

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Verteilung der DRD<sub>4</sub>-Genotypen bei schizophrenen Patienten und vier häufigen Schizophreniesubtypen

Die durchgeführte PCR und PCR-RFLP-Analyse erwies sich aus unserer Erfahrung als eine zuverlässige Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Genotypen der untersuchten DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen. Die Tabellen (Abb. 17 u. 18) zeigen die Häufigkeitsverteilung verschiedener Polymorphismen des DRD<sub>4</sub>-Rezeptors in der Gesamtgruppe schizophrener Patienten und bei den vier häufigsten Schizophrenie-Subtypen. Von den insgesamt 366 schizophrenen Patienten hatten in der vorliegenden Patientengruppe 15 Patienten eine katatone Schizophrenie, 219 Patienten eine Schizophrenie vom paranoiden Typ, 29 Patienten eine Schizophrenie vom residualen Typ und 65 Patienten eine schizoaffektive Störung. Diese vier Subgruppen wurden gesondert ausgewertet. Von der Auswertung der restlichen Schizophrenie-Subtypen mit Patientenzahlen von  $n < 15$  wurde Abstand genommen.

Die Zeilen der Tabelle (Abb. 17) geben die DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen wieder. Die Genotypvarianten dieser Polymorphismen sind in drei Unterspalten aufgeführt (mit den Zahlenindices 11=homozygot für ein Allel, 12=heterozygot für beide Allele, 22=homozygot für das andere Allel). Der Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR wird wegen seiner genetischen Variabilität in der Tabelle (Abb. 18) separat dargestellt. Die 15 Genotypvarianten, die sich aus den Wiederholungssequenzen (hier 1x bis 8x) ergeben, sind in den Zeilen dargestellt.

DRD <sub>4</sub> - Polymorphismen	Gesamtgruppe schizophrener Patienten			Schizo-katatoner Typ			Schizo-paranoider Typ			Schizo-residualer Typ			Schizoaffekt. Störung		
	366			15			219			29			65		
	11	12	22	11	12	22	11	12	22	11	12	22	11	12	22
<b>Val194Gly</b>	98,9	0,8	0,3	100,0	0,0	0,0	99,1	0,5	0,5	96,6	3,4	0,0	98,5	1,5	0,0
<b>12bpVNTR</b>	0,8	13,1	86,1	0,0	0,0	100,0	0,9	12,8	86,3	3,4	3,4	93,1	0,0	18,5	81,5
<b>13bpDel/NonDel</b>	0,0	2,7	97,3	0,0	13,3	86,7	0,0	3,7	96,3	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
<b>521C&gt;T</b>	27,3	36,3	36,3	40,0	13,3	46,7	23,3	37,0	39,7	31,0	37,9	31,0	41,5	30,8	27,7

Abbildung 17: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der DRD<sub>4</sub>-Genotypvarianten bei allen schizophrenen Patienten und den häufigsten vier Schizophrenie-Subtypen. Die Polymorphismen sind folgend definiert: -Val194Gly: Val194-Allel= 1; Gly194-Allel= 2; -12bpVNTR: 1x = 1, 2x = 2; -13bpDel/NonDel: Del= 1, NonDel= 2; -521C>T: C= 1, T= 2.

### Häufigkeitsverteilung der untersuchten Genotypen

Der homozygote Glycin194-Genotyp des DRD<sub>4</sub>-Val194Gly im Exon 3 war bei nur einem Patient (0,3%) mit paranoider Schizophrenie nachweisbar. Die Mehrzahl (ca. 99%) trug hier den homozygoten Valin194-Genotyp. Der Vergleich dieser Genotypvarianten ergab zwischen den Schizophrenie-Subtypen keinen signifikanten Verteilungsunterschied. Hinsichtlich des Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-12bpVNTR im Exon 1 hatten ca. 86% der Schizophrenen den homozygoten Genotyp für die 2-fache Wiederholungssequenz. Signifikante Verteilungsunterschiede waren zwischen den Schizophrenie-Subtypen nicht nachweisbar.

