

## 4 Diskussion

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

In verschiedenen Studien wurde die Frage untersucht, ob die Polymorphismen des DRD<sub>4</sub>-Rezeptors funktionelle Veränderungen der DRD<sub>4</sub>-Eigenschaften hervorrufen und damit in der Pathogenese verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen und in der Interaktion des Rezeptorproteins mit dopaminergen Medikamenten eine Bedeutung haben [41]. Auf die bisherigen Erkenntnisse wird im folgenden näher eingegangen. Insgesamt konnten in den bisherigen Studien keine oder nur sehr schwache Beziehungen zwischen den DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen in der 5'-Promotorregion, im Exon 1 und Exon 3 des DRD<sub>4</sub>-Genoms und der Schizophrenie sowie anderen psychiatrischen Krankheitsbildern, wie der wahnhaften Störung, der bipolaren und der unipolaren Störung, gezeigt werden [41,47,61].

Der Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-Val194Gly im Exon 3 des DRD<sub>4</sub>-Gens führt zu einem Aminosäureaustausch (Valin durch Glycin) in der fünften transmembranären Domäne des DRD<sub>4</sub>-Rezeptors [56]. Der DRD<sub>4</sub>-Val194Gly wurde erstmalig von Seeman et al. (1994) beschrieben und die Verteilung der Genotypen unter Schizophrenen und gesunden Vergleichspersonen afrikanischer Herkunft untersucht [56]. Die Mutation trat mit einer relativen Häufigkeit von 12,5% auf. Unterschiede zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollen ergaben sich nicht. Eine bedeutende Rolle für die Schizophrenie wurde daher nicht angenommen. In der kaukasischen Bevölkerungsgruppe wurde der DRD<sub>4</sub>-Val194Gly bisher wenig untersucht. Eine Studie an 308 Schizophrenen und 383 gesunden Kontrollen zeigte keine statistisch signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen Kranken und Gesunden [62]. Homozygote Träger der Glycin194-Variante wurden nicht gefunden.

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich auch beim Vergleich der Schizophreniesubtypen kein signifikanter Verteilungsunterschied der Varianten des DRD<sub>4</sub>-Val194Gly. Deren Verteilung in der Gesamtgruppe schizophrener Patienten ist mit früheren Ergebnissen vergleichbar. Einer der Patienten mit paranoider Schizophrenie war homozygot für die Glycin194-Variante und damit der erste mit diesem Genotyp beschriebene kaukasische Patient. Heterozygote (3,4%) waren

gehäuft in der Patientengruppe mit residualer Schizophrenie vertreten. Die Verteilung unterschied sich jedoch nicht signifikant von den anderen Schizophreniesubtypen. Aufgrund der geringen Variation dieses Polymorphismus in der kaukasischen Bevölkerung und der niedrigen Patientenzahlen kann keine Aussage über einen möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Schizophrenie gemacht werden. Weiterführende Studien könnten in ethnischen Gruppen (wie der afrikanischen Bevölkerung) durchgeführt werden, in denen dieser Polymorphismus stärker variiert. Der Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-12bpVNTR wurde erstmalig von Catalano et al. (1993) beschrieben (Kap. 1.2) [46]. Die meisten Studienteilnehmer (75 Kontrollen, 79 Schizophrene, 59 mit wahnhafter Störung) dieser Untersuchung waren homozygote Träger der zweifachen Wiederholungssequenz [46]. Homozygote Träger der einfachen Sequenz (A2) wurden nicht gefunden. Heterozygote (A1/A2) waren geringer vertreten. In dieser Studie von Catalano et al. (1993) wurden heterozygote Träger bei Patienten mit wahnhafter Störung signifikant häufiger als bei gesunden Kontrollen gefunden [46]. Ein Zusammenhang mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für die Schizophrenie wurde in der entsprechenden Studie nicht festgestellt [46].

Die Untersuchungen von Kohn et al. (1997), in der schizophrene Patienten mit Kontrollen der ethnischen Gruppen Aschkenasim und Nicht-Aschkenasim verglichen wurden, und von Hong et al. (1998), in der schizophrene Patienten mit Kontrollen der Bevölkerung Taiwans verglichen wurden, konnten, bei ähnlicher Verteilung der Genotypen, ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Schizophrenie feststellen [63,64]. Serretti et al. (1999) verglich schizophrene Patienten, Patienten mit wahnhafter, mit unipolarer und bipolarer Störung mit gesunden Kontrollen und konnte keinen eindeutigen Zusammenhang mit diesen Krankheitsbildern feststellen [61]. Auch hier glich die Verteilung der Genotypen früheren Untersuchungen [61]. In den Studien von Gelernter et al. (1997) und Nöthen et al. (1998) wurde der Polymorphismus bezüglich der Charaktereigenschaft „Neugier“ (Novelty seeking) untersucht [49,65]. Ein Zusammenhang wurde nicht festgestellt.

Auch in dieser Untersuchung waren die meisten Patienten homozygote Träger der zweifachen Wiederholungssequenz (22). Die homozygote einfache Sequenz (11) konnte dagegen bei 3 Patienten nachgewiesen werden- 2 Patienten in der Gruppe der residual Schizophrenen und 1 Patient in der Gruppe der paranoid

Schizophrenen. Ein signifikanter Verteilungsunterschied bestand zwischen den einzelnen Schizophreniesubtypen nicht. Der Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-12bpVNTR hat damit nach unseren Ergebnissen keine Bedeutung für die Ausprägung bestimmter Schizophreniesubtypen. Auch in der Studie von Ohara et al. (1996) in der japanischen Bevölkerung wurden für den DRD<sub>4</sub>-12bpVNTR in einer Gesamtgruppe schizophrener Patienten, der paranoide, desorganisierte, katatone, undifferenzierte und residuale Schizophreniesubtyp verglichen. Es konnte kein Unterschied festgestellt werden [20]. Um zu statistisch signifikanten Ergebnissen zu kommen, müsste möglicherweise auch hier eine größere Patientengruppe untersucht werden. Nachdem zusätzlich in einer Untersuchung von Zenner et al. (1998) zwischen den verschiedenen Varianten des DRD<sub>4</sub>-12bpVNTR kein funktioneller Unterschied der DRD<sub>4</sub>-Proteineigenschaften festgestellt werden konnte, entstand die Hypothese, dass dieser Polymorphismus zwar nicht allein, jedoch in Kombination mit anderen genetischen Faktoren in seiner unmittelbaren Umgebung zu einer gesteigerten Anfälligkeit für psychiatrische Erkrankungen führen könnte [47].

