

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von Neuropeptid Y-Genvarianten auf die antipsychotika-  
induzierte Gewichtszunahme bei Patienten mit Schizophrenie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Caroline Irene Weber

aus Hannover

Datum der Promotion: 04.09.2015

Für Felix und Charlotte

# Inhaltsverzeichnis

Abstract - Deutsch .....	1
Abstract - Englisch .....	3
1. Einleitung .....	4
1.1 Schizophrenie .....	4
1.2 Antipsychotika .....	5
1.2.1 Unterschiede zwischen typischen und atypischen Antipsychotika .....	5
1.2.2 Antipsychotika und Gewichtszunahme .....	6
1.2.3 Einblicke in die pharmakogenetische Forschung der antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme .....	8
1.3 Neuropeptid Y .....	12
1.3.1 Charakterisierung, Vorkommen und Funktion von Neuropeptid Y .....	12
1.3.2 Neuropeptid Y und die zentrale Energieregulation .....	13
1.3.3 Schizophrenie und Neuropeptid Y .....	17
1.3.4 Antipsychotika und Neuropeptid Y .....	17
1.3.5 Das NPY-Gen .....	19
1.3.6 Polymorphismen .....	19
1.4 Zielsetzung der Arbeit .....	22
2. Patienten und Methoden .....	25
2.1 Studienteilnehmer .....	25
2.2 Datenerhebungen .....	27
2.2.1 Der Universalratingbogen Schizophrenie .....	28
2.2.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) .....	29
2.2.3 Clinical Global Impression Severity Scale (CGI) .....	30
2.2.4 Global Assessment Scale (GAS) .....	30
2.3 Genetische Analysen .....	30
2.3.1 DNA-Extraktion und Prinzip der Polymerasekettenreaktion .....	31
2.3.2 Real-Time TaqMan™-Polymerasekettenreaktion .....	31
2.3.3 Typisierung des rs10551063-Polymorphismus .....	33
2.4 Statistische Analysen .....	33
3. Ergebnisse .....	36
3.1 Demographische und klinische Daten und Analysen .....	36
3.1.1 Beschreibung des Kollektivs .....	36
3.1.2 Untersuchung des Einflusses von Kovariaten und Faktoren auf die Gewichtsveränderungen .	39

3.1.3 Subgruppenanalysen bei Patienten mit einer mittleren Gewichtszunahme von über 7% und Patienten mit einer Gewichtsabnahme .....	40
3.2 Analysen der Polymorphismen des Neuropeptid Y-Gens .....	43
3.2.1 Genotyp- und Allelfrequenzen .....	43
3.2.2 Genotyp- und Allelanalysen .....	45
3.3 Haplotypanalysen .....	56
4. Diskussion .....	63
4.1 Demographische und klinische Aspekte .....	64
4.2 Neuropeptid Y-Genpolymorphismen und Haplotypanalysen .....	66
4.3 Besonderheiten und Limitationen der Studie .....	71
4.4 Alternative Lösungsansätze und weiterführende Anregungen .....	73
4.5 Fazit und Ausblick .....	77
5. Quellenverzeichnis .....	79
6. Tabellenverzeichnis .....	V
7. Abbildungsverzeichnis .....	VIII
8. Abkürzungsverzeichnis .....	IX
Eidesstattliche Versicherung .....	XIII
Lebenslauf .....	XIV
Publikationsliste .....	XV
Artikel in Fachzeitschriften / Publikationen zum Thema der Arbeit .....	XV
Abstracts / Präsentationen .....	XV
Danksagung .....	XVI

# Abstract - Deutsch

Bei der Behandlung schizophrener Patienten ist eine durch Antipsychotika ausgelöste Gewichtszunahme eine häufige Nebenwirkung, die oft zu einer Noncompliance hinsichtlich der Medikation führt. Die Entwicklung eines Testverfahrens zur Vorhersage des individuellen Risikos für die antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme wird mit Nachdruck verfolgt. Ein in diesem Zusammenhang durch seine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel interessantes Gen ist das Neuropeptid Y-Gen. Es sind bereits diverse Veränderungen im Neuropeptid Y-System unter einer Antipsychotikatherapie beobachtet worden. Die hier zu beantwortende zentrale Frage ist, ob Polymorphismen des Neuropeptid Y-Gens einen Einfluss auf eine antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme haben. Hierzu wurden fünf Neuropeptid Y-Polymorphismen (rs10551063, rs16147, rs5573, rs5574 und rs16475) in Blutproben schizophrener Patienten (n=93) typisiert. Die Analyse möglicher Kovariaten/Faktoren zeigte signifikante Befunde für das Ausgangsgewicht, die Medikation und die Teilnahmedauer an der Studie. Unter Berücksichtigung der gefundenen Zusammenhänge wurden anschließend Genotyp-, Allel- und Haplotypanalysen durchgeführt. Es ergaben sich signifikante Befunde für die Patientensubgruppen mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie (n = 30) und mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie (n = 26). Bei Patienten mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie nahmen Träger des C-Allels des rs16147-Polymorphismus im Vergleich zu homozygoten T-Allelträgern weniger zu. Analoge signifikante Ergebnisse ergaben sich auch für den C-A-T- und den GT-C-A-T-Haplotyp. Konträr hierzu nahmen Träger des --Allels des rs10551063-Polymorphismus, des T-Allels des rs16147-Polymorphismus und des G-Allels des rs5573-Polymorphismus, die eine Clozapin-/Olanzapintherapie erhielten, im Vergleich zu den jeweils korrespondierenden homozygoten Genotypen signifikant weniger an Gewicht zu. In den Haplotypanalysen wiesen der C-A-T- bzw. GT-C-A-T-Haplotyp im Vergleich zum T-G-C-Haplotypen eine signifikant höhere GWZ auf bzw. der T-G-C-Haplotyp im Vergleich zum C-A-T-Haplotyp eine signifikant geringere. Für die dargestellten Untersuchungsergebnisse werden verschiedene Erklärungsansätze diskutiert. So erbrachte ein in Zusammenarbeit mit dem Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Kanada erzeugtes Sample gleichsinnige Ergebnisse in Bezug auf die Clozapin-/Olanzapintherapie. Bezüglich der Fragestellung ist festzuhalten, dass es für den Einfluss von Polymorphismen des Neuropeptid Y-Gens auf die antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme tragfähige Hinweise gibt. Um die klinische Relevanz der Erkenntnisse klarer