Bei dem Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-13bpDel/NonDEL im Exon 1 war der homozygote Genotyp für die Deletion von 13 bp bei keinem der schizophrenen Patienten nachweisbar. Die Träger des heterozygoten Genotyps fielen mit 13% insbesondere in der Gruppe der kataton Schizophrenen auf. Der exakte Test zeigte hier jedoch nur einen tendenziellen Verteilungsunterschied zwischen den Schizophrenie-Subtypen ( $p=0,055$ ). Aufgrund der geringen Patientenzahl kataton Schizophrener (15) kann es sich hierbei aber auch um eine zufällige Häufung gehandelt haben. Um die Frage eindeutig zu klären, wäre diese Untersuchung in einer größeren Patientengruppe notwendig. Der DRD<sub>4</sub>-521C>T- Polymorphismus in der 5'-Promotorregion wies in der Gesamtgruppe der Schizophrenen eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Genotypen auf. Tendenzuelle Unterschiede fielen auch hier mit Blick auf die Krankheitssubtypen auf. Bei den Patienten mit schizoaffektiver Störung bildeten die Träger des CC-Genotyps (ca. 42%) die größte Gruppe, während dieser Genotyp in der Gesamtgruppe Schizophrener mit ca. 27% vertreten war. Weiterhin fiel in der Gruppe der kataton Schizophrenen auf, dass Patienten mit CT-Genotyp tendenziell mit ca. 13% einen geringeren Anteil hatten ( $p=0,055$ ).

Von den 15 verschiedenen Genotypen des Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR im Exon 3 (Abb. 18) waren die Genotypen 4x4x (ca. 45%), 4x7x (ca. 22%), 4x2x (ca. 11%) und 4x3x (ca. 5%) in der Gesamtgruppe am häufigsten. Die übrigen Genotypen waren so gering vertreten, dass sie nicht statistisch analysiert wurden. Während der 4x4x-Genotyp und der 4x7x-Genotyps bei den verschiedenen Schizophrenie-Subtypen gleich häufig waren, variierte die Verteilung des 2x4x-Genotypen. Bei den kataton Schizophrenen war dieser Genotyp gar nicht nachweisbar, während er mit

12% bei den Paranoid-Schizophrenen und Patienten mit schizoaffektiver Störung auftrat. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Weiterhin fiel auf, dass in der Gruppe der Patienten mit katatonen Schizophrenie 13% Träger der 4x3x-Variante waren, jedoch war auch dieser Verteilungsunterschied statistisch nicht signifikant.

DRD <sub>4</sub> - 48bpVNTR	Gesamtgruppe schizophrener Patienten  366	Schizo-katatoner Typ  15	Schizo-paranoider Typ  219	Schizo-residualer Typ  29	Schizoaffektive Störung  65
1x4x	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
2x2x	0,3	0,0	0,5	0,0	0,0
2x3x	1,1	0,0	1,8	0,0	0,0
<b>2x4x</b>	<b>10,7</b>	<b>0,0</b>	<b>11,9</b>	<b>3,4</b>	<b>12,3</b>
2x7x	3,0	6,7	3,2	3,4	1,5
<b>3x4x</b>	<b>5,2</b>	<b>13,3</b>	<b>4,1</b>	<b>6,9</b>	<b>6,2</b>
3x7x	1,1	0,0	1,8	0,0	0,0
<b>4x4x</b>	<b>44,8</b>	<b>46,7</b>	<b>43,8</b>	<b>48,3</b>	<b>49,2</b>
4x5x	1,6	0,0	2,3	0,0	0,0
4x6x	0,8	0,0	0,5	0,0	3,1
<b>4x7x</b>	<b>22,4</b>	<b>20,0</b>	<b>22,8</b>	<b>27,6</b>	<b>18,5</b>
4x8x	2,7	13,3	2,3	3,4	1,5
5x7x	0,8	0,0	0,9	0,0	0,0
7x7x	4,9	0,0	4,6	6,9	6,2
7x8x	0,3	0,0	0,0	0,0	1,5

Abbildung 18: Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR in der Gesamtgruppe aller schizophrener Patienten und bei den häufigsten vier Schizophrenie-Subtypen; Die Genotypvarianten ergeben sich aus den unterschiedlichen Wiederholungssequenzen (hier 1x- 8x).