Auch der Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-13bpDel/NonDel befindet sich im Exon 1 des DRD<sub>4</sub>-Rezeptorgens. Er ist durch eine Deletion von 13 Basenpaaren charakterisiert, die während der Transkription zu einer Rahmenverschiebung und folglich zu einem nichtfunktionellen DRD<sub>4</sub>-Protein führt (Kap. 1.2) [48]. Ein Verteilungsunterschied der DRD<sub>4</sub>-13bpDel/NonDel-Varianten zwischen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, die Schizophrene einschlossen, und gesunden Kontrollen konnte in früheren Untersuchungen von Nöthen et al. (1994) nicht gezeigt werden [48]. Es konnte in zwei Studien von Gelernter et al (1997) und Jönsson et al. (1998) auch kein direkter Zusammenhang zwischen den beiden Polymorphismen des Exon 1 in Kombination mit dem DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR im Exon 3 und verschiedenen Persönlichkeitsstörungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden [49,65]. In der Studie von Jönsson et al (1998) zeigte sich bei den Trägern der 13bpDel-Variante eine Tendenz zu höheren Skalenwerten für spezielle Charaktereigenschaften in der „Karolinska Scales for Personality (KSP)“ [49]. In diesen Studien wurde nicht unterschieden, ob die 13bpDel-Variante homozygot oder heterozygot vorlag. Denn die homozygote 13bpDel-Variante ist extrem selten. In der Studie von Nöthen et al. (1994) wurde ein Patient als Träger der homozygoten 13bpDel-Variante beschrieben [48].

Die Verteilung der Genotypvarianten des DRD<sub>4</sub>-13bpDel/NonDel entsprach in dieser Studie den Ergebnissen früherer Studien [48,49,65]. Ein homozygoter Träger wurde nicht gefunden. Jedoch bestand ein tendenzieller Verteilungsunterschied zwischen den Schizophreniesubtypen ( $p=0,055$ ), da Heterozygote stärker in der Gruppe der Patienten mit katatoner Schizophrenie vertreten waren, während sie in der Gruppe der Patienten mit residualer Schizophrenie und schizoaffektiver Störung gar nicht nachgewiesen werden konnten. Es gibt bisher keine veröffentlichten Daten, die einen Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studien ermöglichen. Da die Zahl der Patienten mit katatoner Schizophrenie jedoch insgesamt klein war (15), lässt sich aus diesem Ergebnis noch nicht ableiten, dass die Mutation mit nachfolgender Bildung eines nichtfunktionellen DRD<sub>4</sub>-Rezeptorproteins auf die Ausprägung einer Schizophrenie vom katatonen Typ einen Einfluss hat.

Die 5'-Promotorregion des DRD<sub>4</sub>-Rezeptorgens wurde erstmalig von Kamakura et al. (1997) untersucht [43]. Okuyama et al. (1999) beschrieb die Punktmutation DRD<sub>4</sub>-521C>T, die in der Bevölkerung eine ausgeprägte Varianz hat (Kap. 1.2) [42]. In dieser japanischen Studie war das C-Allel signifikant häufiger bei Schizophrenen als bei gesunden Kontrollen nachgewiesen worden. Dieser Verteilungsunterschied konnte jedoch in einer weiteren japanischen Studie von Mitsuyasu et al. (2001), in einer schwedischen Studie von Jönsson et al. (2001) und einer chinesischen Studie von Xing et al (2003) zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollen nicht bestätigt werden [44,66,67]. Eine Studie von Okuyama et al. (2000) wies bei gesunden CC-Trägern die höchsten Skalenwerte für die Charaktereigenschaften Neugier und Extrovertiertheit auf („Novelty Seeking“) [68]. In der Studie von Mitsuyasu et al. (2001) konnte dieser Zusammenhang bei gesunden japanischen Probanden für diverse Charaktereigenschaften nicht gezeigt werden [66]. Daher wurde bisher davon ausgegangen, dass dieser Polymorphismus eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung einer Schizophrenie spielt, möglicherweise aber mit Polymorphismen anderer Genloci verknüpft sein könnte (Linkage). In der japanischen Studie von Okuyama et al (1999) und einer portugiesischen Linkage-Untersuchung von Ambrosio et al. (2004) ergab sich für die Verknüpfung der DRD<sub>4</sub>-521C>T-Genotypen mit den DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR-Genotypen jedoch kein eindeutiger Hinweis für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko [42,69].

In dieser Studie waren die Genotypvarianten des Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-521C>T in der gesamten Patientengruppe gleichmäßig verteilt. Statistisch signifikante Verteilungsunterschiede zwischen den Schizophreniesubtypen waren nicht nachweisbar, wohl aber Tendenzen ( $p=0,055$ ). In der Gruppe der Patienten mit schizoaffektiver Störung waren homozygote C-Träger häufiger als in den anderen Gruppen. Außerdem waren Heterozygote bei den kataton Schizophrenen seltener. Diese Beobachtung lässt jedoch noch keine eindeutige Schlussfolgerung zu, zumal die Zahl der Patienten in der Gruppe der kataton Schizophrenen mit 15 gering war. Es wird jedoch von einigen Autoren vermutet, dass die Genotypvarianten dieses Polymorphismus durch eine verminderte oder gesteigerte DRD<sub>4</sub>-Proteinexpression spezielle Symptome der Schizophrenie beeinflussen [68].

Der Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR im Exon 3 und seine ausgeprägte Variabilität wurden in den letzten Jahren ausführlich in Zusammenhang mit dem Ansprechen auf eine neuroleptische Therapie, insbesondere mit Clozapin und der Frage nach der Suszeptibilität für psychiatrische Erkrankungen untersucht [41,70]. Die Verteilung der Genotypvarianten wurde auch zwischen 36 verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen verglichen [71]. In diesen Bevölkerungsgruppen waren überwiegend die 4x2x-, 4x4x- und 4x7x-Varianten des DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR vertreten. In den Vergleichsstudien zeigten sich dennoch deutliche Verteilungsunterschiede der übrigen Genotypvarianten [41,71]. In den Studien von Ebstein et al. (1996), Benjamin et al. (1996, 2000), Tomitaka et al. (1999) und Strobel et al. (1999) konnte ein Zusammenhang zwischen der 4x7x-Variante und hohen Skalenwerten in der „Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ-Skala)“ für die Charaktereigenschaft „Neugier“ bei amerikanischen, israelischen, japanischen und deutschen Probanden gezeigt werden [72-76]. Dagegen liegen jedoch auch Untersuchungen vor, die diese Beziehungen nicht bestätigen konnten. Gelernter et al. (1997) untersuchte beispielsweise amerikanische Probanden, die als Drogenabhängige oder mit Verdacht auf eine Persönlichkeitsstörung ebenfalls anhand der TPQ-Skala untersucht wurden- ohne einen Zusammenhang festzustellen [65]. Jönsson et al. (1998) untersuchte schwedische gesunde Probanden anhand der KSP-Skala ebenfalls mit negativen Ergebnis [49]. Malhotra et al. (1996) fand in einer finnischen Gruppe bei gesunden Kontrollen keine Beziehung zwischen den Genotypvarianten

