

DISSERTATION

Prolaktinabnormalitäten und sexuelle Funktionsstörungen bei  
Kindern und Jugendlichen mit psychischen Erkrankungen unter  
Antipsychotika-Therapie

Prolactin abnormalities and sexual dysfunction in children and  
adolescents with mental illness during antipsychotic-therapy

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marie Thérèse Koch

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Christoph U. Correll

Datum der Promotion: 28. Februar 2025



# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 <i>Psychiatrische Störungen im Kindes- und Jugendalter</i> .....	5
1.2 <i>Antipsychotika-Therapie bei Kindern und Jugendlichen</i> .....	6
1.3 <i>Aktueller Forschungsstand</i> .....	10
<b>2 Methodik</b> .....	<b>13</b>
2.1 <i>Studiendesign</i> .....	13
2.2 <i>Studienteilnehmende</i> .....	14
2.3 <i>Medikamentöse Behandlung</i> .....	15
2.4 <i>Studienendpunkte</i> .....	15
2.5 <i>Datenerhebung</i> .....	15
2.6 <i>Statistische Aufarbeitung und Analysen</i> .....	17
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
3.1 <i>Studienteilnehmende</i> .....	22
3.2 <i>Prolaktinwerte</i> .....	22
3.3 <i>Spitzenprolaktinwerte</i> .....	24
3.4 <i>Prolaktinveränderungen</i> .....	24
3.5 <i>Hyperprolaktinämie</i> .....	25
3.6 <i>Niedrige Prolaktinwerte</i> .....	26
3.7 <i>Sexuelle Dysfunktionen</i> .....	27
3.7.1 <i>Spezifische Sexuelle Dysfunktionen</i> .....	27
3.7.2 <i>Assoziation von SD-Inzidenzen mit Prolaktinwerten</i> .....	28
3.7.3 <i>Assoziationen von SDA-Dosis, SDA-Plasma-Spiegel und Prolaktin-Spiegel</i> .....	29
3.8 <i>Kopfschmerzen</i> .....	29
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>30</b>
4.1 <i>Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse mit Bezug auf den bisherigen Forschungsstand</i> .....	30
4.2 <i>Klinische Anwendungen</i> .....	32
4.2.1 <i>Allgemeine Prinzipien zur Auswahl eines geeigneten SDAs</i> .....	32
4.2.2 <i>Umgang mit erhöhten Prolaktinspiegeln während der SDA-Therapie</i> .....	33
4.2.3 <i>Einfluss von erhöhter Prolaktinspiegel auf das Individuum</i> .....	34
4.2.3 <i>Bedeutung von SDs während der SDA-Therapie</i> .....	35
4.3 <i>Weiterführende Forschungsfragen</i> .....	37
4.4 <i>Stärken und Schwächen der Studie</i> .....	38
<b>5 Schlussfolgerungen</b> .....	<b>41</b>

<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>Anteilerklärung an der erfolgten Publikation .....</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>Druckexemplar der Publikation.....</b>	<b>51</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>81</b>
<b>11</b>	<b>Komplette Publikationsliste .....</b>	<b>83</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>84</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Prolaktinveränderungen während der zwölf Wochen SDA-Therapie Eigene Darstellung.....	25
Tabelle 2: Neu aufgetretene sexuelle Dysfunktionen während der zwölf Wochen SDA-Therapie Eigene Darstellung .....	28

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prolaktinwerte während der zwölf Wochen SDA-Therapie in der Gesamtkohorte (modifiziert nach Koch et al., 2023 <sup>66</sup> ).....	22
Abbildung 2: Prolaktinwerte während der zwölf Wochen SDA-Therapie in der Subgruppe mit einer Baseline-Untersuchung/Blutentnahme vor der ersten SDA-Dosis (modifiziert nach Koch et al., 2023 <sup>66</sup> ) .....	23
Abbildung 3: Hyperprolaktinämie-Prävalenz während der zwölf Wochen SDA-Therapie mit Einteilung nach Schweregrade (modifiziert nach Koch et al., 2023 <sup>66</sup> ) .....	26

## Zusammenfassung

### Einleitung

Antipsychotika (AP) werden bei Kindern/Jugendlichen mit psychischen Erkrankungen zur symptomatischen Therapie häufig verwendet. Zu den verschiedenen Nebenwirkungen der AP zählen unter anderem metabolische Nebenwirkungen, Prolaktinerhöhungen und potenzielle sexuelle Dysfunktionen (SDs). Es existieren nur wenige Daten in dieser Altersgruppe, welche sowohl verschiedene AP vergleichen als auch Prolaktin und SDs basierend auf Fragebögen erfassen.

### Methoden

In der nicht randomisierten Kohortenstudie wurden 4- bis 17-Jährige für bis zu 12 Wochen untersucht, die eine AP-Therapie mit Aripiprazol (ARI), Olanzapin (OLA), Quetiapin (QUE) oder Risperidon (RIS) begannen. Baseline und anschließend monatlich wurden die Prolaktin-Spiegel morgendlich nüchtern gemessen sowie die SDs anhand von strukturierten Fragebögen erfasst. Die statistischen Analysen wurden mit Omnibus-Tests und Post-hoc-Analysen durchgeführt.

### Ergebnisse

Insgesamt wurden 396 Kinder/Jugendliche für durchschnittlich  $10,6 \pm 3,5$  Wochen nachverfolgt. Die Spitzen-Prolaktin-Spiegel waren bei vier Wochen am höchsten mit RIS (56,1 ng/mL), gefolgt von OLA (31,4 ng/mL), QUE (19,5 ng/mL), und ARI (7,1 ng/mL),  $p < 0,0001$ . Hyperprolaktinämie-Inzidenzen waren bei vier Wochen am größten mit RIS (93,5%), gefolgt von OLA (76,4%), QUE (39,7%) und ARI (5,8%),  $p < 0,0001$ . Mindestens eine neu aufgetretene SD hatten 26,8% der Teilnehmenden (RIS: 29,4%, QUE: 29,0%, OLA: 25,5%, ARI: 22,1%,  $p = 0,59$ ). Die häufigsten SDs waren Menstruationsstörungen (28,0%), verminderte Erektionen (14,8%) und verminderte Libido (8,6%). Die selteneren SDs waren Gynäkomastie (7,8%), Galaktorrhö (6,7%) und Mastalgie (5,8%). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den SD-Inzidenzen der verschiedenen AP, die RIS-abhängige Galaktorrhö ausgenommen,  $p = 0,0008$ . Postpubertäre Mädchen hatten häufiger SDs (37,8%). Es zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen neuem Auftreten von SDs und der Diagnose einer Depression oder deren medikamentöser Behandlung. Nur 2,0 % brachen die AP-Therapie wegen SDs ab, hauptsächlich mit RIS. Es wurde keine signifikante Assoziation zwischen

Hyperprolaktinämie und Kopfschmerzen festgestellt, mit Ausnahme einer spezifischen Assoziation in der 12. Woche.

### **Fazit**

In dieser großen Kohortenstudie wurden wie erwartet bei RIS, gefolgt von OLA die größten Prolaktinerhöhungen und Hyperprolaktinämie-Inzidenzen festgestellt. QUE und insbesondere ARI hatten einen geringen bis keinen Effekt auf Prolaktinerhöhungen. Wider Erwarten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den SD-Inzidenzen der verschiedenen AP, die RIS-abhängige Galaktorrhö ausgenommen, sodass SDs und hohe periphere Prolaktinspiegel scheinbar unabhängig voneinander auftreten. Es resultierten leitlinienverändernde Ergebnisse in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, sodass bei Kindern/Jugendlichen, die mit Prolaktin-erhöhenden AP behandelt werden, routinemäßig und nicht nur nebenwirkungs-getriggert Prolaktinspiegel bestimmt werden sollten.

## Abstract

### Introduction

Antipsychotic medications (APs) are commonly employed to provide symptomatic therapy in children and adolescents with mental illnesses. Metabolic changes, prolactin elevation and sexual adverse effects (SAEs) are among the various adverse effects of APs. Comparative data on AP-related recording of prolactin levels and SAEs based on questionnaires are limited in this age group.

### Methods

This nonrandomized cohort study examined children and adolescents aged 4 - 17-year-olds for up to 12 weeks who started AP therapy with aripiprazole (ARI), olanzapine (OLA), quetiapine (QUE) or risperidone (RIS). Baseline and subsequently monthly, prolactin levels were measured during a fasting state in the morning and SAEs were assessed with questionnaires. The statistical analyses were conducted using omnibus tests and post-hoc analyses.

### Results

A total of 396 children and adolescents were followed prospectively for mean of  $10.6 \pm 3.5$  weeks. Peak prolactin values were highest at 4 weeks with RIS (56.1 ng/mL), followed by OLA (31.4 ng/mL), QUE (19.5 ng/mL), and ARI (7.1 ng/mL),  $p < 0.0001$ . Hyperprolactinemia was most common with RIS (93.5%), followed by OLA (76.4%), QUE (39.7%), and ARI (5.8%) at 4 weeks,  $p < 0.0001$ . SAEs occurred in 26.8% (RIS: 29.4%, QUE: 29.0%, OLA: 25.5%, ARI: 22.1%,  $p = 0,59$ ). The predominant SAEs were menstrual disturbance (28.0%), decreased erections (14.8%) and decreased libido (8.6%). The less prevalent SAEs were gynecomastia (7.8%), galactorrhea (6.7%) and mastalgia (5.8%). No significant differences in SAE incidences across the AP groups emerged, except for RIS-related galactorrhea ( $p = 0.0008$ ). Female postpubertal youth experienced more SAEs (37.8%). Depression diagnosis and treatment was not significantly associated with SAEs. Only 2.0% discontinued APs due to SAEs, primarily youth treated with RIS. No significant association was found between hyperprolactinemia levels and headache, except for a specific association at week 12.

**Conclusions**

As expected, in this large cohort study, RIS, followed by OLA exhibited the highest prolactin values, as well as hyperprolactinemia incidences. QUE and especially ARI had only small to no prolactin elevating effects. Contrary to expectations, no significant differences in SAE incidences across the AP groups emerged, except for RIS-related galactorrhea, so that SAEs and high peripheral prolactin levels appear to occur largely independently from each other. This led to guideline-changing results in child and adolescent psychiatry, where in youth treated with prolactin-elevating APs, prolactin levels should be routinely determined, not just triggered by SAEs.

## 1 Einleitung

### 1.1 Psychiatrische Störungen im Kindes- und Jugendalter

Internationale Studien zeigen, dass circa 15 Prozent der Kinder und Jugendlichen unter einer therapiebedürftigen psychischen Störung leiden, wobei die Prävalenz aller sich über die Lebensspanne entwickelnden psychischen Störungen bis zum Erreichen des 18. Lebensjahres bei circa 50 Prozent liegt<sup>1</sup>. Die meisten psychischen Störungen treten im Kindesalter zwischen sechs bis neun Jahren sowie im Jugendalter zwischen 13 und 16 Jahren auf. Im Kindesalter erkranken mehr Jungen und im Jugendalter mehr Mädchen<sup>2</sup> an psychischen Störungen.

Die ICD-10 Version 2021<sup>3</sup>, eine internationale amtliche Klassifikation zur Kodierung von Diagnosen, lässt eine Einteilung in Verhaltensstörungen und emotionale Störungen sowie Entwicklungsstörungen im Kindes- und Jugendalter zu.

Es existieren Entwicklungsstörungen des Sprechens, schulischer Fertigkeiten und der Bewegungsfähigkeit sowie tiefgreifende Entwicklungsstörungen wie die Autismus-Spektrum-Störungen.

Zu den Verhaltensstörungen und emotionalen Störungen gehören unter anderem hyperkinetische Störungen wie die Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Störungen des Sozialverhaltens, Trennungsangst, Bindungsstörungen, elektiver Mutismus (Sprechhemmung in spezifischen Situationen), Tic-Störungen, Enuresis (unwillkürliches Einnässen), Enkopresis (willkürliches oder unwillkürliches Einkoten), Fütterungsstörungen und Stottern.<sup>2</sup>

Zusätzlich existieren unter anderem auch affektive Störungen wie zum Beispiel die Depression oder bipolare Störung, Angststörungen und die Schizophrenie.<sup>4</sup>

Jungen erkranken unter anderem häufiger an ADHS, Autismus und Lernstörungen, wohingegen Mädchen öfter unter Essstörungen und somatoformen Störungen leiden.<sup>2</sup>

Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter beeinträchtigen erheblich das Wohlbefinden, beeinträchtigen schulische Leistungen sowie emotionale Beziehungen. Diese Störungen können ihre Wirkung bis in das Erwachsenenalter entfalten und sich durch Chronifizierung, Delinquenz (Straffälligkeit), Substanzmissbrauch, Ausbildungsprobleme oder durch sprachliche, soziale und emotionale Beeinträchtigungen zeigen.<sup>2</sup>

## 1.2 Antipsychotika-Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Das Indikationsspektrum für Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter hat sich erweitert. Neben der klassischen Indikation der Akuttherapie sowie der Langzeitprophylaxe der Schizophrenie werden auch affektive Psychosen wie die Manie oder die Depression im Rahmen einer bipolaren Störung behandelt. Des Weiteren reicht das Therapiespektrum von aggressiven Verhaltensstörungen über Tic-, Persönlichkeits-, Angst-, Impulskontroll- bis zu Autismus-Spektrums-Störungen.<sup>5-8</sup> Im Kindes- und Jugendalter werden Antipsychotika für weitere Indikationen, wie zum Beispiel Impulsivität und Aggression bei Intelligenzminderung, off-label verschrieben.<sup>5,9,10</sup> Folglich stiegen die Verschreibungen in den USA<sup>11-13</sup> sowie weltweit<sup>9</sup>, inklusive in Deutschland<sup>14</sup>, merklich in den letzten Jahren an.

Antipsychotika wirken im Allgemeinen dämpfend auf psychomotorische Erregungszustände sowie mildernd auf die primären Krankheitssymptome. Sie lassen sich einteilen in typische beziehungsweise „first-generation“ Antipsychotika und in atypische, die „second-generation“ Antipsychotika. Von dieser Einteilung wird jedoch allmählich abgesehen, da eine exakte klinische Abgrenzung aufgrund der übergreifenden Wirkungsprofile an den verschiedenen Rezeptoren durch die unterschiedlichen Antipsychotika nicht möglich ist.<sup>5,15,16</sup> Darüber hinaus wurde 2014 die „Neuroscience Based Nomenclature“ eingeführt.<sup>17</sup> Dabei werden Psychopharmaka nun nach den pharmakologischen Mechanismen der Medikamente eingeteilt und auch regelmäßig nach aktuellem wissenschaftlichen Stand aktualisiert. So werden die Medikamente nicht mehr nach ihrer primären klinischen Indikation benannt, sondern nach Wirkungsweise, wie beispielsweise an den Rezeptoren.<sup>18</sup> Ein Beispiel dafür sind die veraltet genannten Antidepressiva. Der Name lässt darauf deuten, dass sie nur gegen Depressionen angewendet werden. Jedoch werden sie auch zur Lösung von Angstzuständen angewendet. Somit ist die neue „Neuroscience based Nomenclature“ wissenschaftlich präziser.<sup>18</sup> Die „second-generation“ Antipsychotika werden nun Serotonin-Dopamin-Rezeptor-Antagonisten/partielle Agonisten (SDAs) genannt.<sup>17</sup>

Didaktisch ist es jedoch sinnvoll, die Unterschiede zu verdeutlichen. Die „first-generation“ Antipsychotika wirken über einen reinen Dopaminrezeptor(D2)-Antagonismus, wobei diese Rezeptoren auch im Hypophysenvorderlappen blockiert werden. Niedrigpotent wirken sie sedierend und kaum antipsychotisch, sodass eher hochpotente Substanzen zur Behandlung von Psychosen nötig sind.<sup>5</sup> Durch potente Dopaminrezeptorblockade

können extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen entstehen, welche sich durch Bewegungsstörungen wie Parkinsonismus, Dystonie, Akathisie und Dyskinesie äußern. Leitsubstanz ist dabei Haloperidol. Die SDAs, um welche es in dieser Arbeit geht, haben eine nicht ausschließliche therapeutische Wirkung am D2-Rezeptor und entfalten ihre Wirkung zusätzlich an mehreren anderen Rezeptoren, wie zum Beispiel an den Rezeptoren von Dopamin (D1, D3, und D4), Serotonin (5 HT), Noradrenalin, Histamin und Acetylcholin. Daraus resultiert im Vergleich zu den „first-generation“ Antipsychotika ein neuromotorisch sichereres Wirkungsprofil mit deutlich weniger extrapyramidalen Nebenwirkungen im therapeutischen Dosisbereich.<sup>5,6,16</sup>