einordnen zu können, sind weitere Studien unumgänglich.

# Abstract - Englisch

Antipsychotic-induced weight gain is a common side effect in the treatment of schizophrenia patients often resulting in non-compliance towards medication. The development of a predictive tool for the patient-specific risk for this antipsychotic-induced weight gain is emphatically pushed forward. In this context, Neuropeptide Y is an interesting gene because of its central role in energy metabolism. Diverse changes in the Neuropeptide Y system have already been observed in patients under antipsychotic treatment. The focus of this study is to detect if polymorphisms in the Neuropeptide Y gene have an influence on antipsychotic-induced weight gain. Therefore five polymorphisms in the Neuropeptide Y gene (rs10551063, rs16147, rs5573, rs5574, rs16475) were determined in blood samples of schizophrenia patients (n=93). Analyses of covariates/factors have shown significant associations for baseline weight, medication and participation length in the study. Considering these associations, analyses for genotypes, alleles and haplotypes were performed. Significant associations were observed in patients who had received risperidone/quetiapine (n=30) or clozapine/olanzapine (n=26). In patients with a risperidone/quetiapine treatment, carriers of the c-allele of the rs16147 polymorphism gained less weight compared to individuals with a TT-genotype. Analogously, significant results were observed for the C-A-T-haplotype and the GT-C-A-T-haplotype. In contrast, carriers of the — allele of the rs10551063 polymorphism, the T-allele of the rs16147-polymorphism and the G-allele of the rs5573-polymorphism, who received clozapine/olanzapine treatment, gained significantly less weight compared to individuals with the corresponding homozygous genotype. Haplotype analyses showed that patients with the C-A-T or the GT-C-A-T haplotype compared to the T-G-C-haplotype had a significant higher weight gain, whereas patients with the T-G-C-haplotype had a significantly lower weight gain than patients with the C-A-T-haplotype. Different explanations for the research results are discussed. In cooperation with the Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada, further patient data could be obtained and the thus merged sample yielded accordant results for patients treated with clozapine/olanzapine. Relating to the issue of this study there are sustainable indications that the polymorphisms of the Neuropeptide Y gene have influence on antipsychotic-induced weight gain. Before drawing conclusion regarding the clinical applicability of these findings, further studies are indispensable.

# 1. Einleitung

Eine Antipsychotikabehandlung kann – je nach Substanz in unterschiedlichem Ausmaß – ursächlich für eine erhebliche Gewichtszunahme (GWZ) sein [1], die im weiteren Verlauf häufig zu Adipositas führt. Durch Auswertung von Studien mit Zwillingen, bei denen es zu ähnlichen Gewichtszunahmen unter antipsychotischer Medikation kam, scheint eine genetische Komponente sehr wahrscheinlich [2]. Im Laufe der letzten Jahre wurden zahlreiche Studien bezüglich einer antipsychotika-induzierten GWZ im Bereich der Pharmakogenetik durchgeführt [3]. Ein Ziel dieser pharmakogenetischen Forschung ist es, Genvarianten zu identifizieren, die an der antipsychotika-induzierten GWZ beteiligt sind, um Testverfahren zu entwickeln, die zur Verbesserung der individuellen Medikationsauswahl führen. Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur Identifikation dieser Genvarianten anhand von Analysen zum Neuropeptid Y-Gen. Es wurden hierzu insgesamt fünf Polymorphismen des Gens untersucht. Das untersuchte Sample bestand aus mit Antipsychotika behandelten schizophrenen Patienten.