und erhöhten TPQ-Skalenwerten für „Neugier“, konnte aber bei alkoholabhängigen Probanden, verglichen zu gesunden Kontrollen, höhere Skalenwerte bei Alkoholabhängigen feststellen [77]. Auch Tsai et al. (2004) fand für die DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR-Varianten keine Beziehung mit der Charaktereigenschaft „Neugier“ [78]. Die Studien zeigen, dass die Diskussion über die Bedeutung der Genotypvarianten für die Ausprägung bestimmter Charaktereigenschaften und neuropsychiatrische Erkrankungen noch offen ist. Der DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR scheint keinen führenden Einfluss auf die Ausprägung der Neugier, Extrovertiertheit oder die Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen zu haben, sondern falls überhaupt, dann eher einen moderaten Einfluss in einem multifaktoriellen Prozess [79]. Zusätzlich erschweren ethnische Verteilungsunterschiede der Genotypvarianten und kulturelle Unterschiede eine eindeutige Interpretation. Untersuchungen zum Zusammenhang der DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR-Varianten mit Arzneimittel- und Drogenabhängigkeit, dem Aufmerksamkeits-Defizit-Hyper-aktivitäts-Syndrom (ADHS), Ticks, Zwangssyndrom (OCD), Tourette-Syndrom und Parkinsonsyndrom führten daher ebenfalls nicht zu eindeutig klärenden Ergebnissen [41,80-84].

In einer amerikanischen Studie von Sommer et al. (1993) wurden die Genotypvarianten des DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR zwischen nicht-verwandten Schizophrenen und gesunden Kontrollen verglichen. Ein signifikanter Verteilungsunterschied wurde nicht nachgewiesen. Es ergab sich jedoch für das homozygote 4x-Allel ein tendenziell gehäuftes Auftreten bei schizophrenen Patienten [85]. In einer englischen Studie von Daniels et al. (1994) wurden ebenfalls nicht-verwandte schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen verglichen. Diese Studie konnte weder einen signifikanten noch den vorher beschriebenen tendenziellen Unterschied nachweisen [86]. Auch die kanadische Studie von Petronis et al. (1995) ergab keinen signifikanten Verteilungsunterschied zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollen, dennoch wurde das 7x-Allel bei Schizophrenen tendenziell häufiger nachgewiesen [79]. In einer deutschen Studie von Weiss et al. (1996) wurde das 7x-Allel signifikant häufiger bei Patienten mit Schizophrenie, schizoaffektiver Störung und unipolarer affektiver Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen und damit eine mögliche Rolle für die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen postuliert [87]. In einer Untersuchung von Hong et al. (1997) in Taiwan wurden

schizophrene Patienten mit positiver und negativer Familienanamnese mit gesunden Kontrollen verglichen, ohne dass sich ein signifikanter Verteilungsunterschied ergab. In der Untersuchung wurde ein ethnischer Verteilungsunterschied der 2x- und 7x-Allele zwischen Chinesen und Kaukasiern beschrieben [88].

In der israelischen Linkage-Untersuchung von Kohn et al. (1997) wurden die Varianten des DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR und des DRD<sub>4</sub>-12bpVNTR zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollen verglichen. Zusätzlich wurde bei den Schizophrenen das Ansprechen auf die Clozapintherapie untersucht. Unterschieden wurden weiterhin Aschkenasim und Nicht-Aschkenasim. Zwischen den Gruppen wurde weder eine Beziehung beider Polymorphismen mit der Schizophrenie noch mit dem Ansprechen auf die Clozapintherapie nachgewiesen. Dennoch ergab sich auch hier ein ethnischer Verteilungsunterschied. Das 2x-Allel des DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR war signifikant häufiger in der Gruppe der Nicht-Aschkenasim vertreten [64]. Auch in der italienischen Linkage-Untersuchung von Serretti et al. (1999), in der schizophrene Patienten, Patienten mit wahnhafter, unipolarer und bipolarer Störung mit gesunden Kontrollen verglichen worden waren, konnte weder für die Polymorphismen des Exon 1 noch Exon 3 ein signifikanter Verteilungsunterschied festgestellt werden [61]. In einer deutschen Studie von Kaiser et al. (2000) zeigte sich in der Verteilung der DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR-Genotypen zwar kein Unterschied zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen, im Vergleich der Schizophreniesubtypen trat jedoch bei Patienten mit katatoner Schizophrenie die 4x2x- und die 4x3x-Variante gehäuft auf, ohne dass daraus ein direkter Zusammenhang zu einer erhöhten Suszeptibilität abgeleitet werden konnte [28]. In allen beschriebenen Studien konnte für die DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR-Varianten kein eindeutiger Zusammenhang mit der Schizophrenie nachgewiesen werden. Der Polymorphismus wird jedoch mit einer veränderten Ligandenbindung am DRD<sub>4</sub>-Rezeptorprotein in Verbindung gebracht und könnte dennoch ein Bindeglied in der Ausprägung einer Schizophrenieform und dem Therapieerfolg sein [51]. Da die Schizophrenie als multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild in verschiedener symptomatischer Ausprägung auftritt, ist, auch wenn sich kein deutlich signifikanter Verteilungsunterschied der Genotypvarianten zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen zeigt, die Untersuchung der Verteilungsunterschiede zwischen den Schizophreniesubtypen von Interesse.

Die Verteilung der DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR-Genotypen in der aktuell untersuchten Gesamtgruppe der Studienteilnehmer war mit den Ergebnissen von Kaiser et al. (2000) vergleichbar [28]. Auch in dieser Studie waren die Genotypen der 4x4x- (ca. 45%), 4x7x- (ca. 22%), 4x2x- (ca. 11%) und 4x3x-Variante (ca. 5%) am häufigsten vertreten. Im Gegensatz zu der Beobachtung von Kaiser et al. (2000), die gehäuft 4x2x-Träger unter ihren 32 kataton-schizophrenen Patienten fanden, war in dieser Untersuchung kein Patient mit diesem Genotyp in der entsprechenden Gruppe, möglicherweise aufgrund der vergleichsweise kleinen Gruppengröße (15). Die Untersuchung müsste an einer größeren Patientenzahl wiederholt werden, um eine eindeutige Aussage zum Zusammenhang zwischen der 4x2x-Variante und dem Auftreten einer katatonen Schizophrenie machen zu können. Die 4x3x-Variante trat in unserer Untersuchungsgruppe- wie bei Kaiser et al. (2000)- ebenfalls häufiger bei Kataton-Schizophrenen (ca. 13%) auf, ohne dass der Verteilungsunterschied statistische Signifikanz erreicht. Somit zeigt sich in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen den Genotypvarianten des DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR und bestimmten Schizophreniesubtypen. Zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis kamen auch zwei weitere japanische Studien von Ohara et al. (1996) und Tanaka et al. (1995), die DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR-Genotypen bei verschiedenen Schizophrenie-Subtypen mit geringerer Fallzahl untersuchten [20,89]. Weitere Studien liegen zu dieser Fragestellung bisher nicht vor.