### 3.2 Abhängigkeit zwischen Genotyp und Geschlecht, Erstmanifestationsalter und Rezidivhäufigkeit

In den folgenden Tabellen (Abb. 19 u. 20) ist die Abhängigkeit zwischen den Genotypen der DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen und Geschlecht, Vorliegen eines Rezidivs zum Untersuchungszeitpunkt, Rezidivhäufigkeit und Erstmanifestationsalter dargestellt:

<b>DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Rezidiv</b>
<b>48bpVNTR</b>	0,522	0,266
<b>Val194Gly</b>	0,249	1,000
<b>12bpVNTR</b>	0,773	0,657
<b>13bpDel/NonDel</b>	0,431	0,215
<b>521C&gt;T</b>	0,634	0,188

Abbildung 19: Abhängigkeit zwischen Genotyp und Geschlecht sowie Vorliegen eines Rezidivs. Angabe der p-Werte des Chi-Quadrat- und exakten Test nach Fisher.

<b>DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen</b>	<b>Erstmanifestationsalter</b>	<b>Rezidivhäufigkeit</b>
<b>48bpVNTR</b>	0,657	0,143
<b>Val194Gly</b>	0,641	0,244
<b>12bpVNTR</b>	0,987	0,384
<b>13bpDel/NonDel</b>	<b>0,049</b>	0,330
<b>521C&gt;T</b>	<b>0,043</b>	0,304

Abbildung 20: Abhängigkeit zwischen Genotyp und Erstmanifestationsalter sowie Rezidivhäufigkeit. Angabe der p-Werte des Kruskal-Wallis-Test.

	<b>Frauen (47,8%)</b>	<b>Männer (52,2%)</b>
<b>Erstmanifestationsalter</b>	31,7± 9,92	26,8± 9,48

Abbildung 21: Mittleres Erstmanifestationsalter mit Standardabweichung (p=0,000 nach Mann-Whitney-Test). Prozentuale Häufigkeit in der Gesamtgruppe.

Die genetischen Varianten der untersuchten DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen zeigten in Bezug auf Geschlechtsverteilung, Rezidive und Rezidivhäufigkeit keinen signifikanten Verteilungsunterschied in der Gesamtgruppe aller Patienten. Frauen erkrankten jedoch signifikant (durchschnittlich 5 Jahre) später an Schizophrenie als Männer, wie in der Tabelle (Abb. 21) dargestellt.

Grenzwertig signifikante Verteilungsunterschiede ( $p=0,049$ ) ergaben sich in Hinblick auf das Erstmanifestationsalter auch für die Genotypen des DRD<sub>4</sub>-13bpDel/NonDel. Die Tabelle (Abb. 22) zeigt, dass die Träger der heterozygoten 13bpDel/NonDel-Variante durchschnittlich 5 Jahre früher als die Träger der homozygoten 13bpNonDel-Variante erkrankten. Auch für die Genotypen des DRD<sub>4</sub>-521C>T ergab sich für das Erstmanifestationsalter ein grenzwertig signifikanter Verteilungsunterschied ( $p=0,043$ ). Die Tabelle (Abb. 23) verdeutlicht, dass homozygote Träger der T-Variante durchschnittlich 4,5 Jahre früher als Heterozygote ( $p=0,017$ ) erkrankten. Zwischen den anderen Gruppen (TT vs. CC,  $p=0,586$  und CC vs. CT,  $p=0,075$ ) zeigte sich anhand des Mann-Whitney-Test kein signifikanter Verteilungsunterschied.

DRD <sub>4</sub> -13bpDel/NonDel	Del/NonDel-Variante	NonDel-Variante
	2,7%	97,3%
<b>Erstmanifestationsalter</b>	23,90 $\pm$ 9,30	29,31 $\pm$ 9,90

Abbildung 22: Mittleres Erstmanifestationsalter mit Standardabweichung für die Genotypen des DRD<sub>4</sub>-13bpDel/NonDel. Prozentuale Häufigkeit in der Gesamtgruppe.

DRD <sub>4</sub> -521C>T	CC-Variante	CT-Variante	TT-Variante
	27,3%	36,3%	36,3%
<b>Erstmanifestationsalter</b>	28,38 $\pm$ 9,28	30,88 $\pm$ 10,50	27,96 $\pm$ 9,81

Abbildung 23: Mittleres Erstmanifestationsalter mit Standardabweichung für die Genotypen des DRD<sub>4</sub>-521C>T. Prozentuale Häufigkeit in der Gesamtgruppe.