## 1.1 Schizophrenie

Die Schizophrenie ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 0,5 % bis 1,6 % weltweit eine der häufigsten psychischen Erkrankungen. Sie hat einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr. Die durchschnittliche Lebenserwartung ist u.a. durch Suizide, aber insbesondere auch durch einen schlechteren Zugang zu medizinischer Versorgung und eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Rate kardiovaskulärer und respiratorischer Erkrankungen um 12 bis 15 Jahre reduziert [4,5]. Ein charakteristisches Störungsmuster verschiedener Bereiche der Psyche, wie Wahrnehmung, Denken, Ichfunktion, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik zeichnet die Erkrankung aus. Häufig wechseln sich episodisch auftretende akute Zustände mit einem chronischen Krankheitsverlauf, der durch eine Positiv- oder Negativsymptomatik dominiert sein kann, ab. Positivsymptomatik beschreibt dabei produktive Symptome wie z.B. Wahn oder Halluzinationen, während man einschränkende Symptome wie z.B. Sprachverarmung oder Affektverflachung der Negativsymptomatik zurechnet. Bei etwa 20 % der Erkrankten kann durch eine Therapie eine gute Remission erreicht werden. Die Mehrheit (ca. 80%) erleidet einen chronischen Verlauf, wobei die Ausprägung der Erkrankung des einzelnen Individuums dabei sehr unterschiedlich sein kann. Chronische Verläufe gehen häufig mit einer gravierenden sozialen und/oder kognitiven Beeinträchtigung einher; beides kann sich auch schon in der Prodromalphase entwickeln [4]. Pathophysiologisch scheint die Schizophrenie eine

multifaktorielle Erkrankung zu sein, die sowohl von genetischen als auch von Umweltfaktoren beeinflusst wird, wobei die genetischen Faktoren überwiegen [5,6].

## 1.2 Antipsychotika

Die Anfang der 50er Jahre entwickelten Antipsychotika – damals noch Neuroleptika genannt – revolutionierten die Behandlung der Schizophrenie. Chlorpromazin wurde von Charpentier 1952 zuerst als Antihistaminikum entwickelt [7]. Durch unerwartete antipsychotische und motorisch dämpfende Eigenschaften folgte bald die erste Studie zur antipsychotischen Wirkung [8]. Das erste – aus heutiger Sicht ältere bzw. typische Antipsychotikum („Typikum“) – fand rasch weitere Verwendung. Diesem folgte 1959 Haloperidol [9], das im Vergleich zu Chlorpromazin ein besseres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil aufwies [10]. Es kam in der Folgezeit zur Entwicklung von über 40 weiteren typischen Antipsychotika.

Clozapin wurde 1958 erstmals synthetisiert, erwies sich jedoch in den damals vorherrschenden präklinischen Testmethoden als antipsychotisch kaum wirksam und nebenwirkungsbelastet [11]. Seit 1988 erlebt Clozapin nach einer Reihe weiterer Untersuchungen trotz des Nebenwirkungsprofils eine Renaissance [12] und war der Auslöser für weitreichende Forschungen auf dem Gebiet der antipsychotischen Therapie. Es folgten zahlreiche Antipsychotikaweiterentwicklungen, die – zusammen mit Clozapin – die Gruppe der neuen bzw. atypischen Antipsychotika („Atypika“) bilden.

Antipsychotika haben heutzutage ein breites Indikationsspektrum und finden – außer bei (u.a. schizophrenen) Psychosen – beispielsweise auch bei psychomotorischen Erregungszuständen, Depressionen, bipolaren Störungen, Schlafstörungen, Angststörungen, chronischen Schmerzzuständen oder in der antiemetischen Therapie Anwendung [13].

### 1.2.1 Unterschiede zwischen typischen und atypischen Antipsychotika

Chemisch sind typische Antipsychotika im Wesentlichen tricyclische Substanzen (Phenothiazine, Thioxanthene) und Butyrophenone [13]. Sie zeichnen sich hauptsächlich durch eine starke Dopamin-D2-Rezeptor (DRD2)-Interaktion und nur schwache Interaktionen mit weiteren Rezeptoren aus [14]. Atypische Antipsychotika sind meist Dibenzodiazepine [13] und haben über die DRD2-Interaktion hinaus multiple Angriffspunkte an weiteren Rezeptoren wie den Histaminrezeptoren, den m-Cholinorezeptoren, den  $\alpha$ -Adrenozeptoren, den Serotoninrezeptoren oder den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Glutamatrezeptoren [14]. Beide

Substanzklassen scheinen an den Dopamin-D2-Rezeptoren als inverse Agonisten zu agieren und nicht, wie lange geglaubt, als Antagonisten [15]. Die im Gegensatz zu den Typika beschriebene verbesserte Wirkung der Atypika auf die Negativsymptome der Schizophrenie wurde zunächst auf eine Erweiterung des Rezeptorspektrums zurückgeführt [16]. Neue Metaanalysen können diesen Vorteil nicht generell bestätigen, da Atypika eine ziemlich heterogene Substanzklasse mit höchst unterschiedlichen Rezeptorbindungsprofilen sind und je nach Medikament sehr unterschiedliche Vor- und Nachteile bieten. In einer aktuellen Metaanalyse erwiesen sich in der Reihenfolge Clozapin, Amisulprid, Olanzapin, Risperidon, Paliperidon und Zotepin (seit 2010 nicht mehr im Handel) wirksamer als Haloperidol, aber auch als die übrigen atypischen Antipsychotika [17]. Zu bedenken ist auch, dass sich nicht nur das Rezeptorspektrum, sondern auch die Verteilung der Angriffspunkte an den zentralen Strukturen bei den einzelnen Substanzen in den Gruppen der Typika und Atypika beträchtlich unterscheiden [18].