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Zahl kataton Schizophrener in unserem Patientengut mit 15 Patienten ungewöhnlich groß war. Die Diagnosestellung erfolgte anhand des nach den aktuellen Praxisleitlinien der DGPPN und WHO empfohlenen ICD-10-Diagnoseschlüssels und anhand des von der APA empfohlenen DSM-IV-Diagnoseschlüssels [6,7,114]. In der Differentialdiagnose psychiatrischer Erkrankungen wird sowohl für die ICD-10 als auch für die DSM-IV-Klassifikation eine relativ hohe Reliabilität für die Diagnose der Schizophrenie beschrieben [115]. Welches der beiden Systeme das validere ist, ist bisher nicht eindeutig geklärt und Gegenstand heutiger Studien [115]. Beide Systeme verwenden Symptome, Dauer und Ausschlusskriterien für die Bewertung. Dabei werden insbesondere bei den DSM-IV-Kriterien fünf Symptomengruppen unterschieden. Diese beinhalten



wahnhaft, halluzinatorische, katatone und negative Symptome sowie desorganisierte Sprache und Verhalten [115]. Die ICD-10 berücksichtigt die gleichen Symptomkriterien mit einer anderen Gewichtung in Anlehnung an Schneider, nämlich Halluzinationen mit nichtaffektiven Wahnideen oder überbewertete Ideen-einfälle, desorganisierte Sprache sowie katatone und negative Symptome [115].

Beide Diagnoseverfahren lassen einen gewissen Spielraum für Differenzen der individuellen Beurteilung der Symptome zu. Da die Schizophrenie kein definiertes sondern ein syndromatisches Krankheitsbild ist, sind Überlappungen der Symptome zu anderen psychiatrischen Erkrankungen möglich. Zusätzlich fluktuiert die klinische Symptomatik der Schizophrenie im zeitlichen Krankheitsverlauf. Eine zu oberflächliche Beurteilung sowie falsch positive Bewertungen sind ebenfalls möglich [115]. Beide Systeme lassen insbesondere wegen der Veränderung der klinischen Symptomatik im Verlauf eine Subtyppendifferenzierung nur in eingeschränktem Maße zu. Unterschieden werden die paranoide, hebephrene, desorganisierte, katatone, residuale und undifferenzierte Schizophrenie [115]. Vergleichende Studien über Reliabilität und Validität der beiden Systeme für die Subtyppendifferenzierung der Katatonie liegen aktuell nicht vor. In dieser Untersuchung erfolgte die Diagnosestellung für jeden Patienten im Rahmen der stationären Therapie durch erfahrene Psychiater unter Supervision der zuständigen Ober- und Chefärzte. In monatlichen Treffen wurden mögliche Differenzen in der Beurteilung für jeden Patienten diskutiert. Validierte Instrumente zur Differentialdiagnose psychiatrischer Erkrankungen, wie ein SCID, wurden in dieser Studie nicht verwendet. Die Diagnosestellung nach ICD-10 und DSM-IV-Kriterien ist in der klinischen Praxis üblich. Im Nachhinein ist der besondere Befund der ungewöhnlich hohen Anzahl kataton Schizophrener leider nicht mehr eindeutig prüfbar. Da sich die Diagnosestellung der Schizophrenie bisher nur auf die syndromatische Erscheinungsform konzentriert, ist es für eine genaue Definition der Erkrankung selbst um so wichtiger, die Ätiologie und pathogenetische Faktoren zu untersuchen.

#### **4.2 Zusammenhang zwischen DRD<sub>4</sub>-Genotypen und Geschlecht, Rezidivhäufigkeit und Erstmanifestationsalter**

Für die Inzidenz der Schizophrenie sind bisher keine geschlechtlichen Unterschiede beschrieben worden. Frauen erkranken jedoch später und zeigen weniger schwere

Verläufe [1,11]. Das wird zum einen auf die durch das höhere Alter bereits gesicherte, soziale Stellung zurückgeführt, zum anderen wird ein Östrogeneffekt postuliert, der die Dopaminsensitivität des DRD<sub>2</sub>-Rezeptors herabsetzen soll [90]. Generell ist bei früherer Erstmanifestation der Krankheitsverlauf meist schwerer [91]. Auch die weiblichen Teilnehmer dieser Studie zeigten mit einem mittleren Alter von 31,7 Jahren ein späteres Erstmanifestationsalter als die männlichen Teilnehmer (mittleres Alter 26,8 Jahre). Für keinen der untersuchten Polymorphismen ergab sich ein statistisch signifikanter Verteilungsunterschied zwischen den Geschlechtern. Dieses Ergebnis stimmt mit dem anderer Autoren überein [20,61,92,93], wobei allerdings für den Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-Val194Gly aufgrund der geringen Varianz in der kaukasischen Bevölkerung kaum Vergleichsdaten zur Verfügung stehen [62]. Auch hinsichtlich der Rezidivrate zeigten sich keine Verteilungsunterschiede; Vergleichsdaten stehen derzeit nicht zur Verfügung.

Die beim Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-521C>T in dieser Untersuchung gefundene frühere Erstmanifestation bei TT-Trägern könnte darauf hinweisen, dass die verminderte zelluläre Expression des DRD<sub>4</sub>-Proteins Einfluss auf den Krankheitsbeginn hat; auch hier mangelt es jedoch an Daten aus vergleichbaren Studien. Auch ein Einfluss einer gestörten DRD<sub>4</sub>-Rezeptoraktivität auf den Zeitpunkt des Krankheitsbeginns ist denkbar. In dieser Studie zeigte sich bei 13bpDel/NonDel-Trägern im Vergleich zu homozygoten 13bpNonDel-Trägern zumindest eine grenzwertige Tendenz in Richtung auf ein früheres Erkrankungsalter. Eine frühere Untersuchung bei italienischen Patienten bestätigt diesen Befund jedoch nicht [61]. Aus diesem Ergebnis lassen sich deshalb keine weitergehenden Schlüsse ziehen. Für die übrigen Polymorphismen wurde in dieser Studie - in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen - kein statistischer Bezug zum Erstmanifestationsalter gefunden [20,91].