### 3.3 Einfluss der Genotypvarianten des DRD<sub>4</sub>-Rezeptors auf die Intensität von Nebenwirkungen

Die unter der Therapie mit Neuroleptika auftretenden Nebenwirkungen wurden anhand der drei Nebenwirkungsskalen (EPS, AIMS und BARS) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (Tag 2-4, 12-16 und 26-30) ermittelt. Die folgenden Histogramme (Abb. 24-26) zeigen die absolute Verteilung der Patienten über den EPS-, AIMS- und BARS-Skalenwerten exemplarisch für den ersten Untersuchungszeitpunkt. Es handelte sich hier nicht um normalverteilte Kurven, vielmehr nahm mit steigender Intensität die Anzahl der Patienten in allen drei Skalen logarithmisch ab.

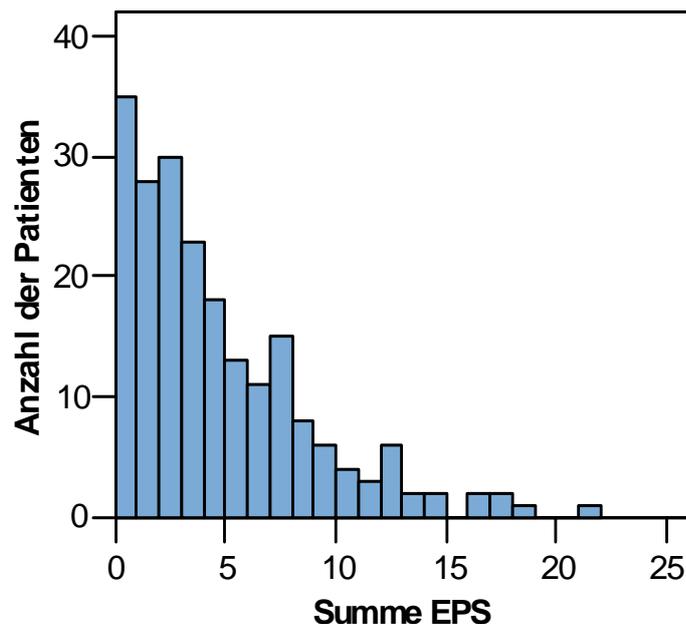


Abbildung 24: Absolute Verteilung der Patienten über den Werten der EPS-Skala zum ersten Untersuchungszeitpunkt.

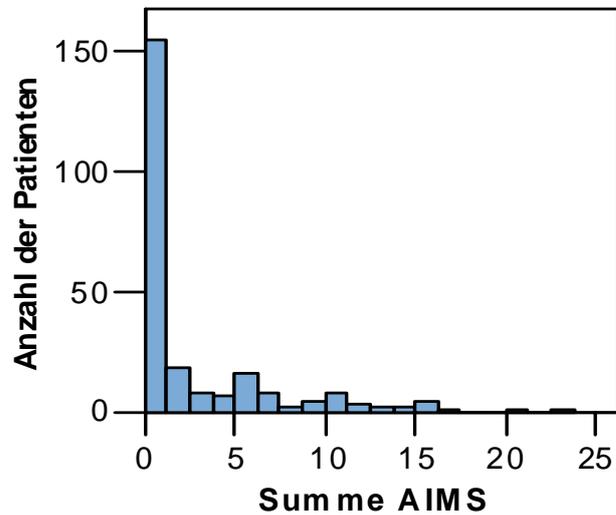


Abbildung 25: Absolute Verteilung der Patienten über den Werten der AIMS-Skala zum ersten Untersuchungszeitpunkt.

