

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

**Der Einfluss von DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen auf die Ausprägung von  
Schizophreniesubtypen und der Zusammenhang der  
Genotypvarianten mit dem Auftreten extrapyramidalmotorischer  
Nebenwirkungen unter Neuroleptika-Therapie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-  
Universitätsmedizin Berlin

von

Marlies Herta Walldorf, geb. Lauer  
aus München

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. I. Roots  
2. Prof. Dr. med. J. Brockmüller  
3. Prof. Dr. med. J. Kirchhainer

Datum der Promotion: 23.03.2007

meinen Eltern, meinem Ehemann und meinem kleinen Sohn Jonas Julius gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Aktueller Wissensstand zur Schizophrenie	7
1.1.1	Der Neurotransmitter Dopamin	8
1.1.2	Das dopaminerge System als therapeutischer Angriffspunkt der Schizophrenie	9
1.1.3	Neuroleptika und ihre Nebenwirkungen	10
1.2	Das DRD <sub>4</sub> -Gen	12
1.3	Zielsetzung	15
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>16</b>
2.1	Studienteilnehmer	16
2.2	Material	19
2.2.1	Arbeitsgeräte	19
2.2.2	Reagenzien	20
2.2.3	Primersequenzen	21
2.3	Methode	21
2.3.1	DNS-Extraktion	21
2.3.2	Polymerase-Ketten-Reaktion	22
2.3.3	Nachweis des Polymorphismus DRD <sub>4</sub> -521C>T mittels PCR- RFLP	23
2.3.4	Nachweis des Polymorphismus DRD <sub>4</sub> -Val194Gly mittels PCR- RFLP	25
2.3.5	Nachweis des Polymorphismus DRD <sub>4</sub> -48bpVNTR	27
2.3.6	Nachweis des Polymorphismus DRD <sub>4</sub> -12bpVNTR und DRD <sub>4</sub> -13bpDel/NonDel	28
2.4	Statistische Methode	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1	Verteilung der DRD <sub>4</sub> -Genotypen bei schizophrenen Patienten und vier häufigen Schizophreniesubtypen	31
3.2	Abhängigkeit zwischen Genotyp und Geschlecht, Erstmanifestationsalter und Rezidivhäufigkeit	36
3.3	Einfluss der Genotypvarianten des DRD <sub>4</sub> -Rezeptors auf die Intensität von Nebenwirkungen	38

3.4	Spearman-Rang-Korrelationsanalyse zwischen der Intensität der drei Nebenwirkungsskalen AIMS, BARS und EPS	43
3.5	Einfluss klinischer Faktoren auf die Intensität von Nebenwirkungen unter Neuroleptika-Therapie	44
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
4.1	Verteilung der DRD <sub>4</sub> -Genotypen bei schizophrenen Patienten und vier häufigen Schizophreniesubtypen	47
4.2	Zusammenhang zwischen DRD <sub>4</sub> -Genotypen und Geschlecht, Rezidiv-häufigkeit und Erstmanifestationsalter	55
4.3	Einfluss der DRD <sub>4</sub> -Polymorphismen auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen	56
4.4	Einfluss klinischer Faktoren auf die Ausprägung von Nebenwirkungen unter Neuroleptikatherapie	63
4.5	Zusammenhang zwischen Pseudoparkinsonismus, Akathisie und tardiver Dyskinesie	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>78</b>

## Abkürzungsverzeichnis

5HT2A-C	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)-Rezeptortyp A-C
A1	homozygote Variante des DRD <sub>4</sub> -12bpVNTR für die 1x-Sequenz
A2	homozygote Variante des DRD <sub>4</sub> -12bpVNTR für die 2x-Sequenz
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
AIMS	Tardive Dyskinesie "Abnormal Involuntary Movement Scale"
APA	Amerikanische Psychiatrische Vereinigung „American Psychiatric Association“
BARS	Akathisie-Maß-Skala nach Barnes „Barnes Akathisia Rating Scale“
bp	Basenpaar
C	Cytosin
cAMP	Zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat
CYP	Cytochrom P
d	Untersuchungstage
Del/NonDel	Deletion/NonDeletion
DGPPN	Deutsche Gesellschaft f. Psychiatrie, Psychotherapie u. Nervenheilkunde
DNS	Desoxiribonukleinsäure
DRD <sub>1-5</sub>	Dopaminrezeptor D <sub>1-5</sub>
DSM	Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Erkrankungen „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPS	Extrapyramidale Symptomskala „Simpson-Angus-Scale“
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
G <sub>a</sub> -protein	Aktivierendes G-protein
G <sub>i</sub> -protein	Inhibierendes G-protein
Gly	Glycin
mRNS	messenger Ribonukleinsäure
n	Anzahl
ns	nicht signifikant
OCD	Zwangssyndrom „Obsessive-Compulsive-Disorder“
PANSS	positive und negative Symptomskala
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion „Polymerase-Chain-Reaction“
r	Spearman Rangkorrelationskoeffizient
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
SNP	Punktmutation „Single Nucleotide Polymorphism“
T	Thymin
TDRS	Tardive Dyskinesie Bewertungsskala ("Rating Scale")
UV	Ultraviolett
Val	Valin
VNTR	Variierende Anzahl an Wiederholungssequenzen "Variable Number of Tandem Repeats"
WHO	Weltgesundheitsorganisation „World-Health-Organisation“
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. I. Roots für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. R. Kaiser und Frau Dr. med. G. Laschinski, Prof. Dr. Brockmöller und Dr. Malzahn für die fachliche Unterstützung und Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Ich danke weiterhin Matthias Köneker, Ingo Görzig, Nicole Kuhnert, Frau Maschinski, Dr. med. Klaus Walldorf, Dr. rer. nat. Eckhard Lauer, Herta Lauer, Dr. rer. nat. Matthias Lauer, Annegret Lauer und allen, die mir bei der Durchführung der Arbeit hilfreich zur Seite gestanden haben.

## Erklärung

Ich, Marlies Herta Walldorf, geb. Lauer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Der Einfluss von DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen auf die Ausprägung von Schizophreniesubtypen und der Zusammenhang der Genotypvarianten mit dem Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen unter Neuroleptika-Therapie** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Weiterhin erkläre ich, dass das die erste Antragstellung für ein Promotionsverfahren ist.

Berlin, den 25.09.2006



## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen nicht veröffentlicht.