#### **4.3 Einfluss der DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen**

Das Ansprechen auf Neuroleptika und das Auftreten von Nebenwirkungen zeigt in der Therapie der Schizophrenie große individuelle Unterschiede. Die Einstellung des Patienten auf antipsychotisch wirksame Medikamente erfordert daher eine ganz individuelle Therapieplanung. Die Schwierigkeit der richtigen Dosisfindung ist darauf

zurückzuführen, dass der Dosisbereich, in dem die Medikamente schon wirksam sind, ohne die typischen extrapyramidalmotorischen Störungen hervorzurufen, nur sehr schmal ist [2]. Diese Nebenwirkungen (der Pseudoparkinsonismus, die akuten Dystonien, akute und chronische Akathisien und die tardiven Dyskinesien) erschweren gerade in der Langzeittherapie mit Neuroleptika die Wiedereingliederung schizophrener Patienten. Sie lassen sich außerdem schwer von persistierenden oder neu auftretenden psychotischen Symptomen trennen [2,35]. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen treten zu ca. 75% unter der Therapie mit typischen Neuroleptika auf, unter der Anwendung atypischer Neuroleptika sind sie selten (ca. 5%) [94]. Sie steigern den subjektiven Leidensdruck und führen über eine Verringerung der Compliance zu einer gesteigerten Suizidalität [3]. Bisher gibt es keine eindeutige Antwort auf die Frage, warum so große interindividuelle Unterschiede im Therapieerfolg und der Ausprägung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen unter einer Neuroleptikatherapie bestehen. Ein Einfluss wird auf genetischer Ebene vermutet.

Der Untersuchung der DRD<sub>4</sub>-Rezeptorpolymorphismen galt bisher ein besonderes Interesse, insbesondere wegen der besonderen Bindungseigenschaften des DRD<sub>4</sub>-Rezeptors zu atypischen Neuroleptika. Die Genotypen der DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen können die Bindungsaffinität für typische und atypische Neuroleptika sowie die intrazelluläre Signaltransduktion modifizieren [3]. Bisherige Erkenntnisse über den Zusammenhang der Genotypen mit dem Therapieerfolg wurde von Malhotra et al. (2004) und Scharfetter et al. (2004) anhand verschiedener molekulargenetischer Studien an schizophrenen Patienten zusammengefasst [3,95]. Statistisch signifikante Unterschiede stellten sich nach Scharfetter et al. (2004) für Polymorphismen (DRD<sub>2</sub>-Taq1A, DRD<sub>2</sub>-141C-Ins/Del und DRD<sub>3</sub>-Ser9Gly) des DRD<sub>2</sub>- bzw. DRD<sub>3</sub>-Rezeptors heraus [95]. Für Polymorphismen des DRD<sub>4</sub>-Rezeptors im Exon 1 und DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR im Exon 3 konnte bisher kein Zusammenhang mit dem unterschiedlichen Therapieerfolg nachgewiesen werden [95]. Die Methode der statistischen Auswertung für den DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR wurde jedoch kritisch diskutiert, da die Genotypvarianten in früheren Untersuchungen häufig in Gruppen (Gruppe der kürzeren und längeren Allele) zusammengefasst wurden, was eine Verzerrung dieser Ergebnisse herbeigeführt haben könnte [95]. Bei einer Untersuchung von Hwu et al.

(1998) in Taiwan wurden beispielsweise die DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR-Genotypen in zwei Gruppen zusammengefasst. In der Gruppe der 44-Träger war ein größerer Therapieerfolg nachweisbar, zusätzlich prägten die männlichen Teilnehmer weniger negative Symptome in der Langzeittherapie aus als in der Gruppe der 22- bis 26-Träger [96]. In einer Studie von Kaiser et al. (2000) dagegen, in der die einzelnen Genotypen des DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR differenziert betrachtet wurden, ergab sich kein Zusammenhang mit dem therapeutischen Ansprechen, weder auf eine Therapie mit typischen noch mit atypischen Neuroleptika [28]. Die Ergebnisse dieser Studien erscheinen auf den ersten Blick diskrepant, sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsmethode nicht direkt vergleichbar.

Zusätzlich wurde bei Hwu et al. (1998) keine Unterscheidung zwischen typischer und atypischer Neuroleptikatherapie vorgenommen. In einer weiteren amerikanischen Studie von Cohen et al. (1999), in der auch der Therapieerfolg zwischen typischen und atypischen Neuroleptika in diesem Zusammenhang verglichen wurde, waren unter den Trägern des 4.7-Allels mehr Clozapinresponder als Responder für typische Neuroleptika vertreten [97]. Die Genotypen des DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR waren ebenfalls einzeln bewertet worden, sodass die diskrepanten Ergebnisse zusätzlich durch unterschiedlich große Untersuchungsgruppen, ethnische Zugehörigkeit, Auswahl der Patienten (Patienten mit chronisch psychotischer Störung oder nur Schizophrene, stationär oder ambulant) und aktuelles Therapieschema (akut oder chronische Therapie) hervorgerufen werden können.

Damit sind die scheinbar diskrepanten Ergebnisse dieser Studien eigentlich nicht direkt vergleichbar. Zusammenfassend konnte insgesamt kein eindeutiger Einfluss der DRD<sub>4</sub>-48bpVNTR-Varianten auf den Therapieerfolg gezeigt werden [95].

Zu den DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen und dem Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen liegen bisher wenig Erkenntnisse vor. Das größte Interesse galt in früheren Untersuchungen der tardiven Dyskinesie, deren Auftreten in einer dopaminergen Überaktivität D<sub>2</sub>-artiger Dopaminrezeptoren in den Basalganglien vermutet wird [98]. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wurden jedoch insbesondere bezüglich der DRD<sub>2</sub>- und DRD<sub>3</sub>-Varianten untersucht.

So wurde für die Akathisie in einer Studie von Eichhammer et al. (2000) eine Beziehung zu Genotypvarianten des DRD<sub>3</sub>-Ser9Gly beschrieben [99]. Die Autoren

stellten bei schizophrenen Patienten mit einer homozygoten Variante des DRD<sub>3</sub>-Ser9Gly-Polymorphismus ein erhöhtes Risiko neuroleptikainduzierter akuter Akathisien fest [99]. Dahmen et al. (2001) verglichen beispielsweise über 6 Wochen die Polymorphismen (DRD<sub>2</sub>-Taq1A und DRD<sub>3</sub>-Exon 1) in einer doppelblind-kontrollierten Studie mit dem therapeutischen Ansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen bei 18 schizophrenen Patienten [100]. Die Autoren beobachteten eine erhöhte Anfälligkeit für tardive Dyskinesien in einer, nach den Genotypen des DRD<sub>2</sub>-Taq1A und DRD<sub>3</sub>-Exon 1 zusammengefassten, möglichen Hochrisikogruppe - ein besseres therapeutisches Ansprechen auf Neuroleptika wurde in der Gruppe mit dem vermuteten niedrigeren Risiko beschrieben [100]. In der Studie von Kaiser et al. (2002) zu neun DRD<sub>2</sub>-Polymorphismen konnte zumindest kein Zusammenhang mit Pseudoparkinsonismus, Akathisien und tardiven Dyskinesien beobachtet werden [59]. In einer Fall-Kontroll-Studie von Chong et al. (2003) wurden die Polymorphismen DRD<sub>2</sub>-Ser311Cys und DRD<sub>3</sub>-Ser9Gly (Exon1) auch in diesem Zusammenhang untersucht. Für den DRD<sub>2</sub>-Ser311Cys konnte ebenfalls kein erhöhtes Risiko für tardive Dyskinesien festgestellt werden, jedoch für Varianten des DRD<sub>3</sub>-Ser9Gly [101]. Basile et al. (2002) fassten in einer Übersichtsarbeit die aktuellen Erkenntnisse zu den DRD<sub>3</sub>-Ser9Gly-Varianten in Zusammenhang mit tardiven Dykinesien zusammen [102]. Die Autoren diskutierten als Gründe für kontroverse Ergebnisse ebenfalls Bevölkerungsunterschiede und unterschiedliche Studiendesigns.