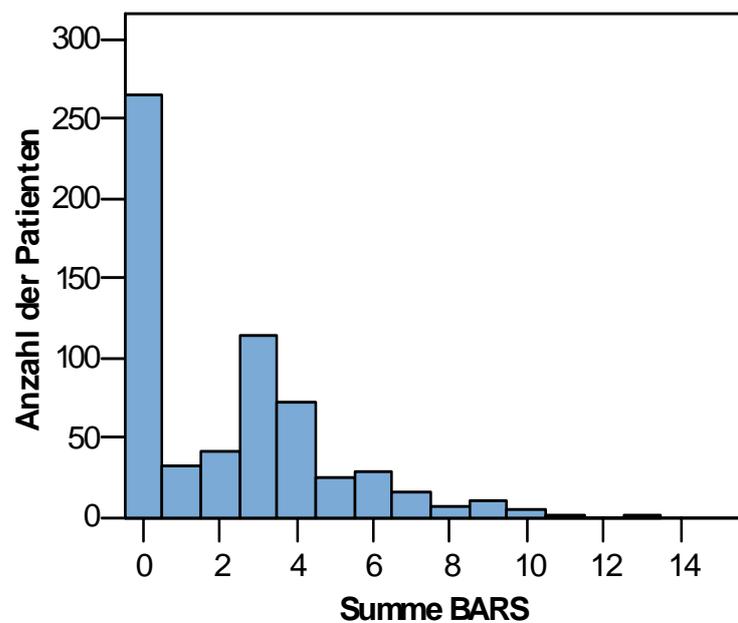


Abbildung 26: Absolute Verteilung der Patienten über den Werten der BARS-Skala zum ersten Untersuchungszeitpunkt.

Die Mehrzahl der Patienten wies niedrige EPS-Skalenwerte auf (Abb. 24). Die Anzahl der Patienten mit ausgeprägtem Pseudoparkinsonismus war gering. Diese Verteilung galt auch für die AIMS-Skala (Abb. 25). Die meisten Patienten hatten keine tardiven Dyskinesien (Skalenwert=0). Die Verteilung der Skalenwerte der BARS-Skala (Abb. 26) zeigte im Unterschied dazu eine zweigipflige Kurve mit Maxima bei 0 und 3. Die Tabellen (Abb. 27 u. 28) vergleichen die Intensität von Nebenwirkungen bei den verschiedenen Genotypvarianten der DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen. Der Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR wurde wegen seiner ausgeprägten genetischen Variabilität in der Tabelle (Abb. 28) separat dargestellt. Da keine Normalverteilung vorlag, wurden jeweils die Medianwerte ermittelt. In Klammern sind der minimale und der maximale Skalenwert angegeben, um die Streubreite zu verdeutlichen.

DRD <sub>4</sub> -Genotypen		Pseudoparkinsonismus EPS-Skala			Tardive Dyskinesie AIMS-Skala			Akathisie BARS-Skala		
		2 – 4 d	12 – 16 d	26 – 30 d	2 – 4 d	12 – 16 d	26 – 30 d	2 – 4 d	12 – 16 d	26 – 30 d
Val194Gly	11	3,0 (0-21)	3,0 (0-22)	2,0 (0-20)	0,0 (0-23)	0,0 (0-22)	0,0 (0-21)	2,0 (0-13)	2,0 (0-10)	2,0 (0-1)
	12	15,0 (15-15)	11,0 (11-11)	3,0 (3-3)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)
	22	1,0 (1-1)	2,0 (2-2)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	6,0 (6-6)	1,0 (1-1)	0,0 (0-0)	2,0 (2-2)	3,0 (3-3)
12bpVNTR	11	8,5 (3-14)	7,0 (7-7)	20,0 (20-20)	6,0 (0-12)	----	5,0 (5-5)	3,5 (3-4)	2,0 (2-2)	3,0 (0-6)
	12	3,0 (0-13)	4,0 (0-14)	3,0 (0-14)	0,0 (0-14)	0,0 (0-22)	0,5 (0-8)	3,0 (0-11)	2,0 (0-9)	2,0 (0-5)
	22	3,0 (0-21)	3,0 (0-22)	2,0 (0-20)	0,0 (0-23)	0,0 (0-22)	0,0 (0-21)	1,5 (0-13)	2,0 (0-10)	1,0 (0-10)
13bpDel/NonDel	12	8,0 (4-11)	5,5 (4-12)	6,5 (0-15)	0,0 (0-9)	2,5 (0-9)	2,5 (0-12)	3,0 (3-5)	5,0 (0-7)	3,5 (0-8)
	22	3,0 (0-21)	3,0 (0-22)	2,0 (0-20)	0,0 (0-23)	0,0 (0-22)	0,0 (0-21)	2,0 (0-13)	2,0 (0-10)	2,0 (0-10)
521C>T	11	3,0 (0-19)	4,0 (0-17)	3,0 (0-20)	0,0 (0-16)	0,0 (0-16)	0,0 (0-13)	2,0 (0-9)	2,0 (0-10)	<b>2,0 (0-10)</b>
	12	3,0 (0-18)	3,0 (0-18)	3,0 (0-14)	0,0 (0-23)	0,0 (0-22)	0,0 (0-18)	2,0 (0-13)	1,0 (0-9)	<b>0,0 (0-10)</b>
	22	3,0 (0-21)	2,0 (0-22)	2,0 (0-20)	0,5 (0-21)	0,0 (0-21)	0,0 (0-21)	2,0 (0-7)	2,0 (0-10)	<b>1,0 (0-8)</b>