Bezüglich der Nebenwirkungen sind typische Antipsychotika – am wahrscheinlichsten durch die hohe DRD2-Affinität – vor allem für extrapyramidalmotorische Störungen, wozu z.B. Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Akathesie und Spätdyskinesien gehören, sowie anticholinerge Nebenwirkungen bekannt [19]. Außerdem zeigen typische Antipsychotika, aber auch Risperidon und Amisulprid, häufig eine anhaltende Prolaktinspiegelerhöhung, die zu den typischen Nebenwirkungen führt [20].

Bei den Atypika werden im Vergleich zu den Typika mit einer vom Medikament abhängigen großen Variationsbreite am häufigsten die folgenden Nebenwirkungen beschrieben: Gewichtszunahmen, ein erhöhtes Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken (erhöhte Nüchternblutglucosewerte, gestörte Glucoseclearance und erhöhte Insulinresistenz [21]), Hyperlipidämie, QT-Zeit-Verlängerungen, stärkere Sedation und sexuelle Funktionsstörungen. Außerdem kann es bei einer Clozapineinnahme in seltenen Fällen zur Agranulozytose oder einer Myokarditis kommen [22].

### **1.2.2 Antipsychotika und Gewichtszunahme**

Nicht nur die atypischen, sondern auch die typischen Antipsychotika können zur GWZ führen, wobei es, vermutlich durch die verschiedenen Rezeptorinteraktionen, große substanzspezifische Unterschiede gibt. So wurde in einer der ersten Metaanalysen Clozapin die größte GWZ zugeschrieben und die geringste bzw. keine nachweisbare GWZ Ziprasidon (Antipsychotikaauswahl bezüglich einer durchschnittlichen Gewichtsveränderung nach 10 Wochen: Ziprasidon (0,04 kg) < Haloperidol (1,08 kg) < Risperidon (2,1 kg) < Chlorpromazin

(2,58 kg) < Olanzapin (4,15 kg) < Clozapin (4,45 kg)) [1]. In einer weiteren nur Atypika einschließenden Metaanalyse wurden ebenfalls bei Clozapin und Olanzapin, gefolgt von Risperidon und Quetiapin die größten GWZ beobachtet [23]. In einer neuen großen Metaanalyse mit 15 analysierten Antipsychotika bleibt die Rangfolge der genannten Medikationen bestehen [17]. Auch mehrere große Multicenterstudien (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) [24], European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) [25], Comparison of Atypicals for First Episode study (CAFE) [26]) bestätigten die Auswirkungen auf das Körpergewicht. In der CAFE-Studie, in die ausschließlich Patienten mit neu aufgetretener Schizophrenie eingeschlossen wurden, nahmen über 50% der Patienten mehr als 7% ihres Ausgangsgewichtes zu, was einer mittleren absoluten Gewichtszunahme von 4 – 7 kg entsprach. Nach Medikation aufgeschlüsselt ergibt sich auch hier eine ähnliche Reihenfolge wie oben angeführt [26].

Allgemein kann eine GWZ zu Übergewicht bis hin zur Adipositas führen. Häufige Folgeerkrankungen sind Insulinresistenz/Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (Hypertonie, Dyslipidämien, Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Thrombosen), zerebrovaskuläre Erkrankungen bis hin zu Schlaganfällen, Demenz, Gallensteine, Osteoarthritis, Gicht, Fruchtbarkeitsstörungen, respiratorische Erkrankungen wie das Schlafapnoesyndrom und einige Krebsarten (u.a. Endometrium, Brust, Prostata, Kolon, Gallenblase) [27]. Abgesehen von den physischen Folgeerkrankungen ist für die betroffenen Patienten auch die psychische Belastung ein nicht zu unterschätzendes Problem. Je nach Ausmaß einer GWZ kommt es zu einer für den Patienten belastenden Stigmatisierung, woraus häufig, obwohl die antipsychotische Behandlung effektiv ist, eine Noncompliance bezüglich der Medikamenteneinnahme resultiert [28]. Compliance in Bezug auf die Einnahme der verordneten Medikation ist jedoch für den Verlauf bzw. die Prognose einer Schizophrenie essentiell [29].

Es ist Konsens, dass eine unter antipsychotischer Medikation auftretende Gewichtszunahme nicht monokausal ist, sondern ein Zusammenspiel angeborener (Genetik) und erworbener (Umwelt) Faktoren ist. Die genauen Mechanismen für eine GWZ unter Antipsychotikatherapie sind dabei noch überwiegend unklar. Möglicherweise sind Interaktionen der Antipsychotika an den Histamin Typ 1- (H1), Serotonin-2A- (5-HT2A), Serotonin-2C- (5-HT2C),  $\alpha$ -adrenergen- sowie Dopamin-D2-Rezeptoren an einer antipsychotika-induzierten GWZ beteiligt [14]. So besitzen insbesondere Clozapin und Olanzapin eine hohe antagonistische Affinität zu

histaminergen, muscarinergen und serotoninen (5-HT<sub>2C</sub>) Rezeptoren, die potentiell das auffällige metabolische Risikoprofil der beiden Substanzen erklären könnte [3]. Allgemein wird daher vermutet, dass zentrale histaminerge und serotoninerge Rezeptoren Signalkaskaden auslösen, die an der antipsychotika-induzierten GWZ beteiligt sind [30].