In der Fall-Kontroll-Studie von Segman et al. (2000) wurde im Vergleich zwischen Schizophrenen mit und ohne tardive Dyskinesien und normalen Kontrollen für eine Patientengruppe, die die Kombination des 5HT<sub>2C</sub>-Serin-Allels mit dem DRD<sub>3</sub>-9Glycin-Allel trugen, signifikant höhere AIMS-Scores beschrieben, sodass ein additiver Einfluss bestimmter Allel-Kombinationen diskutiert wurde [103]. Eine weitere Studie von Segman et al. (2002) bestätigte frühere Erkenntnisse über den möglichen Zusammenhang der DRD<sub>3</sub>-9Glycin-Variante und tardiven Dyskinesien, insbesondere auch in Kombination mit Varianten des CYP450-Systems - nämlich der CYP17-A<sub>2</sub>A<sub>2</sub>-Variante, wobei für die CYP17-Varianten selbst kein signifikanter Verteilungsunterschied bei den AIMS-Scores festgestellt werden konnte [104]. In einer chinesischen Studie von Garcia-Barceló (2001) konnte der Einfluss der DRD<sub>3</sub>-

Ser9Gly-Varianten auf tardive Dyskinesien nicht bestätigt werden. Die Autoren diskutierten als Gründe für diese diskrepanten Ergebnisse ethnische Unterschiede [105]. Malhotra et al. (2004) fassten den aktuellen Kenntnisstand pharmakokinetischer Studien zu Varianten des CYP450-Systems und tardiven Dyskinesien zusammen, in denen Unterschiede in der hepatischen Metabolisierung von Neuroleptika insbesondere anhand der Cytochrom-P450 Enzyme CYP2D6 und CYP1A2 diskutiert wurden [3]. Eine durch Genotypvarianten veränderte hepatische Metabolisierung konnte nicht eindeutig mit dem Auftreten tardiver Dyskinesien in Verbindung gebracht werden [3].

Die Übersichtsarbeit von Dahl et al. (2002) gibt bisher kontroverse Studienergebnisse für CYP2D6-Varianten in Zusammenhang mit tardiven Dyskinesien und Pseudoparkinsonismus wieder und sieht keinen Zusammenhang dieser Polymorphismen mit akuten Dystonien und Akathisien [106]. Für die kontroversen Ergebnisse wurden in der Therapie unterschiedliche Kombinationen von Neuroleptika diskutiert, da die Substanzklassen über verschiedene Enzym-systeme des CYP450-Systems abgebaut werden [106]. Metabolisierungswege bestimmter Neuroleptika sind bei Scordo et al. (2002) beschrieben [107]. In einer Studie von Brockmöller et al. (2002) wurde ein Zusammenhang der CYP2D6-Varianten und Pseudoparkinsonismus beobachtet [108]. Untersuchungen zu extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen liegen bisher nicht vor.

In dieser Studie konnte kein eindeutiger Einfluss der DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen auf verstärkt parkinsonoide Nebenwirkungen gezeigt werden. Patienten mit besonders hohen Skalenwerten unterschieden sich in ihrem Genotyp nicht statistisch signifikant von den Patienten mit niedrigen Skalenwerten. Eine scheinbar ausgeprägte Variation der Skalenwerte zwischen einzelnen Genotypen ist auf die geringe Anzahl an Trägern bestimmter Genotypen zurückzuführen. Bis auf wenige Ausnahmen hatten die meisten Patienten geringgradige Symptome. Eine Vorhersage über ein erhöhtes Risiko, unter Neuroleptikatherapie einen Pseudoparkinsonismus zu entwickeln, lässt sich aus dieser Untersuchung nicht herleiten. Vergleichbare Studien liegen derzeit nicht vor. Ähnliches gilt für die tardive Dyskinesie. Auch hier lassen sich anhand der

untersuchten DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen genetische Prädispositionsfaktoren für ein Auftreten nicht ableiten.

In dieser Studie scheint der Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-521C>T die Akathisie auf den ersten Blick zu beeinflussen. Homozygote Träger der C-Variante hatten im Vergleich zu Heterozygoten nach einer Behandlungsdauer von 26-30 Tagen signifikant höhere Werte in der BARS-Skala. Zu TT-Trägern bestand dagegen nur ein geringer Unterschied, der allenfalls als statistische Tendenz auffiel. Die DRD<sub>4</sub>-521CC-Variante könnte demnach zu verstärkt ausgeprägten Akathisien führen. Zur Prüfung dieser Ergebnisse, insbesondere unter Berücksichtigung weiterer kofaktorieller klinischer Einflussgrößen, wären Verfahren der multiplen Varianzanalyse mit und ohne Messwiederholungen wünschenswert. Diese statistischen Analyseverfahren konnten jedoch aufgrund der vorliegenden Gruppenverteilung, der fehlenden Varianzhomogenität der Zielvariablen und der unterschiedlichen Gruppengrößen nicht adäquat und verlässlich angewendet werden, sodass von diesen Analyseverfahren Abstand genommen werden musste. Durch die angewandten nichtparametrischen Analyseverfahren tritt hier das Problem des multiplen Testens durch Einzeltestverfahren auf, die Fehler erster und zweiter Art begünstigen. Um dieses Risiko zu reduzieren, wurde ergänzend eine Adjustierung nach Bonferroni durchgeführt. Nach dieser Adjustierung ließ sich der signifikante Verteilungsunterschied für den Polymorphismus DRD<sub>4</sub>-521C>T statistisch nicht mehr belegen. Alle anderen untersuchten Polymorphismen schienen ebenfalls nicht mit dem Auftreten einer Akathisie in Zusammenhang zu stehen.