Abbildung 27: Medianwerte der drei Nebenwirkungsskalen (EPS, AIMS und BARS) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (2-4d, 12-16d, 26-30d) mit Angabe der Streubreite in Klammern für verschiedene DRD<sub>4</sub>-Genotypvarianten; die Abkürzungen entsprechen denen der Tabelle (Abb. 17). Signifikante Verteilungsunterschiede liegen nach Adjustierung auf multiples Testen nach Bonferroni nicht vor.

DRD <sub>4</sub> - Polymorphismus		Pseudoparkinsonismus EPS-Skala			Tardive Dyskinesie AIMS-Skala			Akathisie BARS-Skala		
		2 – 4 d	12 – 16 d	26 – 30 d	2 – 4 d	12 – 16 d	26 – 30 d	2 – 4 d	12 – 16 d	26 – 30 d
48bpVNTR	<b>1 4</b>	2,0 (2-2)	3,0 (3-3)	9,0 (9-9)	1,0 (1-1)	0,0 (0-0)	2,0 (2-2)	4,0 (4-4)	3,0 (3-3)	6,0 (6-6)
	<b>2 2</b>	13,0 (13-13)	2,0 (2-2)	3,0 (3-3)	6,0 (6-6)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	1,0 (1-1)	0,0 (0-0)	3,0 (3-3)
	<b>2 3</b>	2,5 (1-4)	4,0 (2-10)	6,0 (0-9)	0,0 (0-23)	6,0 (0-22)	1,0 (0-18)	0,0 (0-2)	2,0 (2-4)	3,0 (2-4)
	<b>2 4</b>	3,5 (0-13)	2,0 (0-14)	2,0 (0-9)	0,0 (0-7)	0,0 (0-4)	0,0 (0-3)	2,0 (0-11)	1,0 (0-6)	2,0 (0-8)
	<b>2 7</b>	1,5 (0-15)	3,0 (0-12)	3,0 (0-7)	0,5 (0-4)	1,0 (0-6)	0,5 (0-4)	0,0 (0-4)	3,0 (0-6)	1,5 (0-5)
	<b>3 4</b>	2,0 (0-16)	4,5 (0-17)	1,0 (0-12)	0,0 (0-21)	0,0 (0-21)	0,0 (0-21)	0,0 (0-5)	2,0 (0-7)	0,0 (0-3)
	<b>3 7</b>	0,0 (0-0)	4,0 (4-4)	7,0 (7-7)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)
	<b>4 4</b>	4,0 (0-21)	3,0 (0-22)	2,0 (0-20)	0,0 (0-17)	0,0 (0-22)	0,0 (0-13)	3,0 (0-13)	3,0 (0-10)	2,0 (0-10)
	<b>4 5</b>	1,0 (0-6)	3,0 (0-7)	4,0 (1-7)	0,0 (0-2)	0,5 (0-2)	3,0 (2-4)	1,0 (0-3)	0,0 (0-3)	0-0 (0-4)
	<b>4 6</b>	7,0 (0-9)	2,0 (2-3)	1,0 (1-2)	0,0 (0-9)	0,0 (0-1)	0,0 (0-1)	0,0 (0-6)	3,0 (0-6)	4,0 (0-4)
	<b>4 7</b>	3,0 (0-18)	3,0 (0-16)	2,0 (0-16)	1,0 (0-16)	0,0 (0-16)	0,0 (0-9)	3,0 (0-10)	2,0 (0-9)	2,0 (0-10)
	<b>4 8</b>	2,0 (0-10)	2,0 (0-7)	5,0 (1-10)	0,0 (0-7)	0,0 (0-4)	0,0 (0-0)	0,0 (0-4)	0,0 (0-3)	1,0 (0-5)
	<b>5 7</b>	3,0 (3-3)	9,0 (9-9)	---	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	---	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	---
	<b>7 7</b>	3,0 (0-16)	3,0 (0-18)	7,0 (0-15)	1,0 (0-15)	1,0 (0-7)	1,5 (0-10)	1,0 (0-3)	0,0 (0-4)	1,0 (0-6)
<b>7 8</b>	3,0 (3-3)	9,0 (9-9)	---	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	---	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	---	

Abbildung 28: Medianwerte der drei Nebenwirkungsskalen zu den drei Untersuchungszeitpunkten (2-4d, 12-16d, 26-30d), mit Angabe der Streubreite in Klammern für Genotypen des DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR; die Abkürzungen entsprechen der Tabelle (Abb. 18).