Die deutschen Leitlinien<sup>19</sup> sowie die amerikanische Leitlinie der „American Academy of Child and Adolescent Psychiatry AACAP“<sup>20</sup> empfehlen bei Kindern und Jugendlichen den bevorzugten Einsatz von SDA gegenüber den „first-generation“ Antipsychotika, aufgrund der Wirksamkeit durch Krankheitssymptommilderung bei besserer Verträglichkeit.<sup>5,16</sup> Jedoch können aufgrund der unterschiedlichen Rezeptorprofile diverse andere Nebenwirkungen auftreten. Zu diesen zählen unter anderem Nebenwirkungen im zentralnervösen System, wie Somnolenz und Sedierung, im Blut- und Herzkreislaufsystem sowie auch Veränderungen der Augen, Leber und Haut.<sup>6,16,21,22</sup> Besonders Probleme des kardiometabolischen Systems während der Therapie erweckten Aufsehen, wobei Studien des Kindes- und Jugendalters das Vorkommen von Adipositas, Diabetes und Dyslipidämie belegten.<sup>23,24</sup> Auch das endokrine System kann durch SDAs beeinflusst werden.<sup>25</sup> Physiologisch hemmt Dopamin im tuberoinfundibulären System der Adenohypophyse die Ausschüttung von Prolaktin. Während der SDA-Therapie werden dort die Dopaminrezeptoren (D2) blockiert, wodurch die hemmende Wirkung von Dopamin auf die Prolaktinsekretion entfällt und folglich Prolaktin im Serum ansteigt. Prolaktin ist ein in den laktotrophen Zellen der Hypophyse gebildetes Hormon, welches unter anderem zur Differenzierung der Brustdrüse und zur Milchproduktion bei Müttern nach der Geburt führt.<sup>26-30</sup> Während der SDA-Therapie steigen die Prolaktinwerte abhängig vom spezifischen SDA und dessen Dosis an und erreichen ihre Maximumwerte typischerweise innerhalb der ersten vier Wochen nach SDA-Gabe. Die Prolaktinwerte neigen dazu, innerhalb von zwölf Wochen zumindest etwas wieder abzusinken und während einer Langzeittherapie zu stagnieren oder sich eventuell zum Teil sogar zu normalisieren.<sup>31,32</sup>

Die SDAs werden durch das Cytochrom-P450-System als Teil des Metabolismus der Leber abgebaut.<sup>6,33</sup> Die Aktivität und damit die Leistung dieses Enzymsystems sind vom

Genom des Menschen abhängig und damit individuell verschieden.<sup>34,35</sup> Insbesondere Risperidon wird von den Isoenzymen CYP2D6 und CYP3A4 zum aktiven 9-Hydroxyrisperidon (9-OH-Risperidon) primär metabolisiert. Um die genombedingten Polymorphismen und Effekte von Risperidon zu messen, werden im Blut die SDA-Spiegel folglich für Risperidon und 9-OH-Risperidon bestimmt.<sup>35</sup> SDA-Plasma-Spiegel sind auch von Wechselwirkungen mit anderen Komedikationen und Nahrung abhängig, welche das P450-Cytochrom-System beeinflussen. Wird das CYP-Enzym, welches das bestimmte Antipsychotikum metabolisiert, gehemmt, so wird das SDA nicht so effektiv eliminiert und folglich ist mehr aktives SDA mit höheren Plasma-Spiegeln vorhanden. Ein Beispiel für die CYP2D6-hemmende Wirkung von Komedikationen sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie z.B. Fluoxetin oder Paroxetin.<sup>33</sup>

Zusätzlich werden die SDA in „Prolaktin-erhöhend“ und „Prolaktin-sparend“ unterteilt.<sup>28,36</sup> Zu der ersteren Gruppe gehört zum Beispiel der SDA Risperidon, welcher in mehreren Studien sowohl bei Erwachsenen<sup>30</sup> als auch bei Kindern und Jugendlichen<sup>24,25,37</sup> als eines der am meisten „Prolaktin-erhöhenden“ SDA identifiziert wurde. Im Gegensatz dazu gehört zur Prolaktin-sparenden Gruppe der partielle D2-Agonist Aripiprazol, welcher folglich Prolaktin kaum bis gar nicht beeinflusst oder dosisabhängig sogar Prolaktin-senkend wirken kann. Dabei kann Dopamin seine Prolaktin-hemmende Wirkung weiter entfalten.<sup>5,26,38</sup>

Folglich kann es während der Gabe von „Prolaktin-erhöhenden“ SDAs zu einer weiteren Nebenwirkung kommen, zur Hyperprolaktinämie. Abhängig von den verschiedenen Laboren liegen Referenzwerte für Serumprolaktin für präpubertäre Kinder bei 3,9 – 25,4 ng/mL, für postpubertäre Jungen bei 4,1 – 18,4 ng/mL und für postpubertäre Mädchen bei 3,4 – 24,1 ng/mL.<sup>36,39</sup> Der Prolaktin-Spiegel sollte morgens, nüchtern und ohne vorausgehende körperliche Betätigung oder Stress gemessen werden. Verschiedene Faktoren können zu erhöhten Prolaktinwerten führen. Hierzu zählen neben Medikamenten auch die Venenpunktion während der Blutabnahme, Stress im Allgemeinen, Schwangerschaft, Stillen, Östrogen, Kontrazeptiva, Schilddrüsendysfunktionen sowie TRH (Thyreotropin Releasing Hormon), Nieren- und Leberversagen, Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP), das während der Nahrungsaufnahme ausgeschüttet wird, Oxytocin oder ein Adenom der Hypophyse.<sup>25,40,41</sup> Die Hyperprolaktinämie ist ein nichtphysiologischer hormoneller Zustand, welcher das endokrine und metabolische System beeinflussen kann.<sup>25,29</sup> Dieses hormonelle Ungleichgewicht, welches vor allem die SDA-induzierte Prolaktinerhöhung

verursacht, kann zu verschiedenen sexuellen Dysfunktionen (SDs) führen. Durch die direkte Stimulation von Prolaktinrezeptoren im Brustgewebe<sup>40</sup> entstehen Nebenwirkungen wie Galaktorrhö (Milchabsonderung aus der Brustdrüse), Gynäkomastie (Brustdrüsenvergrößerung) und Mastalgie (Brustschmerz). Des Weiteren kann es zu verminderter Libido, abnehmenden oder dysfunktionalen Erektionen bei Jungen sowie zu Menstruationsstörungen bei Mädchen kommen.<sup>24,28,42-44</sup> Letztere sind durch die negative Rückkopplung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bedingt. Erhöhte Prolaktin-Spiegel inhibieren die pulsatile GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) Sekretion im Hypothalamus. Die GnRH-bedingte Ausschüttung der Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) aus der Hypophyse ist dann vermindert oder bleibt aus. Erniedrigte LH- und FSH-Spiegel führen zu einer verminderten Produktion von Sexualhormonen und folglich kann die normale Sexualfunktion beeinträchtigt sein.<sup>40,45</sup> Dieser hormonelle Zustand wird hypogonadotroper Hypogonadismus genannt.<sup>46</sup> Eine Suppression des Sexualhormons Östrogen kann zusätzlich zu einer verminderten Knochenmineralisierung und Osteoporose führen.<sup>47,48</sup> Die Pubertät ist eine besonders sensible Phase der körperlichen Entwicklung. Ein Mangel an Sexualhormonen könnte zu einer verspäteten Pubertät, einer gestörten Geschlechtsreifung, einem verminderten Körperwachstum und einer geringeren Knochendichte führen.<sup>25,27,31,40,43,49,50</sup> Studien<sup>51,52</sup> wiesen darauf hin, dass erhöhte Prolaktin-Spiegel, bedingt durch Antipsychotika, das Brustkrebsrisiko bei Mädchen erhöhen könnten. Insbesondere postpubertäre Mädchen, gefolgt von postpubertären Jungen sind anfällig, während der SDA-Therapie eine Hyperprolaktinämie und/oder SDs zu entwickeln, denn mit Beginn der Pubertät steigt die Sexualhormonproduktion physiologisch an.<sup>25,45</sup>

SDs führen zudem zu einer verminderten Lebensqualität und können in einer geringeren Medikamentenadhärenz münden, wodurch sich die primären Krankheitssymptome verschlechtern.<sup>49,53,54</sup>

Einige Studien<sup>55</sup> assoziierten das vermehrte Auftreten von Kopfschmerzen mit einer Hyperprolaktinämie. Die Migränesymptomatik verschlimmert sich bei Frauen mit Prolaktinomen.<sup>55</sup> Studien fanden heraus, dass Makroadenome der Hypophyse aufgrund ihrer Größe mit einhergehender Raumforderung im Gehirn zu Kopfschmerzen führen können.<sup>56</sup> Jedoch können auch Mikroadenome ohne relevante Raumforderung zu Kopfschmerzen führen und wiederum manche Makroadenome trotz ihrer Größe keine

Schmerzen verursachen. So entsteht die Hypothese, dass erhöhtes Prolaktin mit Kopfschmerzen in Verbindung stehen könnte.<sup>55</sup>

Insgesamt ist ein individuelles Kosten-Nutzen-Risiko der SDA-Therapie abzuwägen. Die Auswahl des Präparates sollte an die spezifischen Bedürfnisse der erkrankten Person, an die Primärkrankheit und an die möglichen Nebenwirkungen angepasst sein. Die gewünschte Wirkung auf die primären Krankheitssymptome und Nebenwirkungen sollte kontinuierlich überwacht werden.<sup>9,22,24</sup>

Zum Erfassen von erhöhtem Prolaktin während der SDA-Gabe bei Kindern und Jugendlichen sind die aktuellen Leitlinien nicht einheitlich. Einige Autoren<sup>57,58</sup> empfehlen, routinemäßig Prolaktinwerte vor dem Start des SDA (Baseline) und im Verlauf der Therapie (Follow-up) zu messen. Währenddessen befürworten andere Autoren, den Prolaktin-Spiegel nur zu messen, wenn SDs vorhanden sind oder auftreten.<sup>25,41</sup> Aufgrund dieser Differenzen ist es wichtig, in großen Fallzahlen zu untersuchen, wie zuverlässig und sensitiv SDs als klinische Marker für erhöhte Prolaktinwerte sind und inwieweit eine Hyperprolaktinämie relevant für die normale oder pathologische Entwicklung von Kindern und Jugendlichen ist, wobei besonders der Unterschied von „prolaktin-sparenden und -erhöhenden“ SDAs betrachtet werden sollte.

### 1.3 Aktueller Forschungsstand

Viele Übersichtsarbeiten<sup>24,37,43,59,60</sup> bestätigen, dass es zur Erhöhung von Prolaktin während der SDA-Therapie bei Kindern und Jugendlichen kommt. Zusätzlich scheinen diese im Vergleich zu Erwachsenen vulnerabler zu sein, eine Hyperprolaktinämie zu entwickeln.<sup>5,59,61,62</sup> Jedoch gibt es nur wenige Forschungsergebnisse über den Einfluss von SDA-induzierten Prolaktinerhöhungen und damit potenziell zusammenhängenden SDs bei Kindern und Jugendlichen. Aktuell fokussieren sich nur wenige Studien auf die SDA-induzierten Prolaktinerhöhungen und die Nebenwirkungen der SDs. Viele pädiatrische Studien erhoben nur Prolaktinwerte und erfassten keine SDs.<sup>43,63</sup> Wenige Studien notierten SDs, jedoch meist ohne strukturierte Fragebögen.<sup>43</sup> Dort berichteten die Kinder und Jugendlichen dann spontan von ihren sexuellen Nebenwirkungen. Dies kann zu Ergebnisverzerrungen führen, weil gegebenenfalls weniger dieser Nebenwirkungen erfasst werden. Es kann den Kindern und Jugendlichen unangenehm sein, dem medizinischen Fachpersonal oder den Eltern von diesen sensiblen Nebenwirkungen zu berichten, oder sie kennen gar nicht deren Relevanz in Bezug auf

die Therapie.<sup>63</sup> Anhand von Fragebögen können bei Kindern und Jugendlichen während einer SDA-Therapie SDs verlässlich registriert werden. Ergebnisse von ausgewählten Studien, welche sich mit SDA-induzierten Prolaktinabnormalitäten bei Kindern und Jugendlichen beschäftigen, wurden in einem Review<sup>43</sup> dargestellt. Nur 15 von 29 Studien berichteten über eine Hyperprolaktinämie-Inzidenz und nur fünf der Studien erhoben SDs mit Fragebögen. In diesem Forschungsbereich werden Studien benötigt, welche verschiedene und häufig eingesetzte SDAs in größeren Fallzahlen vergleichen und sowohl Prolaktinwerte als auch SDs basierend auf strukturierten Fragebögen erheben. In einer 2022 veröffentlichten Metaanalyse<sup>64</sup> wurden acht verschiedene Antipsychotika (Aripiprazol, Asenapin, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon) mit Placebo in 32 doppelt verblindeten, randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren verglichen. Insgesamt nahmen 4643 Kinder und Jugendliche unter einer Antipsychotika-Therapie für durchschnittlich sechs Wochen an den Studien teil. Dabei wurde Augenmerk auf Prolaktinwerte, Hypo- und Hyperprolaktinämie-Inzidenzen, SDs, Knochengesundheit und Pubertätsverzögerungen gelegt. Viele der Studienteilnehmenden hatten unter der Therapie hohe Prolaktinwerte und Hyperprolaktinämien, währenddessen sexuelle Nebenwirkungen eher selten auftraten. Die Autoren machen darauf aufmerksam, dass Kliniker sich nicht auf Selbstberichte dieser Symptome der Kinder und Jugendlichen verlassen sollten, da dies das Risiko von Unterberichterstattung erhöht, bedingt durch das Thema Sexualität im Allgemeinen sowie die sensible Phase der Pubertätsentwicklung. Es wird darauf verwiesen, dass nur wenige Daten zu Antipsychotika-indizierter Hyperprolaktinämie vorhanden sind. Nur eine der Studien hatte Prolaktin als Studienziel. In der Schlussfolgerung wird darauf hingewiesen, dass mehr Aufmerksamkeit den SDs geschenkt werden sollte, da diese mit Prolaktin und Pubertätsverzögerungen, Wachstum und Knochendemineralisierungen im Zusammenhang stehen könnten.

Abschließend wurden auch komorbide Depression und Medikamente gegen Depressionen mit dem Auftreten von SDs assoziiert,<sup>65</sup> welche deshalb als mögliche Störvariablen berücksichtigt werden müssen.

In der vorliegenden Arbeit wird über eine große, dreimonatige naturalistische Kohorten-Studie<sup>66</sup> berichtet, welche die SDAs Aripiprazol, Quetiapin, Olanzapin und Risperidon vergleicht. Es wurden nach SDA-Initiation monatlich sowohl Prolaktinwerte als auch potenziell mit Prolaktinspiegel-Erhöhung oder Hyperprolaktinämie zusammenhängende

SDs mit Hilfe von strukturierten Fragebögen und einer Likert-Skala erhoben, um den Schweregrad der Symptome zu erfassen.

In dieser Arbeit wurden folgende Hypothesen getestet:

1. Prolaktinwerte und SDs sind aufgrund der verschiedenen Rezeptorbeanspruchung und mit Einteilung in „prolaktin-sparend und -erhöhend“ signifikant höher mit Risperidon, gefolgt von Olanzapin sowie Quetiapin und sehr niedrig bei Aripiprazol.
2. Die Prolaktinwerte steigen am meisten bei den postpubertären Mädchen, gefolgt von den postpubertären Jungen und präpubertären Mädchen und sind am niedrigsten bei präpubertären Jungen.
3. Es werden bei den „prolaktin-erhöhenden“ SDAs die höchsten Prolaktinwerte nach vier Wochen erwartet.
4. Außerdem sind die SDs-Inzidenzen mit signifikant höheren Prolaktinwerten assoziiert, welche wiederum abhängig von der SDA-Dosis sind.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

“The Second-Generation Antipsychotic Treatment Indications, Effectiveness and Tolerability in Youth (SATIETY) Study” ist eine nicht-randomisierte Kohortenstudie. Das Ziel dieser Studie war es, die Nebenwirkungen von verschiedenen SDAs bei Kindern und Jugendlichen mit psychiatrischen Erkrankungen zu erfassen und besser zu verstehen. Primärer Endpunkt der SATIETY Studie war es, genetische Risikofaktoren für Gewichtszunahme und metabolische Abnormalitäten zu identifizieren.<sup>23</sup> Im Rahmen dieser Studie wurden bereits Publikationen in medizinisch-wissenschaftlichen Journals veröffentlicht. Die Autoren erforschten mit ähnlichen Methoden wie in dieser Arbeit die kardiometabolischen<sup>23</sup> und neuromotorischen<sup>21</sup> Nebenwirkungen sowie aktivierende und beruhigende Effekte<sup>67</sup> von SDAs im Kindes- und Jugendalter.

