Sterzer P, Hellweg R, Heinz A, Cichon S, Lang UE, Schulze TG, Adli M, Ricken R. Leptin gene polymorphisms are associated with weight gain during lithium augmentation in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Dec;29(2):211-221.  
(Journal Impact Factor 2019: 3.853)

**Bopp SK**, Heilbronner U, Schlattmann P, Buspavanich PJ, Lang UE, Heinz A, Schulze TG, Adli M, Mühleisen TW, Ricken R. A GWAS top hit for circulating leptin is associated with weight gain but not with leptin protein levels in lithium-augmented patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021 Dec;53:114-119.  
(Journal Impact Factor 2021: 5.415)

## Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Mazda Adli für die Überlassung des Themas meiner Dissertation, die Betreuung und die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens.

Ebenso gilt ein großer Dank Dr. Roland Ricken für die sehr gute Unterstützung und Betreuung.

Ich danke allen Mitarbeiter\*innen des Arbeitskreises Affektive Störungen und der Studienzentren des Berliner Wissenschaftsnetz Depression, die zur Datenerhebung der Studie beigetragen haben

Außerdem danke ich den Co-Autoren Dr. Urs Heilbronner und Dr. Thomas Mühleisen für die Unterstützung, den Austausch und die gute Zusammenarbeit.

Ich danke besonders meinen Eltern für den Rückhalt und die bedingungslose Unterstützung während meines Studiums und dieser Promotion.

Ich danke allen Freund\*innen, die mich auf diesem Weg begleitet haben und vor allem meinem Partner Alex für seine Geduld und liebevolle Begleitung.