

5 Zusammenfassung

Im Rahmen eines Teilprojekts einer multizentrischen, prospektiven, nicht interventionellen Studie wurden die Genotypvarianten verschiedener Polymorphismen des DRD₄-Rezeptors bei 366 stationären schizophrenen Patienten kaukasischer Abstammung im Alter von 18-97 Jahren untersucht. Die Genotypvarianten der Polymorphismen DRD₄-521C>T, DRD₄-12bpVNTR, DRD₄-13bpDel/NonDel, DRD₄-Val194Gly und DRD₄-48bpVNTR wurden mit Hilfe der PCR und PCR-RFLP detektiert und insbesondere in Bezug auf das Auftreten extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Neuroleptika analysiert. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der genannten Polymorphismen zwischen vier Schizophreniesubtypen (DSM-IV-Kriterien). An Nebenwirkungen wurden der Pseudoparkinsonismus anhand der EPS-Skala, die Akathisie anhand der BARS-Skala und die tardive Dyskinesie anhand der AIMS-Skala zu drei Untersuchungszeitpunkten erhoben (Behandlungstag 2-4, 12-16 und 26-30) und zusätzlich bekannte klinische Einflussfaktoren, wie Neuroleptikadosis, Rezidivrate, Alter, Geschlecht, Erstmanifestationsalter und Therapie mit atypischen Neuroleptika.

Bei der Erfassung der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen fielen Unterschiede zwischen den DRD₄-521C>T-Genotypen auf. Nach einer Behandlungsdauer von 26-30 Tagen zeigten homozygote C-Träger signifikant stärker ausgeprägte Akathisien als Heterozygote. Allerdings bestand nach einer Adjustierung auf multiples Testen nach Bonferroni zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr. Vergleichsdaten aus anderen Studien liegen nicht vor und wären daher wünschenswert. Beim Pseudoparkinsonismus und der tardiven Dyskinesie fanden wir keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Genotypen. Ein eindeutiger Einfluss der Polymorphismen auf die Intensität von Nebenwirkungen unter Neuroleptika konnte damit nicht gezeigt werden.

Männer erkrankten durchschnittlich 5 Jahre früher an Schizophrenie. So erkrankten auch Träger der heterozygoten DRD₄-13bpDel/NonDel-Variante durchschnittlich 5 und Träger der homozygoten DRD₄-521-T-Variante durchschnittlich 4,5 Jahre früher an Schizophrenie. Patienten mit früher Erstmanifestation, häufigen Rezidiven und höherem Alter waren stärker von tardiven Dyskinesien betroffen als die Übrigen. Wir

finden außerdem eine positive Korrelation zwischen Pseudoparkinsonismus sowie tardiver Dyskinesie und der Neuroleptikagesdosis. Der Pseudoparkinsonismus war unter der Therapie mit typischen Neuroleptika stärker ausgeprägt als unter der Therapie mit atypischen Neuroleptika. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien. Ein Zusammenhang mit dem Rauchverhalten und dem Geschlecht der Patienten bestand nicht. Die positive Korrelation der einzelnen Nebenwirkungsskalen untereinander zeigte, dass Patienten, die in der Akutphase der Neuroleptikatherapie bereits stärkere Nebenwirkungen hatten, auch in der Langzeittherapie vermehrt von Nebenwirkungen betroffen waren. Aufgrund eingeschränkter statistischer Analysemöglichkeiten konnten multivariate Verfahren, die kofaktorielle Zusammenhänge über mehrere Meßzeiträume berücksichtigen, nicht angewendet werden, sodass hier keine Aussage über kofaktorielle Zusammenhänge von Genpolymorphismen mit klinischen Einflussgrößen auf Nebenwirkungen möglich ist. Weiterführende Studien wären daher von großem Interesse.

Unter den Schizophreniesubtypen bestand eine tendenziell unterschiedliche Verteilung der Genotypen beim DRD_4 -13bpDel/NonDel und beim DRD_4 -521C>T. Der Genotyp DRD_4 -13bpDel/NonDel war bei den Patienten mit katatoner Schizophrenie häufiger als bei den übrigen Schizophreniesubtypen. Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass das durch diese Nullmutation bedingte nicht-funktionelle DRD_4 -Protein Einfluss auf die Ausprägung einer Schizophrenie vom katatonen Typ haben könnte. Homozygote Träger der Nullmutation waren in unserer Patientengruppe nicht nachweisbar. Von den DRD_4 -521C>T-Genotypen waren in der Gruppe der Kataton-Schizophrenen weniger Patienten mit der heterozygoten Variante vertreten als bei den anderen Schizophreniesubtypen. Homozygote C-Träger waren bei Patienten mit einer schizoaffektiven Störung häufiger. Die oben geschilderten Unterschiede in der Verteilung erreichen jedoch nicht statistische Signifikanz. Zudem war die Gruppe der Patienten mit katatoner Schizophrenie relativ klein. Dennoch könnten diese Polymorphismen Einfluss auf die Ausprägung bestimmter Schizophreniesubtypen haben. Dies müsste jedoch in einem größeren Kollektiv untersucht werden.