Es handelt sich dabei um eine naturalistische Studie, wobei die Untersuchungen der SDA-Therapie im alltäglichen Leben und im natürlichen Umfeld (Klinik) stattfanden.<sup>68</sup> Das heißt, fachärztliches Personal des amerikanischen Zucker-Hillside Hospital (Queens, New York) stellte im klinischen Alltag den Studienteilnehmenden nach DSM-IV entsprechende Primär Diagnosen und gegebenenfalls zusätzliche Diagnosen von Komorbiditäten. Unabhängig von der Studie wählte das ärztliche Personal nach psychiatrisch-fachlicher Expertise ein individuell passendes SDA. Die Studienteilnehmenden und/oder Bevollmächtigten von Minderjährigen wurden über diese Diagnosen und Therapie-Entscheidungen informiert und konnten dem vorgeschlagenen Therapie-Plan dann anschließend zustimmen. Die Dosis, die Komedikation, der eventuelle Wechsel des SDA und das Abbrechen einer Therapie wurden schriftlich dokumentiert und vom ärztlichen Personal nach klinischen Leitlinien und fachlichem Ermessen evaluiert und abgehandelt.

Vor Beginn der Studie erhielten alle Studienteilnehmenden und/oder die bevollmächtigten Personen der Minderjährigen alle nötigen Informationen zu der geplanten Studie und mussten zur Teilnahme anschließend eine Einwilligung zur Studienteilnahme unterschreiben. Während der gesamten Studie unterlagen alle Arbeitsweisen und Handlungen den ethischen Standards und der Deklaration von Helsinki von 1975/2000.

Das Personal des stationären sowie des ambulanten Bereichs des Zucker-Hillside Hospital erhoben vom Dezember 2001 bis zum Dezember 2014 die Daten der Studienteilnehmenden.

## 2.2 Studienteilnehmende

Für diese Arbeit (Dissertation und Publikation<sup>66</sup>) wurden aus der SATIETY Studie Teilnehmende im Alter von vier bis 17 Jahren ausgewählt, die mit einer SDA-Behandlung begannen und entweder SDA-naiv ( $\leq 7$  Tage SDA Behandlung) oder SDA-frei ( $\geq 4$  Wochen ohne SDA bei vorheriger Behandlung) waren. Es wurden Studienteilnehmende eingeschlossen, welche zusätzlich zur Baseline-Untersuchung noch mindestens an einer Folgeuntersuchung innerhalb von 12 Wochen teilnahmen, wobei Prolaktin und/oder SDs erfasst wurden. Ausgeschlossen wurden Erkrankte, welche ohne einen wenigstens 4-Wochenabstand von einem SDA auf ein anderes SDA umgestellt wurden („switcher“) und/oder die ein „first-generation“ Antipsychotikum einnahmen. Außerdem wurden nur die Untersuchungsdaten derjenigen Studienteilnehmenden in die Analysen eingeschlossen, welche adhärent zur Therapie waren. Das bedeutet, dass sie das SDA nach den Vorgaben des ärztlichen Personals einnahmen. Bei einer Non-Adhärenz wurden nur die Untersuchungsdaten von den vorherigen Zeitpunkten analysiert, als die Adhärenz noch bestand. Um die Adhärenz zu ermitteln, wurden die Teilnehmenden gefragt, ob sie ihre Medikamente regelmäßig nach Vorschrift einnahmen. Zusätzlich wurden im Blutplasma die SDA-Spiegel mit der Flüssigkeits-Chromatographie durch das Cooper Laboratory, Nathan Kline Institut, Orangeburg, New York bestimmt. Eine Non-Adhärenz wurde mit Datumsangabe im Datensatz der Studie vermerkt. Non-Adhärenz definierte sich, wenn die Studienteilnehmenden angaben, weniger als 75 % der SDA-Dosis einzunehmen oder wenn im Blut kein adäquater SDA-Spiegel nachgewiesen werden konnte. Des Weiteren wurden Teilnehmende mit einer antipsychotischen Polypharmazie von den Analysen ausgeschlossen. Das bedeutet, dass sie nur ein einziges SDA als Monotherapie erhielten und nicht gleichzeitig mehrere SDA einnahmen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine Essstörungsdiagnose (jederzeit), zur Zeit der Studie eine Schwangerschaft/Stillzeit, Schilddrüsendysfunktion oder eine andere akute Krankheit. Keine Ausschlusskriterien waren die Komedikationen von Stimmungsstabilisatoren, Medikamente gegen Depressionen, Dopamin-Agonisten,

anticholinerge Substanzen, Benzodiazepine/Z-Substanzen, Alpha-2-Agonisten, Beta-Blocker und Antihistaminika.

### **2.3 Medikamentöse Behandlung**

Dieser Studienreport<sup>66</sup> untersuchte die SDAs Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon. Diese vier Gruppen hatten jeweils für die Analysen mindestens 20 geeignete Studienteilnehmende (nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien), sodass durch höhere Fallzahlen die statistische Power (Teststärke) in den Analysen ausreicht. Zu kleine Gruppen für die Analysen bildeten Clozapin mit einem und Ziprasidon mit vier Teilnehmenden.

### **2.4 Studienendpunkte**

Die primären Endpunkte dieser Arbeit fokussieren sich auf die absoluten Prolaktinwerte im Serum (ng/mL) sowie neu aufgetretene SDs (eine beliebige oder eine spezifische, mit Abstufung der Symptomschwere) während der SDA-Therapie.

Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten einer Hyperprolaktinämie nach Schweregrad (Definition siehe weiter unten in den Methoden), niedrige Prolaktinwerte (siehe unten, Referenzwerte in der Einleitung), Prolaktin-Veränderungen während der zwölf Wochen Therapie, die Beziehungen zwischen Prolaktin-Spiegeln, SDA-Dosis, SDA-Plasma-Spiegel und SDs, genauso wie der pubertäre Status, das Geschlecht, SDA-Dosen und der Abbruch der Therapie aufgrund des Einsetzens von SDs/Hyperprolaktinämie bei den Studienteilnehmenden.

### **2.5 Datenerhebung**

Alle Teilnehmende der Studie<sup>66</sup> starteten mit einer SDA-Therapie und unterzogen sich nach der ersten Einnahme innerhalb von weniger als sieben Tagen einer Baseline Untersuchung sowie darauffolgend nach vier und/oder acht und/oder zwölf Wochen. Bei der Baseline-Untersuchung wurde das Pubertätsstadium klinisch durch die Untersuchenden der Studie festgelegt. Sowohl das Alter als auch die Menarche bei Mädchen wurden berücksichtigt. In einer ausführlichen Anamnese wurden unter anderem die in der Vergangenheit gestellten Diagnosen und eingenommene Medikamente erfasst.

Nach Zustimmung der erkrankten/bevollmächtigten Personen wurden bei jeder Untersuchung Blut abgenommen, um die Prolaktinwerte, SDA-Blutspiegel und andere Laborparameter (vor allem metabolisch relevante) zu messen. Die Blutentnahme erfolgte morgens zwischen sieben und elf Uhr, nachdem die erkrankten Personen für mindestens acht Stunden nüchtern waren und vor der täglichen Medikamenteneinnahme. Die Familien wurden vor der Untersuchung angerufen und daran erinnert, die Zeit der Nüchternheit einzuhalten. Bei der Untersuchung wurde gefragt, ob sie dies auch tatsächlich taten. War dies nicht der Fall, wurde die Blutentnahme auf einen späteren Tag verschoben. Die Prolaktinwerte wurden mithilfe der Elektrochemilumineszenz in den „Northwell Health<sup>®</sup> Laboratories“ in 10 Nevada Drive, Lake Success, NY 11042 bestimmt. Referenzwerte für Prolaktin wurden den lokalen Referenzwerten des Labors („Northwell Health<sup>®</sup> Laboratories“) entnommen.<sup>39</sup> Diese Referenzwerte für Serumprolaktin waren wie folgt: für präpubertäre Kinder bei 3,9 – 25,4 ng/mL, für postpubertäre Jungen bei 4,1 – 18,4 ng/mL und für postpubertäre Mädchen bei 3,4 – 24,1 ng/mL. Als Hyperprolaktinämie wurde definiert, wenn die gemessenen Prolaktinwerte über der Obergrenze der normalen Prolaktinwerte (ONP) lagen. Dabei zählte als milde Hyperprolaktinämie, wenn Werte über der ONP bis zu weniger als das Doppelte dieser Werte lagen. Als moderate Hyperprolaktinämie zählten Werte, welche doppelt so hoch wie der ONP und bis weniger als das Dreifache dieser Werte waren. Als schwere Hyperprolaktinämie wurden alle Werte, welche der dreifachen ONP entsprachen oder höher lagen, definiert. Als geringe Prolaktinwerte wurden Werte gezählt, welche unterhalb der Untergrenze der normalen Referenzwerte von Prolaktin lagen.

SDs und deren Symptomschwere wurden anhand von strukturierten Fragebögen<sup>61</sup> durch die Untersuchenden zum Start der Studie (Baseline) und bei jeder monatlichen Untersuchung erfasst. Die Studienteilnehmenden oder Bevollmächtigten der Präpubertären wurden zu den Symptomen interviewt. Eine eigens für diese Studie entwickelter Fragebogen<sup>61</sup> erfasste die Existenz folgender Symptome: für beide Geschlechter Galaktorrhö, Mastalgie und verminderte Libido, zusätzlich für Jungen die Gynäkomastie und dysfunktionale/abnehmende Erektionen und für Mädchen eine irreguläre und eine verzögerte Periode. Mithilfe des „Treatment Emergent Side Effect Scale (TESS)“<sup>69</sup> wurden anhand einer Symptomschwere-definierenden Likert-Skala (nicht vorhanden, mild, moderat und schwer) diverse Nebenwirkungen abgefragt. Diese Fragen zielten auf kardiovaskuläre, verhaltensauffällige, neuronale und autonome

Symptome. Zu letzteren zählen der sexuelle Interessensverlust für beide Geschlechter, erektile Dysfunktionen bei Jungen sowie Menstruationsstörungen bei Mädchen.

Da erhöhte Prolaktinwerte im Verdacht stehen, Kopfschmerzen auszulösen<sup>55</sup>, wurden mit dem TESS<sup>69</sup> Fragebogen die Existenz und die Schwere (mild oder moderate bis schwer) von Kopfschmerzen erfasst.

Bei jeder Untersuchung wurden das Körpergewicht und -größe gemessen sowie die aktuelle Dosis des SDA vermerkt.

## **2.6 Statistische Aufarbeitung und Analysen**

Jegliche erhobenen Daten und Ergebnisse von Laboruntersuchungen der Studienteilnehmenden wurden in Protokollen und in Fragebögen schriftlich festgehalten. Diese wurden anschließend vom Personal des Krankenhauses mit einer Studien-ID pseudonymisiert eingescannt und zusätzlich in einen digitalen Datensatz umgeschrieben und gespeichert.

Anschließend wurden für diese Arbeit jeder einzelne Scan der Untersuchungen von den insgesamt 1231 IDs durchgeschaut und anschließend im Datensatz kontrolliert, die fehlenden Daten eingefügt oder gegebenenfalls korrigiert. Dies betrafen allgemeine Angaben wie das Geschlecht, Datum der Untersuchung, SDA-Präparat, Polypharmazie, Komedikationen, die Prolaktinwerte aus Laborbefunden, die 2 strukturierten Fragebögen zur Existenz von SDs und Kopfschmerzen sowie im medizinischen Logbuch die SDA-Dosen. Nach dem Aufbereiten und Vervollständigen des Datensatzes wurde dort für jede ID die Last Observation Carried Forward (LOCF) für Prolaktinwerte und SDs der Fragebögen erstellt. Da nicht alle Studienteilnehmende an jeder Untersuchung von vier, acht oder zwölf Wochen teilnahmen, wurden jeweils die Werte von dem letzten Besuch in einer Spalte festgehalten (LOCF). Eine Person kann mehrere IDs haben, wenn das SDA gewechselt wurde. Für diese Arbeit wurde jeweils die ID einer teilnehmenden Person ausgewählt, welche in der chronologischen Reihenfolge als erstes die Einschlusskriterien erfüllte. Die Voraussetzung dafür war, dass neben einer obligaten Baseline-Untersuchung auch mindestens eine Untersuchung im Verlauf (Follow-up) vorliegen musste, welche entweder Prolaktinwerte und/oder ausgefüllte SDs-Fragebögen beinhaltete. Des Weiteren wurden im Datensatz alle Untersuchungen ausgeschlossen und die Untersuchungsreihe dementsprechend gekürzt, wenn eine Non-Adhärenz der Einnahme des SDA (im Scan per Interview festgehalten oder per SDA-

Spiegelergebnis der Blutuntersuchung) vorlag. Die Länge des Follow-ups wurde mithilfe der Datendifferenz-Formel in Excel berechnet. Dabei wurde für jede einzelne ID das Baseline-Datum und das letzte Follow-up-Datum in die Formel eingefügt und im Datensatz die Länge in Wochen/Monaten vermerkt. Für jede ID wurde der höchste Prolaktinwert post-Baseline herausgesucht und anschließend mit der Datendifferenz-Formel in Excel die Dauer bis zum Erreichen dieses Wertes in Tagen/Wochen berechnet. Weiterführend wurden mit dem Statistikprogramm JMP 15.2.1 (SAS Inc., Cary, NC) Formeln programmiert, welche Prolaktinänderungen zwischen Baseline und Follow-up sowie zwischen den verschiedenen Follow-ups berechneten (Differenz). Zum Ermitteln einer neu aufgetretenen Hyperprolaktinämie oder geringer Prolaktinwerte wurde eine „If-Formel“ in JMP programmiert. Die Referenzwerte des Prolaktins wurden jeweils für die ID an das Alter (pubertärer Status) und das Geschlecht angepasst. Außerdem wurden die IDs in Gruppen mit normalen Prolaktinwerten, milder, moderater oder schwerer Hyperprolaktinämie eingeteilt.

Um die SDA-assoziierte SD-Inzidenz von einer unspezifischen und schon vorbestehenden SDs abzugrenzen, wurde im Datensatz nachgeschaut, ob die SD im Follow-up auch schon zu Baseline präsent war. War dies der Fall, wurde diese SD in den weiteren Follow-ups nicht als Inzidenz markiert, denn sie bestand schon seit Therapiebeginn und kam während der Therapie nicht neu dazu. Auch bei den SDs wurde berechnet, nach wie vielen Tagen/Wochen eine SD (unspezifisch und spezifisch) auftrat und wie lange diese andauerte (Datendifferenz-Formel in Excel). Dazu wurde spezifisch für jede ID geschaut, wann eine SD zuerst auftrat und bis zu welcher Untersuchung diese vorhanden war. Ein Fragebogen ermittelte die Symptomschwere anhand einer Likert-Skala. Für jedes Symptom (SD) der ID während des Follow-ups wurden die Zeitspanne bis zum Erreichen des schwersten Ausprägungsgrads und die Dauer der Existenz des Symptoms berechnet. Die SDA-Dosis der letzten Untersuchung der ID war im Datensatz vermerkt und wurde ermittelt. Von diesen SDA-Dosen wurden dann von den jeweiligen SDAs die Durchschnitts-Dosis der letzten Untersuchung berechnet (für die jeweils ganze SDA-Gruppe und nochmals innerhalb der SDA-Gruppe nach Geschlecht und Pubertätsstatus). Die Durchschnitts-Dosis der einzelnen SDAs wurde dann umgerechnet in Chlorpromazin-Äquivalente, um die dosis-assoziierten SDs zwischen den SDA besser vergleichen zu können. Dabei wurde eine Formel erstellt, welche die Dosis für Aripiprazol mit 20,3, für Olanzapin mit 30,3, für Quetiapin mit 0,8 und für Risperidon mit 101,0 multipliziert. Diese Rechnung basiert auf der „defined daily doses method“ von Gardner

et. al<sup>70</sup>. Diese Chlorpromazin-Äquivalente wurden verwendet, um zu analysieren, ob Prolaktin-Spiegel, SDA-Dosis, SDA-Plasma-Spiegel mit dem Auftreten der spezifischen SDs in Zusammenhang stehen. Für jedes SDA wurden die vorher genannten Parameter bei den Studienteilnehmenden mit spezifischen SD und ohne spezifische SD verglichen. Zusätzlich wurden diese Analysen ebenfalls mit dem Metaboliten 9-OH-Risperidon von Risperidon durchgeführt.