Für die Details der möglichen Zusammenhänge teilweise bis zur Rezeptorebene und die in diversen Studien untersuchten weiteren möglichen Mechanismen anderer atypika-induzierter metabolischer Störungen sei auf weiterführende Literatur verwiesen [3,18].

### **1.2.3 Einblicke in die pharmakogenetische Forschung der antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme**

Wie erwähnt geht man davon aus, dass das Ansprechen eines Patienten auf eine Medikation und das Ausmaß des Auftretens von Nebenwirkungen von Genen beeinflusst sind. Eine polygene Genese der antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme ist sehr wahrscheinlich, was bedeutet, dass eine unbestimmte Anzahl von Genpolymorphismen die genetische Prädisposition beeinflussen. Forschungen im Bereich der Pharmakogenetik zu sogenannten Kandidatengenen sind daher vielversprechend. Die Auswahl eines Kandidatengens erfolgt dabei auf Grundlage der bekannten oder vermuteten physiologischen Funktion seines Genprodukts. Ziel der pharmakogenetischen Forschung ist die Entwicklung eines prädiktiven Testverfahrens, das den Arzt bei der Medikamentenauswahl unterstützt; in diesem Fall die Voraussage des Auftretens sowie ggf. des Ausmaßes einer Gewichtszunahme unter einer Antipsychotikatherapie [31].

Pharmakogenetische Untersuchungen lassen sich in die Bereiche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einteilen. Pharmakokinetik beschreibt dabei Einflüsse des Organismus auf ein Pharmakon (Freisetzung, Resorption, Metabolisierung, Verteilung und Elimination), Pharmakodynamik Einflüsse des Pharmakons auf den Organismus ((Neben-)Wirkung) [13]. Im Folgenden sind exemplarisch einige sehr interessante Befunde der pharmakogenetischen Forschung der antipsychotika-induzierten GWZ aufgeführt.

Im Bereich der Pharmakokinetik ist vor allem das Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6)-Gen des Cytochrom-P450-Systems zu erwähnen. Hier zeigte sich in zwei Untersuchungen, dass der C/C-Wildtyp mit einer signifikant geringeren GWZ assoziiert ist als C/T- oder T/T-Genotypen [32,33].

Ferner wurde das Multidrug-resistance-1 (MDR1)-Gen untersucht, das für das p-Glycoprotein codiert, einen Adenosintriphosphat (ATP)-abhängigen Effluxtransporter, der ubiquitär im Körper

vorkommt und als Transportbarriere diverse Substanzen von der Blut-Hirn-Schranke in den Blutkreislauf zurückführt. In einer Studie waren die T-Allele der Polymorphismen C2677T und C3435T signifikant mit einer GWZ bei Frauen, die mit Olanzapin und Risperidon behandelt wurden, assoziiert [34]. Eine frühere Studie hatte diesbezüglich keine Assoziation erbracht [35].

Die weiteren hier aufgelisteten Untersuchungen beziehen sich alle auf den Bereich der Pharmakodynamik.

Ein interessantes Kandidatengen ist das Dopamin-D2-Rezeptorgen, da alle Antipsychotika an den Dopamin-D2-Rezeptor (DRD2) binden. Außerdem steht das dopaminerge System eng in Zusammenhang mit der Appetitregulation und dem Belohnungssystem. Erste Untersuchungen erbrachten zwar keine signifikanten Befunde bezüglich Polymorphismen des DRD2- oder Dopamin-D4-Rezeptor (DRD4)-Gens und einer antipsychotika-induzierten GWZ [36], aber in einer späteren groß angelegten systematischen Untersuchung von Dopaminrezeptor-polymorphismen aller fünf Rezeptoren ergaben sich u.a. bezüglich des rs1079598-Polymorphismus des DRD2-Rezeptorgens signifikante Ergebnisse. Nach Auswertung hinsichtlich der Herkunft sowie Auswahl der Patienten, die Clozapin oder Olanzapin erhielten, zeigten sich auch bei zwei weiteren Polymorphismen des DRD2-Rezeptorgens (rs6277 (C957T) und rs1800497 (TaqIA)) signifikante Befunde. Ferner wurden Hinweise auf die Beteiligung eines Polymorphismus des Dopamin-D3-Rezeptor (DRD3)-Gens an der antipsychotika-induzierten GWZ gefunden [37]. In weiteren Untersuchungen erwies sich das C-Allel des rs4436578-Polymorphismus, das A-Allel des rs2440390 und der rs1799732-Polymorphismus des DRD2-Rezeptors als ebenfalls mit einer GWZ unter Antipsychotikatherapie assoziiert [38-40].