Der statistische Vergleich der Intensität parkinsonähnlicher Symptome (EPS) ergab zwischen den Genotypvarianten der untersuchten DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen zu den drei Untersuchungszeitpunkten keinen Unterschied. Dennoch variierten die Mediane in den Tabellen (Abb. 27 u. 28) stark, was zum Teil mit der geringen Häufigkeit bestimmter Genotypen zusammenhing.

Beim Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-Val194Gly zum Beispiel war der Median für das heterozygote Allel sehr hoch, jedoch steckte hinter diesem Wert nur 1 Patient. Der Vergleich der übrigen Werte der EPS-Skala zeigte sonst zu den drei Untersuchungszeitpunkten insgesamt geringe Unterschiede. Anhand der Streubreite wurde ersichtlich, dass zwar die Mehrzahl der Patienten niedrige Skalenwerte (0-5) aufwies, jedoch der Pseudoparkinsonismus für eine kleine Anzahl eine bedeutende Rolle spielte (Maximalwert 22). Die Intensität tardiver Dyskinesien (AIMS) zeigte zwischen den Genotypvarianten ebenfalls keine Verteilungsunterschiede. Wie die Mediane in dieser Spalte verdeutlichen, trat diese Nebenwirkung bei der Mehrzahl (>50%) der Patienten (Skalenwert= 0) nicht auf. Dennoch zeigte sich durch die große Streubreite auch hier, dass diese Nebenwirkung für einzelne Patienten einen erheblichen Stellenwert hatte. Ein deutlicher Unterschied in der Intensität von Akathisien (BARS) fiel zum dritten Untersuchungszeitpunkt (Tag 26-30) in Verbindung mit dem Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-521C>T auf (Abb. 27). Homozygote Träger der C-Variante (n=49) wiesen signifikant stärker ausgeprägte Akathisien auf (p=0,03) als Heterozygote (n=61). Beim Vergleich von homozygoten T-Trägern (n=59) mit homozygoten C-Trägern zeigten letztere dagegen nur eine tendenziell stärkere Neigung zur Entwicklung von Akathisien (p=0,058). Diese Unterschiede waren zu den anderen Untersuchungszeitpunkten nicht nachweisbar. Nach Adjustierung auf multiples Testen nach Bonferroni zeigte dieses Ergebnis keinen signifikanten Unterschied mehr.

### **3.4 Spearman-Rang-Korrelationsanalyse zwischen der Intensität der drei Nebenwirkungsskalen AIMS, BARS und EPS**

Die Beziehungen der drei Nebenwirkungsskalen (AIMS, BARS und EPS) wurde mittels Korrelationsanalyse untersucht und ist der folgenden Tabelle (Abb. 29) zu entnehmen:

<b>Nebenwirkungsskalen</b>	<b>Korrelationskoeffizient r</b>
<b>AIMS-BARS</b>	0,4
<b>BARS-EPS</b>	0,3
<b>EPS-AIMS</b>	0,2

Abbildung 29: Angabe des Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten  $r$  für die Beziehung der drei Nebenwirkungsskalen zueinander.

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass alle drei Nebenwirkungsskalen positiv miteinander korrelieren ( $r=0,2-0,4$ ;  $p<0,01$ ). Damit gingen niedrige Skalenwerte in einer Skala auch mit niedrigen Werten in den anderen Beiden einher.