Des Weiteren wurden alle SDA-Therapie-Abbrüche aufgrund einer Hyperprolaktinämie oder einer SD ermittelt und in der Gesamtkohorte sowie in den vier verschiedenen SDAs analysiert. Es wurde die durchschnittliche Zeit berechnet, bis es zum Abbruch kam (Datendifferenz-Formel in Excel).

Für diese Arbeit wurde eine „If-Formel“ für den Datensatz programmiert, welche alle Einschluss- und Ausschlusskriterien berücksichtigte. Jede ID, welche alle Kriterien erfüllte, wurde für die Analysen ausgewählt und entsprechend im Datensatz markiert.

Darauffolgend wurden selbstständig alle statistischen Analysen mit dem Statistikprogramm JMP 15.2.1 (SAS Inc., Cary, NC) durchgeführt. Unter Berücksichtigung des Geschlechts und des Pubertätsstatus der Studienteilnehmenden wurden die SD-Inzidenzen in folgenden Gruppen analysiert: Mastalgie in der Gesamtkohorte, verringerte Libido und Galaktorrhö in der postpubertären Gruppe, Gynäkomastie in der männlichen Gruppe, verminderte/dysfunktionale Erektionen in der postpubertären männlichen Gruppe, und Menstruationsstörungen in der postpubertären weiblichen Gruppe. Eine kleinere Spezialgruppe bei der Analyse bildeten rekrutierte Personen, welche zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung noch keine SDA eingenommen haben. Damit sind deren Prolaktinwerte von SDA-Therapie vollkommen unbeeinflusst, im Gegensatz zu den Prolaktinwerten der anderen rekrutierten Personen, die erst nach klinischer Entscheidung und Beginn der SDA-Therapie unter Hinzuziehen der Sorgeberechtigten in das Forschungsprojekt mit schriftlicher Einwilligungserklärung rekrutiert werden konnten. Dies liegt am naturalistischen Charakter der Studie, denn die erkrankten/bevollmächtigten Personen bekamen die Diagnose und das entsprechende verschriebene SDA vom ärztlichen Fachpersonal und wurden erst danach für eine Einwilligung zur Studie befragt. Erst im Anschluss startete die Baseline-Untersuchung, sodass es zuvor schon zur Medikamenteneinnahme kommen konnte.

Datenanalysen, welche die vier SDAs verglichen, wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test für kategorische Variablen und dem Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen durchgeführt. Bei einer Normalverteilung der Ergebnisse wurde die Einweg-

Varianzanalyse (ANOVA) zur Berechnung des Durchschnitts und der Standardabweichung genutzt. Für nicht-normal verteilte Werte wurden der Median und der Interquartilsabstand genutzt, um den Durchschnitt der Variable in jeder Medikamentengruppe zu berechnen und die Unterschiede anschließend zu vergleichen. Es wurde immer ein zwei-seitiger Test mit einem Alpha-Niveau von 0.05 genutzt. Wenn Alpha kleiner als 0.05 während des Omnibus-Tests zwischen den vier SDAs war, wurde im Anschluss ein Post-hoc-Test durchgeführt, um sichtbar zu machen, welche der SDAs sich signifikant unterschieden. Dafür wurden die SDAs für kategoriale Variablen mit einer Bonferroni-Korrektur ( $p = 0,05/6 = < 0,0083$ ) paarweise verglichen und für kontinuierliche Variablen der Post-hoc-Tukey-Test verwendet. Komorbide Depression und die Komedikation von Medikamenten gegen Depressionen wurden mit dem Auftreten von SDs assoziiert.<sup>65</sup> Um den Einfluss komorbider Depression und von Medikamenten gegen Depression auf die Inzidenz von SDs zu prüfen, wurde eine Pearson-Chi-Quadrat-Analyse durchgeführt.

Um vulnerable Gruppen zu identifizieren, wurden die folgenden Gruppen zusätzlich statistisch analysiert: männlich, weiblich, präpubertär, postpubertär, männliche Prä- und Postpubertäre und weibliche Prä- und Postpubertäre.

Um einen Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und Prolaktin zu untersuchen, wurden die Studienteilnehmenden in Gruppen mit normalen Prolaktinwerten, milder, moderater und schwerer Hyperprolaktinämie eingeteilt. Anschließend wurden die Existenz von Kopfschmerzen zu Baseline, nach vier, acht und zwölf Wochen in den vier SDAs untersucht sowie die dazugehörigen Prolaktinwerte notiert. Kam es zu signifikanten Unterschieden zwischen den SDAs in den Analysen, wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Kopfschmerzen wurden jeweils für milde, moderate und schwere Intensität der TESS<sup>69</sup> Skala analysiert.

All diese Analysedaten wurden in selbst angefertigten Tabellen in Word festgehalten. Dies betrifft Tabelle 1 bis 4 und Supplemental Tabelle 1 bis 7 in der Publikation.<sup>66</sup> Zusätzlich wurde ein „patient flow chart“ (Supplemental Figure 1 in der Publikation<sup>66</sup>) erstellt, welches in einem Fließschema detailliert das Ein- und Ausschlussverfahren der Studienteilnehmenden für diesen Studienreport darstellt. Außerdem wurden mit Hilfe des Programms PowerPoint drei Graphiken erstellt (Graphik 1A, B, C in der Publikation<sup>66</sup>). Dies sind zwei Liniendiagramme (Gesamtkohorte und Subgruppe der Studienteilnehmenden, welche die Baseline-Untersuchung vor der ersten SDA-Einnahme

hatten und somit die Baseline Prolaktin-Spiegel nicht von einer schon begonnenen SDA-Therapie beeinflusst waren) mit Prolaktinwerten der vier SDAs innerhalb der zwölf Wochen Therapie sowie ein Balkendiagramm zum Visualisieren der Hyperprolaktinämie-Inzidenzen nach Schweregrad zwischen den vier SDAs. Die Publikation<sup>66</sup> wurde selbstständig ausformuliert und anschließend von dem Betreuenden und weiteren zwei Koautoren kontrolliert, ergänzt und nach Revision der Doktorandin bearbeitet.

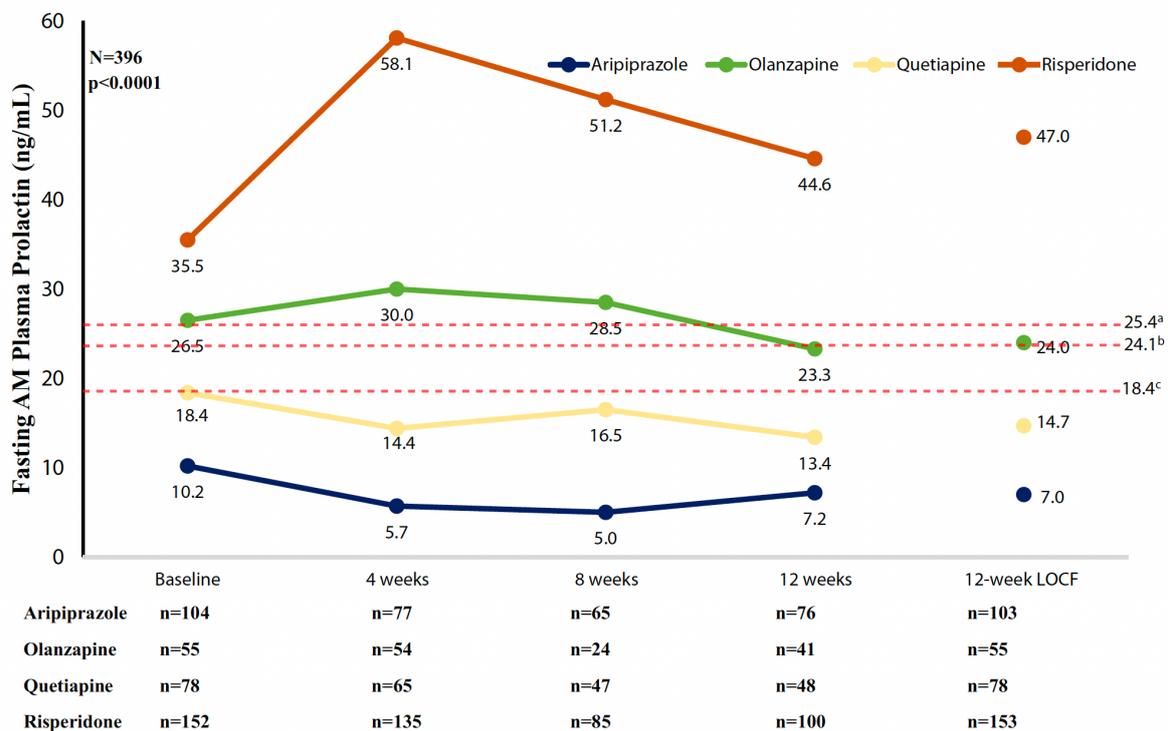
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienteilnehmende

Von 880 psychisch erkrankten Kindern und Jugendlichen aus der Studie wurden nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien für diesen Studienreport 396 Studienteilnehmende ausgewählt, von denen 157 mit Risperidon, 106 mit Aripiprazol, 78 mit Quetiapin und 55 mit Olanzapin therapiert wurden. Im Durchschnitt waren die Studienteilnehmenden  $14,0 \pm 3,1$  Jahre alt und nahmen für  $10,6 \pm 3,5$  Wochen an der Studie teil.

#### 3.2 Prolaktinwerte

Zu allen Zeitpunkten zeigt Risperidon signifikant die höchsten medianen Prolaktinwerte ( $p < 0,0001$ , gefolgt von Olanzapin und Quetiapin. Die niedrigsten Prolaktinwerte gehen mit Aripiprazol einher. Die genauen Prolaktinwerte für alle Zeitpunkte in der Gesamtkohorte sind in der Abbildung 1 veranschaulicht.



LOCF = last observation carried forward; SDA = serotonin-dopamine antagonist/partial agonist; ULN = upper limit of normal. Die Obergrenze der normalen Prolaktinwerte ist durch die hochgestellten Buchstaben dargestellt.

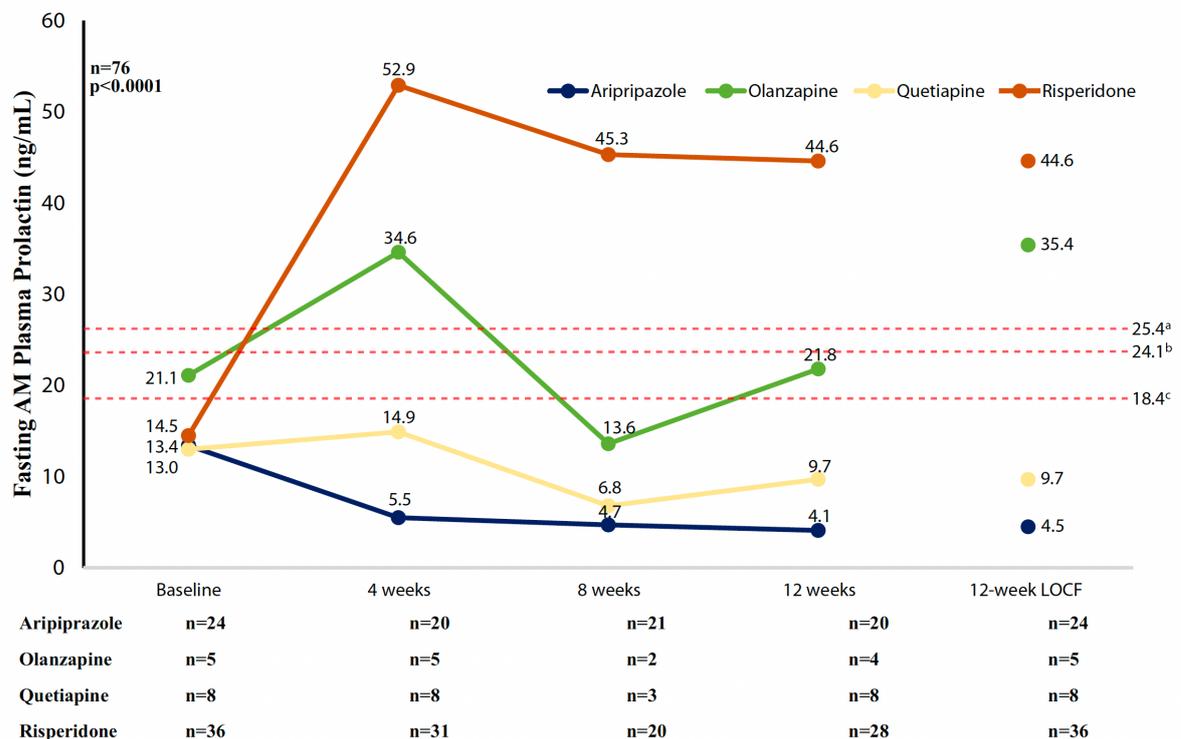
<sup>a</sup> Präpubertäre Personen

<sup>b</sup> Postpubertäre weibliche Personen

<sup>c</sup> Postpubertäre männliche Personen

Abbildung 1: Prolaktinwerte während der zwölf Wochen SDA-Therapie in der Gesamtkohorte (modifiziert nach Koch et al., 2023<sup>66</sup>)

Eine Subgruppe von 76 Studienteilnehmenden hatte ihre Baseline-Untersuchung und Blutentnahme vor der ersten Einnahme des SDA. Bei dieser Gruppe sind die Prolaktinwerte Baseline noch nicht durch das SDA beeinflusst. Die Prolaktinwerte der Subgruppe gleichen derer der Gesamtkohorte zu allen Zeitpunkten (außer zu Baseline). Wohingegen zu Baseline die Prolaktinwerte der vier SDAs in dieser Subgruppe näher beieinander liegen als bei der Gesamtkohorte. Die genauen Prolaktinwerte zu allen Zeitpunkten der vier SDAs dieser Subgruppenanalyse sind der Abbildung 2 zu entnehmen.



LOCF = last observation carried forward; SDA = serotonin-dopamine antagonist/partial agonist; ULN = upper limit of normal. Die Obergrenze der normalen Prolaktinwerte ist durch die hochgestellten Buchstaben dargestellt.

<sup>a</sup> Präpubertäre Personen

<sup>b</sup> Postpubertäre weibliche Personen

<sup>c</sup> Postpubertäre männliche Personen

Abbildung 2: Prolaktinwerte während der zwölf Wochen SDA-Therapie in der Subgruppe mit einer Baseline-Untersuchung/Blutentnahme vor der ersten SDA-Dosis (modifiziert nach Koch et al., 2023 <sup>66</sup>)

Bei der Subgruppenanalyse nach Pubertätsstatus und Geschlecht zeigten postpubertäre Mädchen bei allen vier SDAs konstant höhere Prolaktinwerte als postpubertäre Jungen. In der präpubertären Gruppe war dieser geschlechtliche dimorphe Effekt nicht so stark ausgeprägt. Postpubertäre zeigten konsistent höhere Prolaktinwerte als Präpubertäre, ausgenommen mit Olanzapin bei den Jungen.

### 3.3 Spitzenprolaktinwerte

Die höchst gemessenen Prolaktinwerte während der Therapie zeigten postpubertäre Mädchen im Mittel mit 99,6 ng/mL und postpubertäre Jungen im Mittel mit 54,5 ng/mL, therapiert mit Risperidon, gefolgt von postpubertären Mädchen im Mittel mit 47,3 ng/mL, therapiert mit Olanzapin.

Während der 12 Wochen Therapie waren die Spitzenprolaktinwerte bei Risperidon im Mittel mit 56,1 ng/mL signifikant höher als bei den drei anderen SDAs ( $p < 0,0001$ ). Die Spitzenwerte von Olanzapin im Mittel mit 31,4 ng/mL waren in der Post-hoc-Analyse signifikant höher als von Quetiapin im Mittel mit 19,5 ng/mL und Aripiprazol im Mittel mit 7,1 ng/mL, wobei die beiden letzteren SDAs sich nicht signifikant voneinander unterschieden. Die mediane Zeitdauer bis zum Erreichen des Spitzenprolaktinwertes war unter den SDAs nur mit dem Omnibus-Test signifikant ( $p = 0,0003$ ), wobei Risperidon mit 4,7 Wochen und Olanzapin mit 4,9 Wochen die kürzeste Zeit bis zum Erreichen hatten, gefolgt von Quetiapin mit 6,1 Wochen und schließlich Aripiprazol mit der längsten Zeit von 8,6 Wochen.