Die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist durch verschiedene weitere Gründe erschwert. Durch das gewählte Studiendesign liegt eine sehr inhomogene Patientengruppe vor. Die Patienten wurden nur bezüglich der stationären Akuttherapie erfasst. Die Medikation wurde zu Beginn der Untersuchung individuell verschieden festgelegt. Es wurden typische und atypische Neuroleptika verschrieben, die sich in ihrem DRD<sub>4</sub>-Angriffspunkt unterscheiden. Bei manchen Patienten lag eine Ersterkrankung vor. Andere Patienten hatten bereits eine Langzeittherapie, deren Regime nicht dokumentiert wurde. In die gesamte Gruppe wurden Raucher- und Nicht-Raucher eingeschlossen. Alkoholabusus wurde nicht erfasst. Damit lagen hier viele mögliche kofaktorielle Einflussgrößen vor, die aufgrund

der eingeschränkten statistischen Analyseverfahrensmöglichkeiten nicht in Zusammenhang mit der Analyse von Genotypvarianten und Nebenwirkungsintensitäten und den entsprechenden Messwiederholungen berücksichtigt werden konnten. Auch eine Stratifizierung der Gruppen nach Rauchern und Nichtrauchern beispielsweise erbrachte zum Teil durch die extremen Unterschiede in den Gruppengrößen und auch hier wegen multipler Einzeltests kein verlässliches statistisches Ergebnis. Für die Interpretation des Einflusses von DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen insbesondere auf die Nebenwirkungen der Langzeittherapie war möglicherweise zusätzlich der Beobachtungszeitraum von max. 30 Tagen zu kurz. Eine Aussage zur klinischen Bedeutung der DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen auf Nebenwirkungen lässt sich daher nur richtungsweisend und unter Vorbehalt machen. Ein bedeutender Einfluss der DRD<sub>4</sub>-Polymorphismen auf Nebenwirkungen von Neuroleptika ist nach dieser Untersuchung zumindest nicht sichtbar. Aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit wären hier weitere Studien wünschenswert.

Von Interesse wären weiterführend auch Linkageuntersuchungen mit anderen Polymorphismen im DRD<sub>4</sub>-Gen selbst, insbesondere auch in Zusammenhang mit anderen Dopaminrezeptor- und CYP450-Polymorphismen, da als weitere Einflussfaktoren aktuell arzneimittelmetabolisierende Enzymsysteme diskutiert werden (s.o.). Eine multifaktorielle Genese der Nebenwirkungen wird zunehmend vermutet [3]. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die genetischen Analysen bisheriger Studien zumindest keine Basis für eine Therapieverbesserung ergeben haben.



#### **4.4 Einfluss klinischer Faktoren auf die Ausprägung von Nebenwirkungen unter Neuroleptikatherapie**

In den letzten Jahren sind verschiedene Untersuchungen zu weiteren klinischen Einflussfaktoren, vor allem in Zusammenhang mit der oft irreversibel verlaufenden tardiven Dyskinesie, und der individuell unterschiedlichen Intensität neuroleptika-induzierter Nebenwirkungen durchgeführt worden. Eindeutige prädisponierende Faktoren konnten bisher nicht ermittelt werden [3]. Auch in dieser Studie wurden klinische Einflussfaktoren, wie Neuroleptikadosis, Alter, Erstmanifestation, Rezidivrate und Raucherverhalten zu dieser Frage untersucht (Kap 3.4). Der Pseudoparkinsonismus tritt innerhalb der ersten Tage nach Beginn der Therapie mit Neuroleptika auf [2]. Sein Auftreten ist dosisabhängig und in erster Linie typisch für typische Neuroleptika, seltener dagegen bei atypischen Neuroleptika, vermutlich aufgrund der verminderten Bindungsaffinität dieser Substanzen zum DRD<sub>2</sub>-Rezeptor und ihrer bis zu zehnfach höheren Affinität zum DRD<sub>4</sub>-Rezeptor [35,94].

Die Intensität des Pseudoparkinsonismus korrelierte in dieser Untersuchung ebenfalls signifikant positiv mit der Äquivalenztagesdosis typischer Neuroleptika und der Biperidentagesdosis, einem indirekten Marker für das Auftreten von parkinson-ähnlichen Symptomen [59]. Zusätzlich wurde auch bei den mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten der Pseudoparkinsonismus nach einem Behandlungszeitraum von 12-30 Tagen seltener beobachtet. In einer skandinavischen Longitudinal- und Querschnittsstudie von Andreassen et al. (1997) wurden schizophrene Patienten mit einer Neuroleptika-Langzeittherapie in Zusammenhang mit Genotypen von CYP2D6 auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen untersucht. In der entsprechenden Studie wurde, bei einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 21-25 Jahren, eine positive Korrelation des Pseudoparkinsonismus zum Alter der Patienten beschrieben [109]. Dieser Befund konnte in dieser Studie innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 30 Tagen allerdings nicht bestätigt werden, vielmehr waren parkinsonähnliche Symptome - ähnlich wie bei Kaiser et al. (2002) - gleichmäßig in allen Altersgruppen vertreten. Da die Studie von Andreassen et al. (1997) im Gegensatz zu dieser Studie jedoch über einen deutlich längeren Beobachtungszeitraum durchgeführt wurde, sind diese Ergebnisse nicht vergleichbar und in der aktuellen Untersuchung möglicherweise

durch die fehlende Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Langzeittherapie zusätzlich verzerrt. Kein Zusammenhang konnte mit dem Erstmanifestationsalter, dem Rauchverhalten und dem Geschlecht festgestellt werden. Damit stellte sich der Pseudoparkinsonismus auch hier als eine die Therapie limitierende dosisabhängige Nebenwirkung in der Akuttherapie der Schizophrenie, insbesondere beim Einsatz typischer Neuroleptika, dar.

Tardive Dyskinesien stellen vor allem in der Langzeittherapie mit typischen Neuroleptika ein großes Problem dar, da sie häufig irreversibel sind und damit den Einsatz dieser Medikamente limitieren. Die Inzidenz liegt im Rahmen der Langzeittherapie mit typischen Neuroleptika bei 20-30% [102,110]. Dabei kann häufig nicht eindeutig unterschieden werden, ob das Auftreten tardiver Dyskinesien allein auf die Neuroleptikatherapie zurückzuführen ist oder ob nicht auch die Progredienz der Erkrankung selbst und das zunehmende Alter eine wichtige Rolle spielen [2]. Denn tardive Dyskinesien treten zu 5-15% auch spontan bei älteren Menschen auf [2]. Es wird heute davon ausgegangen, dass sie durch eine Kombination verschiedener Faktoren hervorgerufen werden können [2]. Höheres Alter, Erstmanifestationsalter, Krankheitsdauer, weibliches Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Diabetes mellitus, organische Gehirnveränderungen sowie das Rauchverhalten wurden in dieser Hinsicht diskutiert [102,110].