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung ist das serotoninerge System, da insbesondere Clozapin und Olanzapin – also die Antipsychotika, bei denen am häufigsten Gewichtszunahmen beobachtet wurden – einen antagonistischen Effekt an serotoninergen Rezeptoren haben. Mehr als 15 Studien haben bis heute den Zusammenhang zwischen dem C-759T-Polymorphismus und einer antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme untersucht. In mehreren dieser Studien sowie zwei Metaanalysen zeigte sich, dass Träger des C-Allels insbesondere bei einer Behandlung mit Clozapin oder Olanzapin deutlich mehr Gewicht zunahmten als Träger des T-Allels [41,42]. Auch für weitere Polymorphismen des 5-HT<sub>2C</sub>-Gens wurden einzelne signifikante Assoziationen gefunden [40,43]. Für den 102T/C-Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>-Gens ist eine signifikante Assoziation zu einer GWZ bei Patienten mit einer Olanzapin- oder Risperidonmedikation beschrieben [33,44]. Weitere teilweise intensive Untersuchungen des

serotoninerger Systems, insbesondere des Serotonin-1-Rezeptors (5-HT<sub>1</sub>), des Serotonin-6-Rezeptors (5-HT<sub>6</sub>), des Serotonintransporters (auch 5-Hydroxytryptamintransporter, 5-HTT) sowie des Cys23Ser-Polymorphismus auf dem 5-HT<sub>2C</sub>-Gen erbrachten bislang keine tragfähigen Befunde [31,35].

Untersuchungen zum sympathischen Nervensystem ergaben in zwei Studien bezüglich des -1291-C/G-Polymorphismus des Alpha-2A-adrenergen Rezeptor (ADRA<sub>2A</sub>)-Gens eine signifikante Gewichtszunahme bei Trägern des G/G-Allels [45,46]. In einer weiteren Studie nahmen C-Allelträger mehr zu [47]. Heterogene Ergebnisse finden sich auch bezüglich des Alpha-1-adrenergen Rezeptor (ADRA<sub>1</sub>)- und Beta-3-adrenergen Rezeptor (ADRB<sub>3</sub>)-Gens. In einigen Studie zu Polymorphismen des ADRA<sub>1</sub>- und ADRB<sub>3</sub>-Gens zeigten sich Assoziationen zu einer antipsychotika-induzierten GWZ [44,48], während andere Untersuchungen keine Korrelationen aufdecken konnten [48,49].

Drei Polymorphismen (DdeII, MnlI und TaiI) des Synaptosomal assoziierten Protein-von-25 kDa (SNAP-25)-Gens, welches für ein Protein, das an der synaptischen Signalübertragung beteiligt ist, codiert, zeigen heterogene Befunde. Der rs3746544- (MnlI T/G) und der rs8636- Polymorphismus (TaiI T/C), nicht aber der rs1051312 (DdeII T/C) scheinen mit einer antipsychotika-induzierten GWZ assoziiert zu sein [50]. In einer anderen Studie ist der DdeII-Polymorphismus signifikant mit einer Gewichtszunahme assoziiert [51]. Die Untersuchung von drei weiteren Polymorphismen erbrachte keine signifikanten Befunde [35].

Zu einem scheinbar funktionell relevanten Promotorpolymorphismus (-2548A/G, rs7799039) des Leptingens liegen mehrere Studien vor, die für Träger des G/G-Genotyps oder des G-Allels ein erhöhtes Risiko für eine Gewichtszunahme vor allem nach der Einnahme von Olanzapin oder Clozapin beschreiben [52-55]. Weitere Studien erbrachten hier jedoch bezüglich einer antipsychotika-induzierten GWZ einen geschlechter- und altersspezifischen Effekt bei gegenteiligen Genotypen bzw. Allelen (GG vs. AA bzw. G vs. A), sodass die vorherigen Ergebnisse unter diesen Einschränkungen zu betrachten sind [35,43]. Bei einem weiteren Polymorphismus, dem rs817983, war eine GWZ unter Risperidon, nicht jedoch unter Olanzapintherapie zu beobachten [56].

In mehreren Untersuchungen zum C825T-Polymorphismus (rs5443) der  $\beta$ -3 Untereinheit des inhibitorischen G-Protein (GNB3)-Gens zeigten sich uneinheitliche Ergebnisse [31,35]. In der

bisher einzigen Metaanalyse zeigte sich ein Trend, jedoch keine Signifikanz hinsichtlich der Assoziation einer Gewichtszunahme mit dem T-Allel [57].

Ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse zeigen sich für den 66-Val/Met-Polymorphismus [33,58] und für den rs11030101-Polymorphismus des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-Gens [59,60]. Für den rs1519480-Polymorphismus und den rs6265G-rs1519480A-Haplotyp des BDNF-Gens liegt eine signifikante Assoziation zu einer antipsychotika-induzierten GWZ vor [59].

Mehrere Studien zum proinflammatorischen Zytokin Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  erbrachten nicht-signifikante Trends [31,35] und teilweise gegensätzliche Ergebnisse [61].

Im Endocannabinoidsystem, über dessen physiologische Aufgaben nur wenig bekannt ist, scheint das Vorhandensein des T-Allels des rs806378-Polymorphismus des Cannabinoid-1-Rezeptors mit einer antipsychotika-induzierten GWZ assoziiert zu sein [62].