Die Prolaktinwerte von Risperidon und Olanzapin sanken im Schnitt nach der vierten Woche, während für Quetiapin keine klare Zeitkurve erkenntlich war. Umgekehrt war es bei Aripiprazol, dort waren die Prolaktinwerte anfangs am niedrigsten und stiegen schließlich an.

### 3.4 Prolaktinveränderungen

Prolaktinveränderungen während der SDA-Therapie waren von Baseline zum 12-Wochen LOCF signifikant am größten unter Risperidon mit 11,0 ng/mL. Im Gegensatz dazu sanken die Werte von Baseline zum 12-Wochen LOCF unter Quetiapin mit -3,5 ng/mL, unter Aripiprazol mit -2,5 ng/mL und unter Olanzapin mit -0,5 ng/mL (siehe Tabelle 1). Von Baseline zu vier, acht und zwölf Wochen hatte Risperidon ebenfalls signifikant ( $p < 0,0001$ ) die größten Prolaktinveränderungen im Vergleich zu den anderen drei Medikamentengruppen (siehe Tabelle 1). Keine signifikanten Unterschiede der Prolaktinveränderungen zwischen den SDAs gab es von acht bis zwölf Wochen ( $p = 0,066$ ). Während dieser Zeitspanne nahm Prolaktin bei Aripiprazol um 0,1 ng/mL zu, während die Werte bei Quetiapin mit -2,8 ng/mL, bei Risperidon mit -1,5 ng/mL und bei Olanzapin mit -0,6 ng/mL abnahmen.

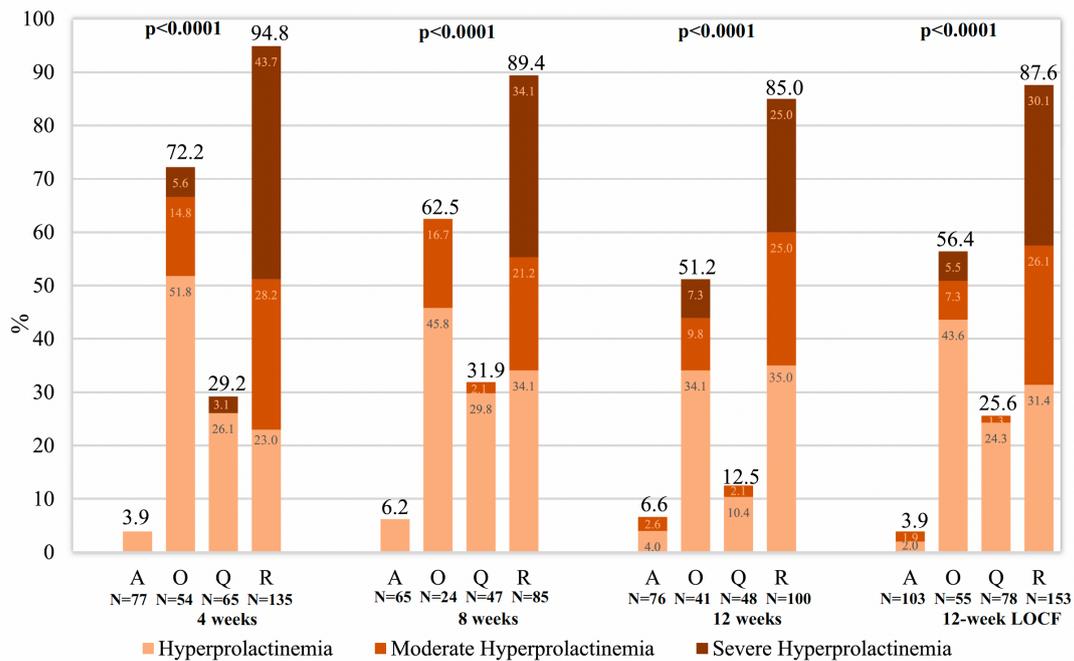
Tabelle 1: Prolaktinveränderungen während der zwölf Wochen SDA-Therapie  
Eigene Darstellung

Mediane Prolaktinveränderungen in ng/mL	Aripiprazol	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	P-Wert
Von Baseline zu 4 Wochen	-4,2	4,0	-1,8	19,8	<b>&lt;0,0001</b>
Von Baseline zu 8 Wochen	-4,0	3,6	-1,2	16,9	<b>&lt;0,0001</b>
Von Baseline zu 12 Wochen	-2,4	-0,5	-4,5	7,2	<b>&lt;0,0001</b>
Von Baseline zu 12 Wochen-LOCF	-2,5	-0,5	-3,5	11,0	<b>&lt;0,0001</b>

Gemessen in der Gesamtkohorte (N = 396), fett gedruckt: p-Wert <0,05  
LOCF = last observation carried forward

### 3.5 Hyperprolaktinämie

Die Hyperprolaktinämie-Prävalenz war zu allen Zeitpunkten signifikant am höchsten in mit Risperidon Behandelten, gefolgt von Olanzapin und Quetiapin und war am geringsten bei Aripiprazol (siehe Abbildung 3). Diese Ergebnisse sind konsistent zu den Prävalenzen in der Subgruppe, welche ihre Baseline-Untersuchung vor der ersten SDA-Einnahme hatten. Eine Hyperprolaktinämie kam vor allen bei Postpubertären, insbesondere bei den Mädchen vor. Bei Einteilung der Hyperprolaktinämie nach den Schweregraden „moderat“ und „schwer“, zeigte auch hier Risperidon klar die höchsten Prävalenzen gegenüber den anderen drei SDAs zu allen Zeitpunkten (siehe Abbildung 3). Während Risperidon beim 12-Wochen LOCF hohe schwere Hyperprolaktinämie-Prävalenzen zeigte, waren diese bei Olanzapin und Quetiapin im einstelligen Bereich und bei Aripiprazol gar nicht vorhanden (Details siehe Abbildung 3).



A=aripiprazole	O=olanzapine	Q=quetiapine	R=risperidone	Patients	Hyperprolactinemia	Moderate Hyperprolactinemia	Severe Hyperprolactinemia
Hyperprolactinemia: ULN of prolactin values to < double ULN				<12 years	>25.4-50.8 ng/mL	>50.8-76.2 ng/mL	>76.2 ng/mL
Moderate Hyperprolactinemia: from the double ULN to < triple ULN				Male ≥12 years	>18.4-36.8 ng/mL	>36.8-55.2 ng/mL	>55.2 ng/mL
Severe Hyperprolactinemia: ≥ triple ULN				Female ≥12 years	>24.1-48.2 ng/mL	>48.2-72.3 ng/mL	>72.3 ng/mL

LOCF = last observation carried forward; SDA = serotonin-dopamine antagonist/partial agonist

Abbildung 3: Hyperprolaktinämie-Prävalenz während der zwölf Wochen SDA-Therapie mit Einteilung nach Schweregrade (modifiziert nach Koch et al., 2023<sup>66</sup>)

### 3.6 Niedrige Prolaktinwerte

In der Gesamtkohorte wurden niedrige Prolaktinwerte, die unterhalb des Normbereichs des Labors lagen, zu allen Zeitpunkten signifikant ( $p < 0,0001$ ) am meisten bei Aripiprazol gemessen. Beim 12-Wochen LOCF hatten 36,9% der mit Aripiprazol Behandelten geringe Prolaktinwerte, mit Quetiapin waren es 2,6%, während bei Risperidon und Olanzapin keine der Behandelten niedrige Prolaktinwerte zeigten.

In den Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Pubertätsstatus waren die Ergebnisse mit denen der Gesamtkohorte konsistent. Ausgenommen davon sind einige Analysen bei den Mädchen. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den SDAs zeigten sich bei den gesamten Mädchen bei acht und zwölf Wochen, bei den präpubertären Mädchen bei vier und acht Wochen und bei den postpubertären Mädchen zu jedem Zeitpunkt. Insgesamt zeigten Präpubertäre fast doppelt so hohe Prävalenzen wie Postpubertäre (12-Wochen-LOCF: 15,5% vs. 8,4%).

### 3.7 Sexuelle Dysfunktionen

Insgesamt trat bei 26,8% der Studienteilnehmenden im gesamten Zeitraum mindestens eine neue SD auf. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Medikamentengruppen. Die genauen Werte aller SDs und jeder einzelnen SD sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Im Durchschnitt traten diese SDs nach 5,4 Wochen auf und dauerten 4,9 Wochen an, ohne signifikante Unterschiede zwischen den vier untersuchten SDAs ( $p = 0,41$  und  $0,44$ ). Mädchen hatten mit 33,3% mehr SDs während des Follow-ups als Jungen mit 21,7%. Postpubertäre hatten mit 32,4% ungefähr dreimal so viele SDs wie Präpubertäre mit 11,5%. Vor allem postpubertäre Mädchen hatten die höchsten Inzidenzen jeglicher SDs mit 37,8%, gefolgt von den postpubertären Jungen mit 27,0%. Die Präpubertären zeigten insgesamt niedrigere Inzidenzen, wobei Jungen mit 11,8% und Mädchen mit 10,7% ungefähr gleichauf waren. Auch in den Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier SDAs bei jeglichen neu aufgetretenen SDs.

Nur 2,0 % aller Studienteilnehmenden brachen die SDA-Einnahme aufgrund von SDs oder zu hoher Prolaktinwerte ab. Alle von ihnen nahmen Risperidon ein, von denen vier wegen Galaktorrhö, zwei wegen Menstruationsstörungen und zwei wegen sehr hoher Prolaktinwerte die Therapie abbrachen.

Weder komorbide Depression noch Medikamente gegen Depressionen waren signifikant ( $p = 0,34$ ) mit dem Auftreten von SDs assoziiert.

#### 3.7.1 Spezifische Sexuelle Dysfunktionen

Menstruationsstörungen bei den postpubertären Mädchen waren insgesamt die am meisten vorkommende SD (siehe Tabelle 2). Danach folgten verminderte Erektionen bei den postpubertären Jungen. Die dritthäufigste SD war verminderte Libido bei den Postpubertären, wobei Jungen ungefähr doppelt so viel von dieser SD berichteten wie Mädchen (12,0% vs. 5,3%). Darauf folgte Gynäkomastie bei den Jungen, wobei Prä- und Postpubertäre ungefähr gleich hohe Inzidenzen zeigten mit 7,9 und 8,0%. Mastalgie in der Gesamtkohorte kam bei Mädchen doppelt so häufig vor wie bei Jungen (7,9% vs. 4,1%). Die am seltensten vorkommende SD war Galaktorrhö bei den Postpubertären. Von dieser berichteten neun Mädchen unter Risperidon, ein Mädchen unter Quetiapin

und nur ein Junge unter Risperidon. Bei der letzten Untersuchung trat die Galaktorrhö nur bei postpubertären Mädchen unter Risperidon auf, insgesamt waren 17,8% der in dieser Gruppe mit Risperidon therapierten Studienteilnehmerinnen betroffen.

Auch bei den spezifischen SDs konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier SDAs festgestellt werden, außer bei der Galaktorrhö (siehe Tabelle 2). Dort gab es signifikant mehr Inzidenzen bei Risperidon als bei Aripiprazol während des follow-ups ( $p = 0,0014$ ), bei vier Wochen ( $p = 0,0071$ ) und während der letzten Untersuchung ( $p = 0,0008$ ).

Galaktorrhö trat unter allen spezifischen SDs mit 4,3 Wochen am schnellsten auf. Menstruationsstörungen, verminderte Erektionen und Mastalgie in der Gesamtkohorte traten nach 5,4 Wochen ein. Verminderte Libido trat nach 5,7 Wochen ein, wobei diese bei Jungen früher auftraten als bei den Mädchen (5,4 vs. 8,2 Wochen). Am spätesten trat die Gynäkomastie nach 8,7 Wochen auf. Es gab bei diesen Zeitanalysen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen SDAs.

Die Symptomschwere war für Menstruationsstörungen und verminderte Erektionen im Median mild ausgeprägt. Jungen gaben im Median bei verminderter Libido milde Symptome an, während Symptome bei den Mädchen als nicht vorhanden angegeben waren. Es gab auch bei diesen Symptomschwere-Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier SDAs.

Tabelle 2: Neu aufgetretene sexuelle Dysfunktionen während der zwölf Wochen SDA-Therapie  
Eigene Darstellung

In % <sup>a</sup>	Insgesamt	Aripiprazol	Olanzapin	Quetiapine	Risperidon	P-Wert
Jegliche sexuelle Dysfunktion	26,8	22,1	25,5	29,0	29,4	0,59
Menstruationsstörungen <sup>b</sup>	28,0	23,9	26,7	24,4	35,4	0,58
Verminderte Erektionen <sup>c</sup>	14,8	10,8	18,5	13,6	16,1	0,84
Verminderte Libido <sup>d</sup>	8,6	2,4	11,9	7,9	12,5	0,082
Gynäkomastie <sup>e</sup>	7,8	7,8	2,6	9,7	9,2	0,61
Galaktorrhö <sup>f</sup>	6,7	0,0	0,0	2,4	18,8	<b>0,0008</b>
Mastalgie <sup>g</sup>	5,8	5,7	7,3	3,9	6,4	0,84

<sup>a</sup> zählt sexuelle Dysfunktionen bei der 4-, 8, oder 12-Wochen Untersuchung gemessen in: <sup>b,f</sup> postpubertären Mädchen; <sup>c</sup> postpubertären Jungen; <sup>d</sup> postpubertäre Jugendliche; <sup>e</sup> Jungen; <sup>g</sup> Gesamtkohorte  
fett gedruckt: p-Wert <0,05

### 3.7.2 Assoziation von SD-Inzidenzen mit Prolaktinwerten

Insgesamt zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den SDAs zu allen Zeitpunkten bei Betrachtung der Assoziation zwischen SD-Inzidenzen und medianen Prolaktinwerten. Wenige Ausnahmen davon zeigten sich bei schwerer

Hyperprolaktinämie und verminderter Libido ( $p = 0,013$ ) und erektiler Dysfunktionen ( $p = 0,037$ ) bei vier Wochen, sowie bei Galaktorrhö bei Woche vier ( $p = 0,0040$ ), zwölf ( $p = 0,013$ ) und bei der letzten Untersuchung ( $p < 0,001$ ).

### **3.7.3 Assoziationen von SDA-Dosis, SDA-Plasma-Spiegel und Prolaktin-Spiegel**

Detaillierte Analysen von Studienteilnehmenden mit spezifischen SDs vs. ohne spezifische SDs ergaben keine signifikanten Assoziationen zwischen SDA-Dosis, SDA-Plasma-Spiegel und Prolaktin-Spiegel.

Es gab nur wenige Ausnahmen, wobei insgesamt über vier Zeitpunkte und sechs spezifische SDs 24 Analysen für die jeweils vier SDAs durchgeführt wurden, sodass dies insgesamt 96 Tests ergibt. Dabei gab es signifikante Beziehungen zwischen SDs und Prolaktinwerten einmal mit Risperidon, zwischen SDs und SDA-Dosen mit Risperidon dreimal und mit Quetiapin einmal, zwischen SDs und SDA-Plasmaspiegel mit Olanzapin dreimal und mit Risperidon einmal.

### **3.8 Kopfschmerzen**

Es gab keine signifikanten Assoziationen zwischen Kopfschmerzen und den verschiedenen Schweregraden der Hyperprolaktinämien in sieben von acht Analysen. Es gab eine signifikante Assoziation bei moderatem bis schwerem Kopfschmerz und moderater Hyperprolaktinämie bei 12 Wochen ( $p = 0,029$ ). Jedoch gab es keinen Fall von milden Kopfschmerzen in der Gruppe mit schwerer Hyperprolaktinämie.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse mit Bezug auf den bisherigen Forschungsstand

Dies ist die größte interventionelle prospektive Kohorten-Studie von Kindern und Jugendlichen mit psychischen Erkrankungen, welche die Auswirkungen von vier verschiedenen SDAs auf Prolaktin untersucht und SD-Inzidenzen anhand von Fragebögen erfasst hat. Zuvor publizierte Studien<sup>24,43,63</sup> umfassten weniger Studienteilnehmende und erhoben meist nur Prolaktinwerte ohne SDs oder die SDs wurden nur spontan berichtet, ohne Erhebung anhand von strukturierten Fragebögen, die als Befragung durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie<sup>66</sup> zeigen, dass es wie erwartet deutliche Unterschiede zwischen den Prolaktinwerten der „prolaktin-sparenden und -erhöhenden“ SDAs während der Therapie bei Kindern und Jugendlichen gibt. Insbesondere Risperidon zeigte während der SDA-Therapie die höchsten Prolaktin-Spiegel und Hyperprolaktinämie-Prävalenzen trotz relativ niedriger Medikamentendosis (im Median: 1,0 (Interquartilsabstand = 0,8; 2,0) mg). Risperidon zeigte auch die höchsten Inzidenzen von moderater (56,2%) und schwerer (30,1%) Hyperprolaktinämie. In dieser Studie<sup>66</sup> waren die Prolaktinwerte von Risperidon höher als der Durchschnitt von acht vergleichbaren Studien<sup>43</sup> (58,1 vs. 27,6 ng/mL).