### **3.5 Einfluss klinischer Faktoren auf die Intensität von Nebenwirkungen unter Neuroleptika-Therapie**

Der Einfluss bestimmter klinischer Größen (Alter, Erstmanifestationsalter, Rezidivrate, Neuroleptikadagesdosis, ggf. Biperidentagesdosis) auf die Intensität von Nebenwirkungen wurde zu den drei Untersuchungszeitpunkten mittels Korrelationsanalyse untersucht (Abb. 30). Wie zu erwarten, bestand zu allen drei Untersuchungszeitpunkten zwischen der Intensität des Pseudoparkinsonismus und der Neuroleptikadosis eine positive Beziehung (Korrelationskoeffizient nach Spearman  $r=0,2-0,3$ ; Signifikanz  $p<0,01$ ). Außerdem erhielten Patienten mit höheren EPS-Werten zu den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten auch höhere Biperidentagesdosen (Korrelationskoeffizient  $r=0,3$ ;  $p<0,01$ ). Eine Korrelation zeigte sich zum dritten Untersuchungszeitpunkt auch zwischen der Neuroleptikadosis und der Intensität tardiver Dyskinesien ( $r=0,2$ ;  $p<0,05$ ) und zwischen der Biperidentosis und der Intensität der Akathisien ( $r=0,2$ ;  $p<0,01$ ). Die Rezidivrate korreliert zum ersten Untersuchungszeitpunkt negativ mit der EPS-Skala ( $r=-0,2$ ;  $p<0,01$ ). Eine eindeutige Schlussfolgerung kann aus diesem Ergebnis nicht gezogen werden. Zwischen der Intensität extrapyramidaler Nebenwirkungen und dem Alter der Patienten, dem Erstmanifestationsalter und den Raucherjahren bestand keine signifikante Beziehung. Die Untersuchung anhand der AIMS- Skala ergab eine signifikant positive Beziehung zu der Rezidivhäufigkeit zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Diese Korrelation ( $r=0,2$ ;  $p<0,01$  an den Untersuchungstagen 2-4 und 12-16;  $p<0,05$  an den Tagen 26-30) deutet auf die verstärkte Intensität tardiver Dyskinesien mit steigender Rezidivrate hin. Mit dem

Alter stieg auch die Intensität der Dyskinesien. Diese signifikant positive Korrelation ( $r=0,2-0,3$ ;  $p<0,01$ ) bestand zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Auch das Erstmanifestationsalter korrelierte zum ersten und dritten, nicht jedoch zum zweiten Untersuchungszeitpunkt positiv mit der Intensität tardiver Dykinesien ( $r=0,2$ ;  $p<0,01$ ). Die Akathisie stand sonst in keinem signifikanten Zusammenhang zu den klinischen Einflussfaktoren. In der Varianzanalyse (U-Test nach Mann-Whitney) wurden zusätzlich die Unterschiede der Nebenwirkungsintensitäten bezüglich der Geschlechtsverteilung, das Bestehen einer Erstmanifestation und Raucherstatus (Raucher-Nichtraucher und aktuell abstinenter Raucher) untersucht. Hier war zu allen drei Untersuchungszeitpunkten kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Eine weitere Analyse zeigte, dass die Patienten, die das atypische Neuroleptikum Clozapin in Mono- oder als Kombinationstherapie erhielten, zu den Untersuchungszeitpunkten zwei und drei geringere EPS-Werte hatten als die Patienten, die kein Clozapin erhielten (Tag 12-16,  $p=0,009$ ; Tag 26-30,  $p=0,020$ ). Auf der AIMS- und BARS-Skala zeigte sich kein solcher Unterschied.

Klinische Einflussfaktoren	Pseudoparkinsonismus (EPS-Skala)			Tardive Dyskinesie (AIMS-Skala)			Akathisie (BARS-Skala)		
	2 – 4 d	12 – 16 d	26 – 30 d	2 – 4 d	12 – 16 d	26 – 30 d	2 – 4 d	12 – 16 d	26 – 30 d
Äquivalenztagesdosis typischer Neuroleptika bezogen auf Chlorpromazin	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	ns	ns	<b>0,2</b>	ns	ns	ns
Biperidentagesdosis	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	<b>0,2</b>
Erstmanifestationsalter	ns	ns	ns	<b>0,2</b>	ns	<b>0,2</b>	ns	ns	ns
Rezidivrate	<b>-0,2</b>	ns	ns	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	ns	ns	ns
Alter	ns	ns	ns	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	ns	ns	ns
Raucherjahre	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Abbildung 30: Spearman-Rang-Korrelationsanalyse zwischen der Beziehung klinischer Einflussfaktoren und der Intensität von Nebenwirkungen zu den drei Untersuchungszeitpunkten (2-4d, 12-16d, 26-30d); ns= nicht signifikant; d= Untersuchungstag.