Interessante Ergebnisse liegen auch für einzelne Aspekte des Lipidmetabolismus vor. Beim Metabolismus der Low- und High-Density-Lipoproteine fanden sich diverse Assoziationen zwischen einer antipsychotika-induzierten GWZ und u.a. dem rs7412-Polymorphismus (176Arg/Cys) des Apolipoproteins E, dem Apolipoprotein A IV-Gen, den Scavenger-Rezeptorgenen B 1 und 2 und dem Paraoxoase-1-Gen [35,56]. Ferner scheinen die Polymorphismen rs17587100, rs17047764 und rs10490624, die in der Nähe oder auf dem Insulin-induced-2 (INSIG2)-Gen liegen, das eine Rolle bei der Lipogenese spielt, mit einer antipsychotika-induzierten GWZ assoziiert zu sein [63]. Zwei weitere Studien konnten die Ergebnisse allerdings nicht replizieren [35].

Erste signifikante Befunde bezüglich einer antipsychotika-induzierten GWZ liegen auch für das Histamin-1-Rezeptorgen, das Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase (AMPK)-Gen und das Ghrelingen vor [61].

Ein weiterer Ansatz zur Identifikation von Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP), die mit einer antipsychotika-induzierten GWZ assoziiert sind, sind genomweite Assoziationsstudien (GWAS). So ergaben sich beispielsweise durch eine GWAS Hinweise darauf, dass das G-Allel des rs7973796-SNP des Pro-melanin-concentrating-hormone (PMCH)-Gens mit einer erhöhten GWZ bei Olanzapinbehandlung assoziiert ist [64]. Eine andere GWAS fand einen Zusammenhang zwischen dem rs489693, der in der Nähe des Melanokortin-4-Rezeptor(MC4R)-

Gens liegt, und dem Ausmaß einer antipsychotika-induzierten GWZ; Patienten mit einem AA-Genotyp (Minorallel A-Allel, Frequenz 0,34) wiesen eine signifikant höhere durchschnittliche GWZ auf als Patienten mit einem G-Allel im Genotyp [65]. Interessante Befunde zu Polymorphismen des MC4R-Gens zeigten sich auch in Kandidatengenstudien. So scheint es bei Vorliegen des C-Allels des rs17782313-Polymorphismus, des A-Allels des rs8087522-Polymorphismus und des A-Allels des rs489693-Polymorphismus zu einer signifikant höheren antipsychotika-induzierten GWZ zu kommen [66-68].

Nicht-signifikante Trends im Zusammenhang mit einer Gewichtszunahme liegen für das TBC1D1-Gen vor, welches für ein Protein codiert, das u.a. an der Regulation der insulin-stimulierten Glucoseaufnahme und dem Fettstoffwechsel im Skelettmuskel beteiligt ist [69].

Zusammenfassend sind u.a. auf Grund widersprüchlicher oder nicht-replizierter Ergebnisse sehr unterschiedlicher Studiendesigns und der weiterhin weitgehend unklaren Mechanismen einer antipsychotika-induzierten GWZ weitere Studien erforderlich. Es gibt darüber hinaus noch andere, bislang nicht untersuchte, interessante pharmakogenetische Ansatzpunkte. So wird in dieser Arbeit das Neuropeptid Y-Gen, das eine tragende Rolle bei der Nahrungsaufnahme und im Energiemetabolismus spielt und somit ein weiteres interessantes Kandidatengen darstellt [70], näher beleuchtet.

## **1.3 Neuropeptid Y**

### **1.3.1 Charakterisierung, Vorkommen und Funktion von Neuropeptid Y**

Durch einen Zufall entdeckte Tatemoto bei der Untersuchung von Schweinegehirnen im Jahr 1982 ein unbekanntes, aus 36 Aminosäuren bestehendes, Protein. Es enthielt alleine fünfmal die Aminosäure Tyrosin. Tatemoto benannte es nach dem Fundort sowie der Ein-Buchstaben-Abkürzung für Tyrosin „Y“ Neuropeptid Y (NPY). [71,72].

NPY kommt ubiquitär im zentralen und peripheren Nervensystem vor. Im zentralen Nervensystem wurden hohe Konzentrationen in den Basalganglien, im Nucleus accumbens, in der Amygdala und im Hypothalamus beschrieben. NPY ist häufig mit Neurotransmittern bzw. neuronalen Markern wie Noradrenalin, Somatostatin, Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Serotonin u.a. co-lokalisiert [73], wobei die Stimuli, die zur Ausschüttung führen, nicht notwendigerweise identisch sind [74].