Auch Olanzapin führte in dieser Studie<sup>66</sup> zu erhöhten Prolaktinwerten, wohingegen Quetiapin nur einen geringen bis keinen Effekt auf die Prolaktinwerte hatte und Aripiprazol, als partieller D2-Agonist, die Prolaktinwerte absenkte. Diese Effekte wurden auch in anderen pädiatrischen<sup>24,29,43,61</sup> sowie adulten<sup>71,72</sup> Studien nachgewiesen. Diese Ergebnisse bestätigen insbesondere eine aktuelle Metanalyse<sup>64</sup> aus 2022, welche bei Kindern und Jugendlichen Prolaktinwerte sowie SDs untersucht und verschiedene SDAs mit Placebo verglichen hat. Von Baseline bis im Durchschnitt sechs Wochen stiegen die Prolaktinwerte im Vergleich mit Placebo bei Risperidon um 28,24 ng/mL an, gefolgt von Paliperidon mit 20,98 ng/mL und Olanzapin mit 11,34 ng/mL. Aripiprazol senkte Prolaktin um -4,91 ng/mL. Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten von Baseline zu acht Wochen von der vorliegenden Studie (Risperidon: 19,8 ng/mL, Olanzapin: 4,0 ng/mL, Quetiapin: -1,8 ng/mL, Aripiprazol: -4,2 ng/mL).

Insgesamt waren postpubertäre Mädchen besonders anfällig für erhöhte Prolaktinwerte und Hyperprolaktinämien, ähnlich den vorherigen Studien<sup>64</sup>.

Entgegengesetzt zu den Hypothesen ergaben sich jedoch keine Unterschiede zwischen den vier untersuchten SDAs bei den SD-Inzidenzen. Es kamen SDs bei Kindern und Jugendlichen mit einer „prolaktin-sparenden“ SDA-Therapie genauso so oft vor wie bei einer „prolaktin-erhöhenden“ SDA-Therapie. Es konnte darüber hinaus keine Assoziation zwischen dem Auftreten von SDs und hohen Prolaktin-Spiegeln gefunden werden, sodass diese anscheinend unabhängig voneinander auftreten, ausgenommen Galaktorrhö bei Mädchen unter Risperidonbehandlung. Eine Metaanalyse<sup>64</sup> kam zu dem gleichen Erkenntnis, wobei die Autoren diese unerwartete ausbleibende Assoziation von Prolaktinwerten und SDs dadurch erklärten, dass SDs weniger berichtet wurden als tatsächlich vorhanden waren oder dass die Prolaktinwerte nicht hoch genug waren, um die gonadale Achse zu beeinflussen, oder dass Prolaktin gar nicht so sehr im Zusammenhang mit SDs stehe wie bisher angenommen. Des Weiteren traten SDs auch unabhängig von der SDA-Dosis in der vorliegenden Studie auf. Frühere Studien konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen erhöhten Prolaktinwerten, SDA-Dosis und SD-Inzidenzen bei Kindern und Jugendlichen feststellen<sup>24,61,63</sup>. Das scheint bei Erwachsenen anders zu sein, denn in einem Review<sup>73</sup> lag bei Erwachsenen in 34 Studien ein deutlicher Unterschied der SD-Inzidenzen vor, wobei 40-60% SD-Inzidenzen bei „prolaktin-erhöhenden“ SDAs und dahingegen nur 16-27% SD-Inzidenzen bei „prolaktin-sparenden“ SDAs zu verzeichnen waren. Während in der vorliegenden Studie die SD-Inzidenzen während der Therapie insgesamt bei allen SDAs bei 26,8% (Risperidon: 29,4%, Quetiapin: 29,0%, Olanzapin: 25,5%, Aripiprazol: 22,1%) lagen, zeigte ein pädiatrisches Review<sup>43</sup> von 29 longitudinalen Studien, welche über Prolaktinwerte und SD-Inzidenzen während der SDA-Therapie berichteten, dass die SD-Inzidenz nur bei 4,8% lag (Olanzapin: 13,8%, Haloperidol: 13,5%, Quetiapin: 5,7%, Risperidon: 5,1%, Clozapin: 0%, Ziprasidon: 0%, keine Daten zu Pimozid). In diesem Review erfragten allerdings nur fünf der Studien explizit die SDs anhand von spezifischen Fragebögen. In einer Metaanalyse<sup>64</sup> wurden Placebo-kontrollierte Studien verglichen, welche Prolaktinwerte während der SDA-Therapie bei Kindern und Jugendlichen untersuchten. Von 32 Studien berichteten 13 Studien zusätzlich von prolaktin-assoziierten SDs. Diese wurden von den Kindern und Jugendlichen nur spontan berichtet. Die SD-Inzidenz in der Metaanalyse war extrem niedrig mit 0,77% aller Studienteilnehmenden (Risperidon = 1,2% und Aripiprazol = 0,51%) im Vergleich zu der gemittelten SD-Inzidenz von 26,8% aus der Studie dieser Arbeit, bei der systematisch nach SDs gefragt wurde. Werden Kinder und Jugendliche nicht explizit nach SDs befragt, sondern lässt man sie spontan

von SDs berichten, kommt es also zu einer Unterschätzung von SDs. Die SDs, von denen nicht spontan berichtet wird, können auch nicht entsprechend behandelt werden und können zu Therapieabbrüchen sowie zu reduzierter Lebensqualität führen. In der vorliegenden<sup>66</sup> und einer weiteren Studie mit ähnlichem Studiendesign<sup>61</sup>, welche die SD-Inzidenz basierend auf Fragebögen erhoben, lagen die Inzidenzen zwei- bis fünfmal höher als bei Spontanberichten von Kindern und Jugendlichen. Auch wenn SDs bei den Kindern und Jugendlichen präsent sind, könnten diese sich schämen, davon zu berichten oder können auch nicht deren Relevanz in Bezug auf die Therapie einschätzen<sup>63</sup>. Zusammengefasst sollten SDs in der Klinik während der SDA-Behandlung regelmäßig anhand von spezifischen Fragebögen erfasst werden.

## **4.2 Klinische Anwendungen**

### **4.2.1 Allgemeine Prinzipien zur Auswahl eines geeigneten SDAs**

Während der medikamentösen Behandlung mit SDAs von Kindern und Jugendlichen mit psychischen Erkrankungen sind einige Aspekte zu beachten. Da die SDAs jeweils zu verschiedenen Anteilen mit unterschiedlichen Rezeptoren interagieren, ist die Auswahl des Medikamentes sehr individuell.<sup>62,71</sup> Bei der Auswahl des Medikamentes sollten neben dem Schweregrad der Symptomatik und der subjektiven Beeinträchtigung, der Prognose des unbehandelten Verlaufs, dem Alter, Komorbiditäten und Arzneimittelinteraktionen ebenfalls individuelle Wünsche und das Beeinflussen von Medikamenten der Aufgaben in verschiedenen Lebensphasen (z.B. Schulleistungen, Führerschein) berücksichtigt werden<sup>5</sup>. Die Therapie sollte eine Aussicht auf Wirksamkeit auf die spezifische Symptomatik haben und den Erkrankten keinen Schaden hinzufügen, wobei insbesondere auf Nebenwirkungen geachtet werden sollte.<sup>53,62</sup> Insbesondere Olanzapin ist mit einer Gewichtszunahme assoziiert.<sup>23</sup> Dies kann neben den negativen körperlichen Auswirkungen auch die Adhärenz negativ beeinflussen. Die regelmäßige Einnahme der Medikamente und unerwünschte Arzneimittelwirkungen sollten von den Behandelnden und Bezugspersonen der Kinder und Jugendlichen überwacht werden.<sup>5</sup> Dazu gehören auch regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit Laboruntersuchungen, das Messen des Blutdrucks, Größe und Gewicht.<sup>62</sup> Die Sorgeberechtigten sollten über die Auswahl des Medikamentes, dessen Wirkungen und Nebenwirkungen genau informiert werden.<sup>5</sup>

#### 4.2.2 Umgang mit erhöhten Prolaktinspiegeln während der SDA-Therapie

Aktuelle Leitlinien<sup>19,25,41</sup> empfehlen es, bei Kindern und Jugendlichen nur dann Prolaktin zu messen, wenn SDs vorhanden sind. Dies gilt auch bei anscheinend gesunden Kindern und Jugendlichen, welche keine Medikamente einnehmen. Eine Prolaktin-Bestimmung im Blut ist indiziert, wenn Kinder spontan oder durch Befragung Symptome angeben, zu denen unter anderem Menstruationsunregelmäßigkeiten, Milchabsonderung der Brustdrüse, Brustgrößenzunahme bei Jungen, Veränderungen der Libido, Erektionsstörungen oder eine verzögerte Pubertätsentwicklung gehören. Lag der Prolaktinwert einer morgendlichen Blutentnahme über der Referenzwertgrenze, so muss die Bestimmung des Prolaktin-Spiegels an einem anderen Tag noch einmal wiederholt werden, um eine falsch positive Hyperprolaktinämie infolge von Venenpunktions-Stress oder anderen störenden Faktoren auszuschließen. Prolaktin unterliegt circadianen Schwankungen und kann während des Menstruationszyklus, durch Bewegung, Nahrungsaufnahme und durch Stress beeinflusst werden.<sup>25,40,41</sup> Um präzise eine Hyperprolaktinämie zu diagnostizieren, sollte das Prolaktin im Tagesverlauf überwacht werden.<sup>41,74</sup> Wurde an einem späteren Tag erneut ein erhöhter Prolaktinwert festgestellt, kann die Diagnose einer Hyperprolaktinämie gestellt werden. Bei sehr hohen Werten über 200 ng/mL wird eine Magnetresonanztomographie der Sella turcica (Hypophyse) empfohlen<sup>25</sup>, um ein Prolaktinom oder einen parasellaren Tumor auszuschließen. Bei diesen Tumoren kommt es ebenfalls zu hohen Prolaktin-Spiegeln. Bei Werten über 100 ng/mL geht man von einem Mikroadenom aus, bei Werten über 200 ng/mL ist ein Makroadenom wahrscheinlicher.<sup>40</sup> Dies gilt auch bei der SDA-Therapie.<sup>25</sup> Dort wird bei Kindern und Jugendlichen laut Leitlinien<sup>19</sup> vor Beginn der Therapie und darauffolgend nur bei zusätzlichen Auftreten von SDs eine Prolaktin-Bestimmung veranlasst.<sup>25,41</sup> Im Gegensatz dazu wird bei Erwachsenen unter SDA-Therapie zusätzlich eine jährliche Bestimmung von Prolaktin empfohlen.<sup>72</sup> Fällt während der Therapie ein erhöhter Prolaktinwert auf, so müssen zudem eine Schwangerschaft mithilfe eines Schwangerschaftstestes, eine Medikation durch Kontrazeptiva, eine Schilddrüsendysfunktion durch Messung von Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) und Nieren- oder Leberdysfunktionen durch Messung von Kreatinin ausgeschlossen werden, da diese ebenfalls den Prolaktin-Spiegel beeinflussen.<sup>25</sup> Ist der Prolaktin-Spiegel während der SDA-Therapie mit Ausschluss der obig genannten Faktoren trotzdem erhöht, wird eine prolaktin-senkende Therapie empfohlen.<sup>19,25</sup> Bei Prolaktinwerten unter

200 ng/mL sollte das aktuelle SDA vorerst auf die geringste effektive Dosis reduziert werden. Sollte dieser Schritt die Prolaktinwerte nicht senken, so wird empfohlen, das aktuelle SDA durch ein „prolaktin-sparendes“ SDA, wie zum Beispiel Aripiprazol, zu ersetzen. Sollte auch dieser Schritt keinen Erfolg haben oder sind die Prolaktinwerte initial schon über 200 ng/mL, so wird empfohlen, einen Dopaminagonisten oder partiellen Dopaminagonisten zu der Therapie zu ergänzen, sodass Dopamin die Prolaktinausschüttung in der Hypophyse hemmt. Dopaminagonisten können jedoch die Positivsymptome einer Psychose durch Stimulation der D2 Rezeptoren verschlimmern. Dies sollte berücksichtigt und gegebenenfalls ein partieller D2-Agonist wie Aripiprazol bevorzugt werden.<sup>75,76</sup> Da chronisch erhöhtes Prolaktin (typischerweise über 60 bis 100 ng/mL) die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse unterdrückt, kann es zur Absenkung der Sexualhormone wie zum Beispiel Östrogen und Testosteron kommen.<sup>25</sup> Dies kann schließlich zu einer verminderten Knochendichte- und Mineralisierung mit daraus resultierender Osteoporose führen, denn Östrogen stimuliert die Osteoblastenaktivität, welche den Knochenaufbau und die Knochenmineralisierung regulieren.<sup>47</sup> Um diesem Verlauf entgegenzuwirken, wird dann die Substitution mit Sexualhormonen und/oder Bisphosphonaten empfohlen.<sup>25</sup>

#### **4.2.3 Einfluss von erhöhter Prolaktinspiegel auf das Individuum**

Die Fachmeinungen gehen auseinander, ob ein ansonsten asymptomatisches zu hohes Prolaktin überhaupt schädlich für Kinder und Jugendliche sei. Einige wissenschaftlich Publizierende<sup>5,19,25,41</sup> meinen, dass erhöhtes Prolaktin nur problematisch sei, wenn dadurch Nebenwirkungen entstehen, wie zum Beispiel Galaktorrhö. Diese sollten dann wie obig beschrieben behandelt werden. Bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen werden dann keine Prolaktinwerte abgenommen, sodass eine eventuelle Hyperprolaktinämie dann auch nicht behandelt wird. Andere wissenschaftlich Publizierende<sup>57,58</sup> meinen, dass auch eine asymptomatische Hyperprolaktinämie Schaden bei Kindern und Jugendlichen verursachen kann, da es während der SDA-Therapie zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus mit erniedrigten Sexualhormonen kommen kann.<sup>45,77</sup> In einer Studie<sup>40,43</sup> von Kindern und Jugendlichen mit Prolaktinomen wurde bei sehr hohen Werten von über 200 ng/mL festgestellt, dass es neben dem Hypogonadismus ebenfalls zu einer verzögerten Pubertätsentwicklung kommen kann. Solch hohe Werte wurden jedoch im Rahmen einer SDA-Therapie bei

Kindern und Jugendlichen bisher noch nicht oder nur sehr selten festgestellt.<sup>43</sup> Erniedrigtes Östrogen kann zu einer verminderten Knochenmineralisation und folglich zu Osteoporose und Knochenbrüchen führen.<sup>47,48,78</sup> Es ist unklar, ab welcher Höhe von Prolaktin die Knochenmineralisation beeinflusst wird. So ist es problematisch, Erkrankte mit erhöhten Prolaktin-Spiegeln während der SDA-Therapie nicht herauszulesen, welche dann eventuell Schaden am Knochen davontragen könnten, da die gefährliche Schwelle unbekannt ist. Da die Schwellenwerte für Prolaktin, welche die Knochenmineralisierung verringern, bei Patienten individuell sein können, ist es risikoreich, Erkrankte nur anhand von Prolaktinwerten zu identifizieren, welche dann ein erhöhtes Risiko haben, eine Osteoporose zu entwickeln. Erniedrigte Hypogonadismus-Marker wie Östrogen und Testosteron spiegeln die Auswirkung von Prolaktin wider, welches die Hypothalamus-Gonaden-Achse unterdrückt. Bei postpubertären Jugendlichen werden diese Hormone dann bestimmt und mit geschlechts- und altersadjustierten Normwerten verglichen. Generell haben Präpubertierende niedrigere Sexualhormone und sind somit definitionsgemäß hypogonadal. Erreichen sie das Alter der Pubertät, sollten sie sehr genau auf Pubertätszeichen untersucht werden, da hohes Prolaktin die Pubertätsentwicklung beeinflussen kann. Bleibt die Pubertätsentwicklung aus, so sollte eine genauere Abklärung durch einen Endokrinologen erfolgen.