In der Studie von Kaiser et al. (2002) wurde zum Beispiel eine positive Korrelation tardiver Dyskinesien mit ansteigender Rezidivrate und ansteigendem Alter der Patienten beschrieben, bei Andreassen et al. (1997) und Garcia-Barceló et al. (2000) zumindest mit dem Alter, die Rezidivrate wurde bei diesen Autoren nicht untersucht [59,105,109]. In einer weiteren Studie von Segman et al. (2000) war eine tendenzielle Beziehung zwischen der Ausprägung tardiver Dyskinesien und einem frühen Alter der ersten antipsychotischen Therapie und damit rückschließend frühen Erstmanifestation festgestellt worden [103]. Lohmann et al. (2003) beschrieb in einer Studie über tardive Dyskinesien in Zusammenhang mit Polymorphismen des CYP2D6 für die Einflussfaktoren Alter, Erstmanifestation und Krankheitsdauer keinen direkten Bezug, dennoch traten sie verstärkt bei Patienten mit Langzeittherapie typischer Neuroleptika auf [110]. In der entsprechenden Untersuchung war zur Datenerfassung im Gegensatz zu Andreassen et al. (1997) und Kaiser et al. (2002)

eine andere Skala verwendet worden („Tardive Dyskinesia Rating Scale“) [110]. Die Studie von Liou et al. (2004) konnte keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter und kumulativer Langzeittherapie typischer Neuroleptika feststellen [111]. Ein direkter Zusammenhang tardiver Dyskinesien mit der Neuroleptikatagesdosis wurde ebenso nicht eindeutig nachgewiesen [59,105].

Es ergaben sich, wie anhand der Beispiele zu sehen, somit bisher keine eindeutigen Hinweise für Prädispositionsfaktoren. Die Studien unterschieden sich jedoch deutlich in ihren Schwerpunkten, sodass neben unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen auch unterschiedliche Patientengruppen verglichen wurden. Weiterhin wurde zum Beispiel in der Studie von Kaiser et al (2002) im Gegensatz zu Liou et al. (2004) nicht die individuelle Therapiedauer berücksichtigt, sondern die aktuelle Neuroleptikatagesdosis in der Akuttherapie, das Erstmanifestationsalter und die Rezidivrate, während wiederum Andreassen et al. (1997) die gesamte Krankheitsdauer zwischen Patienten mit und ohne tardiven Dyskinesien verglichen. Die Rezidivrate wurde insgesamt selten untersucht. Die Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin führte nach den Beobachtungen von Gerlach et al. (1996) und in einer Langzeitstudie von Peacock et al. (1996) über einen Verlauf von 14 Jahren zu einer deutlichen Besserung bis hin zur vollständigen Remission tardiver Dyskinesien [94,112].

Die vorliegende Untersuchung ähnelt in ihrem Aufbau der Studie von Kaiser et al. (2002). Die tardive Dyskinesie trat auch hier häufiger bei älteren Patienten und mit höheren Rezidivraten auf. Zusätzlich könnte hier ein frühes Erstmanifestationsalter das Risiko erhöhen, was vermutlich mit der Dauer der antipsychotischen Therapie zusammenhängt. Es ließ sich auch ein Zusammenhang mit der Neuroleptikadosis nach einer Latenz von 26-30 Tagen nachweisen. Die tardive Dyskinesie ist eine Nebenwirkung der Langzeittherapie und da in dieser Studie die Neuroleptikatherapie über max. 30 Tage erfasst wurde, ist eine eindeutige Interpretation dieses Befundes nur begrenzt möglich.

Geschlecht und Rauchverhalten konnten, wie auch in bisherigen Studien, nicht als Einflussfaktoren für tardive Dyskinesien identifiziert werden [59,111]. Die tardiven Dyskinesien unterschieden sich bei Patienten mit typischer und atypischer Neuroleptikatherapie nicht signifikant voneinander – vermutlich lag das ebenso an

dem verhältnismäßig kurzen Untersuchungszeitraum. Die Akathisie tritt meist in der Akutphase der Therapie mit Neuroleptika nach einer Latenz von Wochen bis Monaten mit einer Inzidenz von 25-75% auf, mitunter jedoch auch später [99,113]. Dabei unterscheiden sich die Symptome der Akutphase nicht vom chronischen Verlauf [2]. Verschiedene Studien zeigten eine positive Korrelation mit der Neuroleptikatagesdosis [59,99,113]. Unter der Anwendung von Clozapin wurden die Symptome deutlich seltener und schwächer beobachtet [33,113]. In dieser Untersuchung konnte zwischen dem Auftreten der Akathisie und der Neuroleptikatagesdosis, innerhalb eines Beobachtungszeitraums von maximal 30 Tagen, kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Auch der Vergleich typischer und atypischer Neuroleptika zeigte keinen Unterschied. Vermutlich war der Beobachtungszeitraum für das Erfassen von Unterschieden zu kurz. Auch Lebensalter, Erstmanifestationsalter, Rezidivrate und Rauchverhalten waren ohne Einfluss.

#### **4.5 Zusammenhang zwischen Pseudoparkinsonismus, Akathisie und tardiver Dyskinesie**

Bereits in früheren Untersuchungen wurde ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen in der Akutphase der Therapie (Pseudoparkinsonismus, akute Akathisie) und den Nebenwirkungen der Langzeittherapie (chronische Akathisie, tardive Dyskinesie) mit Neuroleptika vermutet. Dabei wurde diskutiert, dass die chronische Akathisie mit einem erhöhten Risiko für die Ausprägung tardiver Dykinesien einhergeht [113]. In weiteren Untersuchungen wurde ebenso bei den Patienten mit verstärkt auftretenden akuten Akathisien ein erhöhtes Risiko für die Ausprägung höhergradiger tardiver Dyskinesien in der Langzeittherapie beschrieben [99]. In einer Studie von Dahmen et al. (2001) wurde auch bei Patienten mit tardiven Dyskinesien verstärkt Pseudoparkinsonismus und Akathisien festgestellt [100].

Diese Studie zeigte eine deutlich signifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) zwischen den Nebenwirkungsskalen AIMS, BARS und EPS. Demnach bestand für Patienten mit akuten Nebenwirkungen, wie Pseudoparkinsonismus ein erhöhtes Risiko für akute oder chronische Akathisien. Patienten mit starken Akathisien hatten wiederum auch höhergradige tardive Dyskinesien. Daraus wird ersichtlich, dass bei den Patienten,

die bereits in der Akutphase der Therapie starke Nebenwirkungen hatten, auch in der Langzeittherapie mit stärkeren Nebenwirkungen zu rechnen ist. Um das Risiko für die tardiven Dyskinesien zu verringern, ist deshalb eine sorgfältigere individuelle Anpassung des Therapieregimes erforderlich, die ggf. eine Umstellung auf atypische Neuroleptika, bzw. die sehr vorsichtige Dosierung typischer Neuroleptika beinhaltet.