Es gibt Hinweise aus Studien, dass bei postpubertären Mädchen das Risiko, im späteren Leben Brustkrebs zu entwickeln, erhöht sein könnte, wenn diese über einen längeren Zeitraum prolaktin-erhöhende SDA einnehmen.<sup>51,52</sup> Auch andere Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Nulliparität könnten das Risiko erhöhen, an Brustkrebs zu erkranken.<sup>52</sup> Weitere Studien zu diesem wichtigen Thema sind notwendig, um das genaue Risiko zu bestimmen.

#### **4.2.3 Bedeutung von SDs während der SDA-Therapie**

Die Fragebögen dieser Studie<sup>66</sup> deckten ein weites Spektrum der prolaktin-assoziierten SDs ab. Jedoch konnten von den sechs Symptomen nur zwei bei den präpubertären Kindern abgefragt werden. Die anderen vier waren wegen noch nicht bestehender reproduktiver physiologischer Prozesse oder sexueller Aktivität nicht messbar oder zeigten keine Inzidenzen, da sich diese Symptome auf die Menstruation, Libido, Erektionen und Galaktorrhö bezogen, welche erst mit dem Eintritt der Pubertät beginnen. So ist es folglich schwierig, anhand von SD-Inzidenzen bei Präpubertären während der

SDA-Therapie auf hohe Prolaktin-Spiegel zu schließen. Hohe Prolaktin-Spiegel während der SDA-Therapie könnten so insbesondere bei den präpubertären Kindern übersehen werden.<sup>57</sup>

Darüber hinaus kommen Menstruationsstörungen, wie irreguläre Menstruation, veränderte Zykluslänge und Amenorrhö bei Mädchen nach dem Einsetzen der Menarche<sup>79</sup>, und Gynäkomastie<sup>80</sup> bei Jungen auch physiologisch im Zuge der Pubertätsentwicklung bei gesunden Kindern und Jugendlichen vor.<sup>4,43,80,81</sup> So können auch solche physiologischen SDs während der Therapie auftreten, unabhängig von erhöhtem Prolaktin. Dieser Umstand zeigt zusätzlich, dass SDs kein geeignetes Warnzeichen für erhöhte Prolaktinwerte bei Kindern und Jugendlichen während der SDA-Therapie darstellen.

Außerdem macht eine Studie<sup>82</sup> darauf aufmerksam, dass die SD-Inzidenzen bei erwachsenen schizophren Erkrankten bereits ohne SDA vor allem bei den Männern mit 68% hoch sind. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass SDs nicht spezifisch nur durch Prolaktin-Erhöhungen auftreten, sondern die Primärkrankheit ebenfalls einen Einfluss auf SDs haben kann.

Zusammengefasst zeigt die vorliegende Studie, dass man - entgegengesetzt zu den aktuellen Empfehlungen - durch SD-Inzidenzen nicht auf erhöhte Prolaktin-Spiegel im Kindes- und Jugendalter während der SDA-Therapie schließen kann. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben in diesem Zusammenhang leitlinienverändernde Ergebnisse für die Kinder- und Jugendpsychiatrie hervorbringen können. Die Langzeitfolgen von chronisch erhöhtem Prolaktin sind vor allem im Kindes- und Jugendalter unklar.<sup>57</sup> All die eventuellen Folgen von erhöhtem Prolaktin, wie eine verzögerte Pubertätsentwicklung, beeinträchtigte Sexualentwicklung, ansteigendes Osteoporose-Risiko und ein eventuelles Brustkrebsrisiko, veranlassen dazu zu empfehlen, dass Kliniker routinemäßig während der SDA-Therapie Prolaktin bestimmen sollten.<sup>57</sup> Diese Empfehlungen gelten insbesondere für die „prolaktin-erhöhenden“ SDA, wie zum Beispiel Paliperidon, Risperidon, Amisulprid, hochpotente „first-generation“ Antipsychotika, davon insbesondere Haloperidol, sowie die SDAs Lurasidon, Asenapin, Iloperidon und Olanzapin.<sup>71</sup> Eine Prolaktin-Bestimmung sollte zu Baseline vor Beginn der „prolaktin-erhöhenden“ SDA-Therapie erfolgen, um einen Ausgangswert des Prolaktins zu erhalten. Aber auch später während der Therapie sollte Prolaktin bestimmt werden, wenn das „steady-state“ der SDA-Dosis erreicht ist. Dies bedeutet, dass der Prolaktinwert sich während der SDA-Therapie mit entsprechender Dosis eingependelt hat und stagniert,

denn am Anfang der Therapie steigt das Prolaktin an und flacht dann wieder ab.<sup>25,31,32</sup> Außerdem sollten routinemäßig SDs anhand von Fragebögen bei Kindern und Jugendlichen erhoben werden. Treten zwischendurch schon SDs auf, sollte zu diesem Zeitpunkt schon Prolaktin bestimmt und entsprechend den aktuellen Leitlinien<sup>19,25</sup> behandelt werden. Ist der Prolaktinwert bei asymptomatischen therapierten Personen während des Monitorings erhöht, so sollte nach sechs Monaten erneut Prolaktin bestimmt und gegebenenfalls nach dem gleichen Schema der aktuellen Leitlinien<sup>19</sup> behandelt werden.

Entwickeln Mädchen unter der SDA-Therapie eine irreguläre Menses, so sollte in der Anamnese erhoben werden, ob dies auch vor Beginn der Therapie schon präsent war. Bei postpubertären Jungen mit einer Hyperprolaktinämie deuten eine verminderte Libido, Gynäkomastie und Impotenz auf einen Hypogonadismus hin. Dies kann durch die Bestimmung von Testosteron bestätigt werden.<sup>83</sup>

### **4.3 Weiterführende Forschungsfragen**

Die vorliegende Studie<sup>66</sup> zeigte, dass sich die Leitlinien zur Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit psychischen Erkrankungen während einer SDA-Therapie ändern sollten. SDs sind unzuverlässige Marker, um hohe Prolaktin-Spiegel bei Kindern und Jugendlichen zu identifizieren. Nach dieser Studie<sup>66</sup> ergeben sich weitere Forschungsfragen. Es ist nicht sicher, inwieweit sich chronisch erhöhtes Prolaktin auf asymptotische Kinder und Jugendliche, insbesondere Präpubertäre auswirkt.<sup>84</sup> Nach derzeitigem Forschungsstand gibt es keine Studien in dieser Altersgruppe, welche untersuchen, ab welchem Prolaktinwert die Knochenmineralisierung während der SDA-Therapie negativ beeinflusst wird. Lediglich pädiatrische Studien zu Prolaktinomen untersuchten die Knochenmineralisierung bei erhöhten Prolaktinwerten. Dabei kam es zu einer Abnahme der Knochendichte und mithilfe einer dopaminergen Therapie normalisierten sich die Werte innerhalb von zwei Jahren auch nicht. So ist unklar, ob sich dies auch bei der SDA-Therapie so verhält.<sup>43</sup> Es existiert derzeit keine Studie, welche sowohl Prolaktinwerte als auch Sexualhormone oder die Knochendichte während der SDA-Therapie bei Kindern und Jugendlichen misst.<sup>24,43</sup> Es ist aber essenziell zu wissen, ob erhöhtes Prolaktin während der SDA-Therapie bei Kindern und Jugendlichen die Sexualhormone beeinflusst und ob eventuelle daraus resultierende Folgen, wie zum Beispiel Pubertätsverzögerung zu erkennen und zu verhindern sind. Außerdem sollte

geklärt werden, inwieweit die Knochenumsatzmarker, wie Knochenabbau- und aufbaumarker<sup>85</sup> im Blut genutzt werden könnten, um den tatsächlichen Knochenzustand darzustellen und inwieweit das erhöhte Prolaktin folglich mit der Knochenmineralisation assoziiert ist.

Diese Wissenslücken und die rare Studienlage suggerieren, dass es mehr an Forschung in diesem Gebiet bedarf. Besonders für die sensible Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit ihrer wichtigen Entwicklungsphase der Pubertät sollte geklärt werden, inwieweit erhöhtes Prolaktin sich auf deren Körper auswirkt. Dazu sind insbesondere Langzeitstudien mit einer großen Anzahl von Studienteilnehmenden während einer SDA-Therapie erforderlich, welche sowohl SD-Inzidenzen anhand von Fragebögen als auch Prolaktinwerte, Sexualhormone und Knochenumsatzmarker erheben. Diese sollten dann die eventuellen Langzeitschäden wie Pubertätsverzögerung, Osteoporose und Brustkrebs klinisch registrieren und evaluieren. Darüber hinaus sollte besonderes Augenmerk auf die Geschlechterverteilung und die SDA-Dosis-Anhängigkeit gelegt werden.

#### **4.4 Stärken und Schwächen der Studie**

Diese Studie<sup>66</sup> ist eine prospektive Kohortenstudie mit einer großen Studienpopulation. Es wurden vier häufig verwendete SDAs untersucht. Durch den naturalistischen Charakter spiegelt die Studie die Gegebenheiten im realen Klinikalltag wider und steigert so die externe Validität. Außerdem wurden zur genaueren Differenzierung viele Subgruppenanalysen nach Geschlecht und pubertären Status durchgeführt. Insgesamt haben 73,2% bis zum Ende des Follow-ups nach drei Monaten teilgenommen, sodass die Ergebnisse durch diese hohe Rücklaufquote ausreichend repräsentativ für die Stichprobe sind. Diese Studie<sup>66</sup> hat ihre Stärke vor allem an der Fülle von granulären Daten, die zur Testung der Hypothesen in die vielen unterschiedlichen statistischen Analysen einbezogen werden konnten. Dadurch konnten wesentliche Erkenntnisse zur Prolaktinentwicklung und deren Folgen im Kindes- und Jugendalter unter SDA-Therapie gewonnen und Assoziationen betrachtet werden. Zudem wurde Adhärenz anhand von sehr selten in Studien vorliegenden SDA-Blutspiegeln erfasst und diese auch in Assoziationsanalysen mit einbezogen. Eine weitere Stärke ist, dass die SDs mit breitem Spektrum anhand von Fragebögen systematisch abgefragt wurden, so kommen die Angaben ohne hohe Dunkelziffern durch „Under-reporting“ durch spontane Berichte den

wahren Inzidenzen näher. Des Weiteren wurden zusätzlich die Schweregrade der Symptome sowohl von SDs als auch von Kopfschmerzen sowie der Schweregrad von Hyperprolaktinämie betrachtet und der potenzielle Einfluss komorbider Depression und von Medikamenten gegen Depressionen auf SDs bei den SDA-behandelten Kindern und Jugendlichen untersucht.

Jedoch muss diese Studie<sup>66</sup> auch kritisch in ihren Limitationen betrachtet werden. Es können keine Aussagen zu Langzeitfolgen von erhöhtem Prolaktin wie potenziellen Pubertätsverzögerungen, Knochengesundheit oder Brustkrebs getroffen werden, da diese Studie<sup>66</sup> nur Daten für drei Monate analysiert hat. Es wurden auch keine Sexualhormone oder Knochenumsatzmarker erhoben, die wichtige weitere Ergebnisse hätten liefern können. Diese Werte und eventuelle Langzeitfolgen sollten aber unbedingt in zukünftigen Studien erfasst werden. Allerdings waren die Prolaktinwerte in dieser Studie<sup>66</sup> am größten in den ersten vier bis acht Wochen und stagnierten dann, sodass man davon ausgehen kann, dass die maximalen Auswirkungen auf den Prolaktinspiegel und deren potenziellen Nachwirkungen zumindest auf SDs erfasst wurden. Eine weitere Limitation ist, dass nur 20% der Studienteilnehmenden eine Baseline-Untersuchung und Blutentnahme vor der ersten SDA-Einnahme hatten. Dies liegt an dem naturalistischen Charakter der Studie, wobei die Ergebnisse konsistent zur Gesamtkohorte waren. Allerdings hat diese Limitation nur einen Einfluss auf die Bestimmung von Änderungswerten und nicht auf die primär untersuchten Absolutwerte zu den jeweiligen post-Baseline Erhebungszeitpunkten. Außerdem liefert die Studie nur Daten zu den vier SDAs Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon. Des Weiteren war die statistische Power für Olanzapin und Quetiapin bei Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Pubertätsstatus aufgrund der geringeren Gruppengröße und geringeren SD-Inzidenzen reduziert. Auch können die Prolaktinwerte durch eine Vielzahl an endogenen und exogenen Faktoren beeinflusst worden sein, wie zum Beispiel die Uhrzeit und Bedingungen der Blutentnahme, vorherige Stresssituationen und körperliche Aktivität, Schilddrüsenfunktion, Nahrungsaufnahme, Antikontrazeptiva und die Zeit der letzten Einnahme des SDA. Um dem entgegenzuwirken, wurden die Blutentnahmen stets zwischen sieben und elf Uhr morgens nach einer mindestens acht-stündigen Nüchternheit und Zeitspanne seit der letzten Einnahme des SDA sowie ohne vorausgegangene starke körperliche Aktivität durchgeführt. Die Studienteilnehmenden zeigten eine hohe Variabilität in deren Primär Diagnosen und Komorbiditäten, wovon 67,7% Ko-Medikamente einnahmen. Dies könnte theoretisch die Ergebnisse beeinflusst

haben, jedoch sind die Effekte auf Prolaktin und SDs der SDAs weitaus stärker als die der anderen Ko-Medikamente. Eine mögliche Ausnahme davon könnten die Auswirkungen von Depressionen oder Medikamente gegen Depressionen auf sexuelle Funktionen darstellen. In dieser Studie<sup>66</sup> hatten jedoch nur 27,0% eine komorbide Depression und nur 26,0% haben Medikamente gegen Depressionen eingenommen, wobei kein signifikanter Effekt auf Prolaktin oder auf SDs festgestellt werden konnte. Außerdem war dies eine nicht-randomisierte Studie, sodass die Ergebnisse der Vergleiche der SDAs nur als hypothesenbasierend interpretiert werden können. Es gibt keine Daten mit Placebo im Vergleich. Trotz alledem lassen sich die Ergebnisse verallgemeinern, da die Studienteilnehmenden unter normalen Klinikbedingungen das jeweilige SDA einnahmen. Auch eine Nicht-Adhärenz der SDA-Therapie könnte die Effekte auf Prolaktin und die SD-Inzidenzen beeinflusst haben. Es wurde allerdings einmal im Monat zusätzlich zu den Prolaktinwerten der Blutspiegel des SDA bestimmt, und die Kinder und Jugendlichen beziehungsweise deren Bezugspersonen wurden explizit nach einer Nicht-Adhärenz gefragt. So war es möglich, Studienteilnehmenden mit einer Nicht-Adhärenz zu identifizieren und anschließend von den Analysen auszuschließen.

## 5 Schlussfolgerungen

Bei Kindern und Jugendlichen mit psychischen Erkrankungen war Risperidon, gefolgt von Olanzapin, am meisten mit Prolaktinerhöhungen und Hyperprolaktinämie-Prävalenzen assoziiert. Demgegenüber waren diese prolaktinerhöhenden Effekte bei Quetiapin und insbesondere bei Aripiprazol nicht vorhanden.

Die Galaktorrhö mit der Einnahme von Risperidon ausgenommen, unterschieden sich die spezifischen SDs nicht signifikant zwischen den vier untersuchten SDAs. Die meisten SDs waren weder signifikant mit Prolaktinwerten noch mit den SDA-Dosen oder SDA-Blutspiegeln assoziiert.

Letzendlich können die Daten dieser Studie<sup>66</sup> Kliniker nicht darüber informieren, für welche SDA-Dosis oder für welche Prolaktinwerte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von SDs während der SDA-Therapie bei Kindern und Jugendlichen besteht. Entgegen derzeitigen Empfehlungen<sup>22,25,41</sup>, dass man in der Klinik durch das Auftreten von SDs auf erhöhte Prolaktin-Spiegel schließen kann, zeigt diese Studie<sup>66</sup>, dass SDs nicht mehr als Warnzeichen für eine bestehende Hyperprolaktinämie verwendet werden können. Daraus resultierend sollte sich die klinische Verfahrensweise während der Betreuung einer SDA-Therapie bei Kindern und Jugendlichen ändern.

Diese Studie<sup>66</sup> verdeutlicht, dass es wichtig ist, Kinder und Jugendliche während ihrer SDA-Therapie mithilfe von Fragebögen routinemäßig und regelmäßig nach SDs zu befragen.

Die Empfehlungen dieser Studie<sup>66</sup> basieren auf dem „first do no harm“ Prinzip, also dass man den Erkrankten in erster Linie keinen Schaden zufügen möchte und lieber den Prolaktin-Spiegel trotz des höheren Aufwands und der Mehrkosten des Labors engmaschig kontrolliert. Somit könnte das Risiko von eventuellen Langzeitfolgen verhindert oder zumindest verringert werden. Davon könnten vor allem präpubertäre Kinder profitieren, die anscheinend nicht sensibel dafür sind, während der SDA-Therapie SDs zu entwickeln.<sup>57</sup> So kann verhindert werden, dass jene Kinder mit einer unentdeckten Hyperprolaktinämie eine eventuelle Beeinträchtigung der Pubertätsentwicklung, ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Osteoporose oder von Brustkrebs haben. Es ist anzumerken, dass besonders das Jugendalter eine wichtige Phase der körperlichen Entwicklung darstellt, bei der die Knochenmasse aufgebaut wird. Kommt es dabei zu Störungen, wie zum Beispiel durch eine Hyperprolaktinämie, so kann es im späteren Leben die Ausbildung einer Osteoporose begünstigen.<sup>43,86</sup>

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie<sup>66</sup> haben leitlinienverändernde Ergebnisse für die Kinder- und Jugendpsychiatrie hervorbringen können.

Die Empfehlung ist daher, nicht nur wie bisher nebenwirkungs-getriggerte Prolaktinspiegel zu bestimmen, sondern Prolaktinwerte und SDs anhand von Fragebögen bereits vor dem Start der ersten Einnahme zumindest eines prolaktin-erhöhenden SDA zu erheben sowie nach Erreichen der Zieldosis und danach bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen nach drei Monaten und anschließend regelmäßig alle sechs Monate. Treten während der Therapie eine Hyperprolaktinämie oder SDs auf, so sollten je nach Symptomschwere die SDA-Dosis reduziert oder das SDA gewechselt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, Il Shin J, Kirkbride JB, Jones P, Kim JH, Kim JY, Carvalho AF, Seeman MV, Correll CU, Fusar-Poli P. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281-295.
2. Steinhausen H-C. Kapitel 2 - Definition, Klassifikation und Epidemiologie psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen. In: Steinhausen H-C, ed. *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen (Neunte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2019:21-35.
3. ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Kodiersysteme – Services - Downloads – ICD-10-GM – Version 2021. Published 2020. Accessed 07.11.2023.
4. Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. 2006;118(5):2245-2250.
5. Mehler-Wex C, Gerlach M, Schimmelmann B. Antipsychotika. In: Gerlach M, Mehler-Wex C, Walitza S, Warnke A, Wewetzer C, eds. *Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter: Grundlagen und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016:187-246.
6. Böhm S. Antipsychotika. In: *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016:303-313.
7. Lee ES, Vidal C, Findling RL. A Focused Review on the Treatment of Pediatric Patients with Atypical Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(9):582-605.
8. Correll CU, Cortese S, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Arrondo Ostiz G, Ostinelli E, Zangani C, Fornaro M, Estradé A, Fusar-Poli P, Carvalho A, Solmi M. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry*. 2021.
9. Schmeck K. Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter: pro und contra. *Praxis*. 2015;104(16):859-864.
10. Varimo E, Aronen ET, Mogk H, Rättö H, Saastamoinen LK. Antipsychotic Treatment Duration in Children and Adolescents: A Register-Based Nationwide Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021.
11. Cervesi C, Park SY, Galling B, Molteni S, Masi G, Gerhard T, Olfson M, Correll CU. Extent, Time Course, and Moderators of Antipsychotic Treatment in Youth With Mood Disorders: Results of a Meta-Analysis and Meta-Regression Analyses. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):347-357.
12. Park SY, Cervesi C, Galling B, Molteni S, Walyzada F, Ameis SH, Gerhard T, Olfson M, Correll CU. Antipsychotic Use Trends in Youth With Autism Spectrum Disorder and/or Intellectual Disability: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(6):456-468.e454.

13. Olfson M, Blanco C, Wang S, Laje G, Correll CU. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(1):81-90.
14. Dörks M, Bachmann CJ, Below M, Hoffmann F, Paschke LM, Scholle O. Trends in antipsychotic use among children and adolescents in Germany: a study using 2011-2020 nationwide outpatient claims data. *Front Psychiatry*. 2023;14:1264047.
15. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-962.
16. Dietmaier O, Schmidt S, Laux G. Antipsychotika. In: *Pflegewissen Psychopharmaka*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019:133-158.
17. Zohar J. *NbNomenclature: Neuroscience Based Nomenclature*. Cambridge University Press; 2014.
18. Zohar J, Levy DM. Neuroscience-based nomenclature of psychotropics: Progress report. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;57:36-38.
19. DGPPN e.V. (ed.) for the Guideline Group:. S3 Guideline for Schizophrenia. Abbreviated version (English) V, last updated on 29 December 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>. Published 2019. Accessed April 20, 2021.
20. McClellan J, Stock S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(9):976-990.
21. Carbon M, Kapoor S, Sheridan E, Al-Jadiri A, Azzo S, Sarkaria T, Kane JM, Saito E, Correll CU. Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment With 5 Second-Generation Antipsychotics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(9):718-727. e713.
22. Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr*. 2007;12(10 Suppl 17):12-20, 35.
23. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama*. 2009;302(16):1765-1773.
24. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2011;26(3):144-158.
25. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(7):771-791.
26. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 Suppl):12-19.
27. Nawroth F. Prolaktin. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2011;9(2):121-129.
28. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291-2314.
29. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*. 2009;29(1):64-73.
30. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(6):639-661.

31. Madaan V, Dvir Y, Wilson DR. Child and adolescent schizophrenia: pharmacological approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(12):2053-2068.
32. Brown WA, Laughren TP. Tolerance to the prolactin-elevating effect of neuroleptics. *Psychiatry Res*. 1981;5(3):317-322.
33. Williams JM, Grossberg GT. General Principles of Psychopharmacology. In: Grossberg GT, Kinsella LJ, eds. *Clinical Psychopharmacology for Neurologists: A Practical Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2018:5-33.
34. Spina E, de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(1):5-28.
35. Lu J, Yang Y, Lu J, Wang Z, He Y, Yan Y, Fu K, Jiang W, Xu Y, Wu R, Liu W, Zhao J. Effect of CYP2D6 polymorphisms on plasma concentration and therapeutic effect of risperidone. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):70.
36. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421-453.
37. Balijepalli C, Druyts E, Zoratti MJ, Wu P, Kanji S, Rabheru K, Yan K, Thorlund K. Change in Prolactin Levels in Pediatric Patients Given Antipsychotics for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Network Meta-Analysis. *Schizophr Res Treatment*. 2018;2018:1543034.
38. Tasaki M, Yasui-Furukori N, Kubo K, Yokoyama S, Shinozaki M, Sugawara N, Inoue Y, Shimoda K. Relationship of Prolactin Concentrations to Steady-state Plasma Concentrations of Aripiprazole in Schizophrenia Patients. *Ther Drug Monit*. 2020.
39. Northwell Health Laboratories. Prolactin, Serum. Mayo Foundation for Medical Education and Research. <https://nsliljlab.testcatalog.org/show/PROL>. Published 2021. Accessed 19 March, 2021.
40. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res*. 2009;72(4):197-205.
41. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, Trivli A, Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomed*. 2019;90(1):149-157.
42. Byerly MJ, Nakonezny PA, Bettcher BM, Carmody T, Fisher R, Rush AJ. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophr Res*. 2006;86(1-3):244-250.
43. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(4):403-414.
44. La Torre A, Conca A, Duffy D, Giupponi G, Pompili M, Grözinger M. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(6):201-208.
45. Plant TM. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T41-54.
46. Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. Hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):327-338.
47. Gavali S, Gupta MK, Daswani B, Wani MR, Sirdeshmukh R, Khatkhatay MI. Estrogen enhances human osteoblast survival and function via promotion of autophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019;1866(9):1498-1507.
48. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(11):576-581.

49. González-Blanco L, Greenhalgh AMD, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller BJ, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016;174(1-3):156-160.
50. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2008;22(2 Suppl):70-75.
51. Taipale H, Solmi M, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen J. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(10):883-891.
52. De Hert M, Vancampfort D, Stubbs B, Sabbe T, Wildiers H, Detraux J. Antipsychotic treatment, prolactin, and breast tumorigenesis. *Psychiatr Danub.* 2016;28(3):243-254.
53. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther.* 2003;29(4):289-296.
54. Heald A. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. *Eur Psychiatry.* 2010;25 Suppl 2:S6-11.
55. Gazerani P. A link between migraine and prolactin: the way forward. *Future Sci OA.* 2021;7(9):Fso748.
56. Suri H, Dougherty C. Clinical Presentation and Management of Headache in Pituitary Tumors. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(8):55.
57. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(3):218-233.
58. Peveler RC, Branford D, Citrome L, Fitzgerald P, Harvey PW, Holt RI, Howard L, Kohen D, Jones I, O'Keane V, Pariente CM, Pendlebury J, Smith SM, Yeomans D. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol.* 2008;22(2 Suppl):98-103.
59. Correll CU, Sheridan EM, DeBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord.* 2010;12(2):116-141.
60. Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Spechler L, Gochman P, Bedwell J, Lenane MC, Rapoport JL. Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1999;9(4):239-245.
61. Saito E, Correll CU, Gallelli K, McMeniman M, Parikh UH, Malhotra AK, Kafantaris V. A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents treated with atypical antipsychotic agents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(3):350-358.
62. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(1):9-20.
63. Pappagallo M, Silva R. The effect of atypical antipsychotic agents on prolactin levels in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(3):359-371.
64. Krøigaard SM, Clemmensen L, Tarp S, Pagsberg AK. A Meta-Analysis of Antipsychotic-Induced Hypo- and Hyperprolactinemia in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2022;32(7):374-389.

65. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
66. Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050.
67. Al-Dhaher Z, Kapoor S, Saito E, Krakower S, David L, Ake T, Kane JM, Correll CU, Carbon M. Activating and Tranquilizing Effects of First-Time Treatment with Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(5):458-470.
68. Schulz H, Barghaan D, Harfst T, Koch U. Themenheft 41 "Psychotherapeutische Versorgung". In: Robert Koch-Institut; 2008:50.
69. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. In: Rockville, MD: US Government Printing Office, Department of Health, Education and Welfare Publication; 1976:223–241.
70. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*. 2016;42 Suppl 1(Suppl 1):S90-94.
71. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-951.
72. Zhu Y, Zhang C, Sifakis S, Zhuo K, Zhu D, Wu H, Liu D, Jiang K, Wang J, Leucht S, Li C. Prolactin levels influenced by antipsychotic drugs in schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Res*. 2021;237:20-25.
73. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(3):130-140.
74. Stawerska R, Smyczyńska J, Hilczer M, Lewiński A. Does elevated morning prolactin concentration in children always mean the diagnosis of hyperprolactinemia? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(7):405-410.
75. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, Cao XL, Xiang YT, Zink M, Kane JM, Nielsen J, Leucht S, Correll CU. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(1):77-89.
76. Zhang L, Qi H, Xie YY, Zheng W, Liu XH, Cai DB, Ng CH, Ungvari GS, Xiang YT. Efficacy and Safety of Adjunctive Aripiprazole, Metformin, and Paeoniae-Glycyrrhiza Decoction for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Psychiatry*. 2021;12:728204.
77. Heger S, Hauffa BP. Hypothalamus und Hypophyse: Anatomie, Physiologie und Erkrankungen. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M, eds. *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020:367-382.
78. Raffin M, Bonnot O, Giannitelli M, Xavier J, Bodeau N, Bibrac B, Leban M, Fautrel B, Menard ML, Consoli A, Cohen D. Hormonal Risk Factors for Osteoporosis: Different Profile Among Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(10):719-726.
79. Carlson LJ, Shaw ND. Development of Ovulatory Menstrual Cycles in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(3):249-253.

80. Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(6):511-517.
81. Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, Mansel RE. The role of tamoxifen in the management of gynaecomastia. *Breast*. 2006;15(2):276-280.
82. Düring SW, Nielsen M, Bak N, Glenthøj BY, Ebdrup BH. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in schizophrenia before and after six weeks of D(2/3) receptor blockade - An exploratory study. *Psychiatry Res*. 2019;274:58-65.
83. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1607-1618; quiz 1590, 1760-1601.
84. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem*. 2010;47(Pt 4):292-300.
85. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med*. 2006;119(4 Suppl 1):S25-31.
86. Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child*. 2005;90(4):373-378.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marie Thérèse Koch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prolaktinabnormalitäten und sexuelle Funktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit psychischen Erkrankungen unter Antipsychotika-Therapie / Prolactin abnormalities and sexual dysfunction in children and adolescents with mental illness during antipsychotic-therapy“ 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 am Datensatz, statistische Aufarbeitung und Analysen) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der Publikation zu dieser Dissertation entspricht dem, was in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben ist. 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.“

30.05.2024

Datum

Unterschrift

## 8 Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Im Manteltext wurde unter dem Punkt Methoden: „2.6 Statistische Aufarbeitung und Analysen“ detailliert mein eigener Anteil an dieser Publikation und Arbeit beschrieben. Die Entwicklung der Fragestellung und das Studienkonzept dieser Promotionsarbeit habe ich in enger Zusammenarbeit mit dem Erstbetreuer, Prof. Christoph Correll erarbeitet. Prof. Christoph Correll stellte mir die Daten der bereits durchgeführten SATIETY Studie zur Verfügung. Ich habe selbstständig die Primärdaten aufgearbeitet und bereinigt. Dies umfing Daten von Studienteilnehmenden in einem digitalen Datensatz sowie deren eingescannte Fragebögen, Laborwerte und Medikamenten-Logbücher. Für jede ID wurde dabei für die Publikation relevante Daten in dem Datensatz kontrolliert, ergänzt und gegebenenfalls korrigiert. Anschließend habe ich mit Hilfe eines Statistikprogrammes den Datensatz weiter für die statistischen Analysen aufbereitet und modifiziert. Alle statistischen Analysen und die dazugehörige Programmierung erforderlicher Formeln habe ich selbstständig durchgeführt und in den Tabellen („Table 1, 2, 3, 4“) und Supplementär-Tabellen („Supplemental Table 1, 2, 3, 4, 5, 6“) der Publikation festgehalten. Des Weiteren habe ich die Abbildungen („Figure 1 A, B, C“) und das „patient-flow-chart“ („Supplemental figure 1“) der Publikation selbst erstellt. Parallel dazu habe ich eigenständig Literaturrecherche betrieben und das Manuskript der Publikation sowie die Dissertation selbstständig verfasst. Anschließend kümmerte ich mich um die Schritte der Einreichung, Revision und der letztlichen Publikation der Ergebnisse. Bei all den oben genannten Schritten betreute mich Prof. Christoph Correll; ein Endokrinologe und Koautor der Publikation, Prof Harold Carlson, beriet Prof. Christoph Correll und mich fachlich bei den endokrinologischen Fragestellungen und Empfehlungen. Der Koautor Herr Kazimi stellte die bereinigten Daten der Antipsychotikaspiegel für die Analysen bereit.

---

Unterschrift der Doktorandin

Marie Thérèse Koch

## 9 Druckexemplar der Publikation

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

Koch MT, Carlson HE, Kazimi MM, Correll CU. Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023;62(9):1021-1050. doi:10.1016/j.jaac.2023.03.007

DOI-Link: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.03.007>

DOI-Nummer: 10.1016/j.jaac.2023.03.007

## **10 Lebenslauf**

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

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

## **11 Komplette Publikationsliste**

Marie T Koch, Harold E Carlson HE, Milad M Kazimi , Christoph U Correll.

Antipsychotic-Related Prolactin Levels and Sexual Dysfunction in Mentally Ill Youth: A 3-Month Cohort Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2023

## 12 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich meinem Erstbetreuer Prof. Dr. med. Christoph Correll meinen herzlichen Dank für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Anfertigung der gesamten Arbeit aussprechen. Vor allem bedanke ich mich für das sehr interessante Thema der Arbeit sowie für die ständige Hilfsbereitschaft und das enorme Engagement mit resultierender Motivation.

Ein ganz herzlicher Dank gilt neben meinen Freunden auch meiner Familie, welche für mich eine enorme Unterstützung war und viel Geduld mitgebracht hat. Mein Mann Nils Koch, meine Eltern Sandra und Stefan Zierke und mein Bruder Julian Zierke haben mich mit vielen Ermutigungen sowie Zusprüchen während der Arbeit an dieser Dissertation begleitet und mir den Rücken freigehalten.