Auch im peripheren Nervensystem ist NPY allgegenwärtig und scheint eine große Rolle im autonomen und hier insbesondere im sympathischen Nervensystem zu spielen, wo es gemeinsam mit Noradrenalin u.a. im Nebennierenmark gespeichert und bei Stimulation ausgeschüttet wird [75-77]. Durch das ubiquitäre Vorkommen ist für fast jedes System im menschlichen Organismus ein Einfluss beschrieben. NPY scheint Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem (Koronardurchblutung (Vasokonstriktion), Chronotropie und Inotropie sowie Blutdruckregulation (Renin, Atrial natriuretischer Faktor (ANF), zentral) [78-81], die Atmung, das Immunsystem [81], den Magen-Darm-Trakt, die Blutgerinnung und die endokrine Regulation an Hypothalamus und Hypophyse zu haben. Außerdem sind für NPY Einflüsse auf die Bereiche Lernen, Gedächtnis und Wahrnehmung sowie die Pathophysiologie von Depressionen, Angststörungen, Schizophrenie, Alkoholismus und traumatische Störungen beschrieben [82]. Auch für die interindividuelle Bandbreite der Stress- und Emotionsmodulation sind interessante Ergebnisse publiziert [83]. Eines der bedeutendsten Gebiete für die Wirkung von NPY ist jedoch die Regulation der Nahrungsaufnahme und des Energiehaushalts.

### **1.3.2 Neuropeptid Y und die zentrale Energieregulation**

Erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen NPY und einer erhöhten Nahrungsaufnahme wurden 1984 beschrieben [84]. Schnell wurde der Hypothalamus als zentrale Struktur identifiziert [85]. Die höchste Konzentration von NPY liegt im paraventriculären Nucleus (PVN) vor [86]; die höchste NPY-mRNA-Dichte ist im Nucleus arcuatus (ARC) zu finden. Dieser projiziert mit seinen Axonen direkt in den PVN [87]. Endogenes NPY wird im ARC synthetisiert und zum PVN transportiert, wo es nach Ausschüttung eine Nahrungsaufnahme hervorruft [88]. Durch Hungerversuche ausgelöst, stiegen im Tierversuch sowohl die NPY-Spiegel im PVN [89] als auch die NPY-mRNA-Spiegel im ARC [90,91] deutlich an, um nach erfolgter Nahrungsaufnahme im PVN innerhalb von Stunden und im ARC innerhalb weniger Minuten auf das Ausgangsniveau zurückzukehren [89,91,92]. Auch bei regelmäßigen Mahlzeiten konnte dieser Verlauf der NPY-Ausschüttung beobachtet werden [93]. Dies führte zu der nahe liegenden Annahme, dass NPY an der physiologischen Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt ist [73]. Bei Zerstörung des PVN verliert NPY seinen orexigenen Effekt [94].

Ein weiterer für den Energiehaushalt vermutlich relevanter Kern ist der dorsomediale Nucleus des Hypothalamus (DMN). Er erhält seine Afferenzen größtenteils vom ARC und projiziert efferent zum PVN [95], zum Nucleus tractus solitarius und dem dorsalen Motornucleus des Vagus. Im Tiermodell spielt er vor allem bei extremen Stoffwechsellagen eine Rolle [96]. Die

physiologische Bedeutung des DMN beim Menschen ist noch weitgehend unklar. Es gibt Hinweise darauf, dass DMN-NPY als Neuromodulator im sympathischen Nervensystem den Fettgewebestoffwechsel steuert und zusätzlich im Rahmen der Körpergewichtsregulation Energieverbrauch, Aktivität und Nahrungsaufnahme beeinflusst [97]. Bezüglich des Fettgewebstoffwechsels sind unter NPY-Einfluss eine Suppression der sympathischen Aktivität an braunem Fettgewebe (Reduktion der Thermogenese) [98], ein erhöhter respiratorischer Quotient (Indikator für eine Zunahme des Kohlenhydratstoffwechsels) [99], eine erhöhte Lipoproteinlipaseaktivität am weißen Fettgewebe [100] und eine gesteigerte Lipogenese in der Leber und am weißen Fettgewebe [101] beschrieben.

Ebenfalls für die Regulation der Nahrungsaufnahme relevante Bereiche scheinen der laterale Hypothalamus (LHA) und der ventromediale Hypothalamus (VMH) zu sein. Die „Zwei-Zentren-Hypothese“ geht davon aus, dass der LHA ein Zentrum für Nahrungsaufnahme/Hunger und dauerhaft aktiv ist, es sei denn, der VMH – das Sättigungszentrum – inhibiert den LHA nach der Nahrungsaufnahme [102]. Nach weiteren Untersuchungen werden aktuell auch der PVN und der DMN zu den Sättigungszentren gezählt [3].

Die durch eine zentrale NPY-Gabe ausgelöste Stimulation der Nahrungsaufnahme ist größer und hält länger an als bei jeder bekannten pharmakologischen Substanz [103]. Je stärker das NPY-Signal, desto mehr Nahrung wird aufgenommen [104]. Die Steigerung betrifft vor allem die nächtliche Aufnahme von Kohlenhydraten. Die Fett- und Proteinzufuhr wie auch die Flüssigkeitszufuhr werden durch NPY anscheinend nur zu einem geringen Maß oder gar nicht beeinflusst. Vermutlich durch orosensorische Mechanismen gilt der Grundsatz „je süßer, desto besser“ [105-107]. Die Motivation zur Nahrungszufuhr ist, vermutlich durch Verbindungen zum Opioid- und Cannabinoidsystem, vom Geschmack des Essens abhängig (guter Geschmack = höhere Zufuhr) [107].

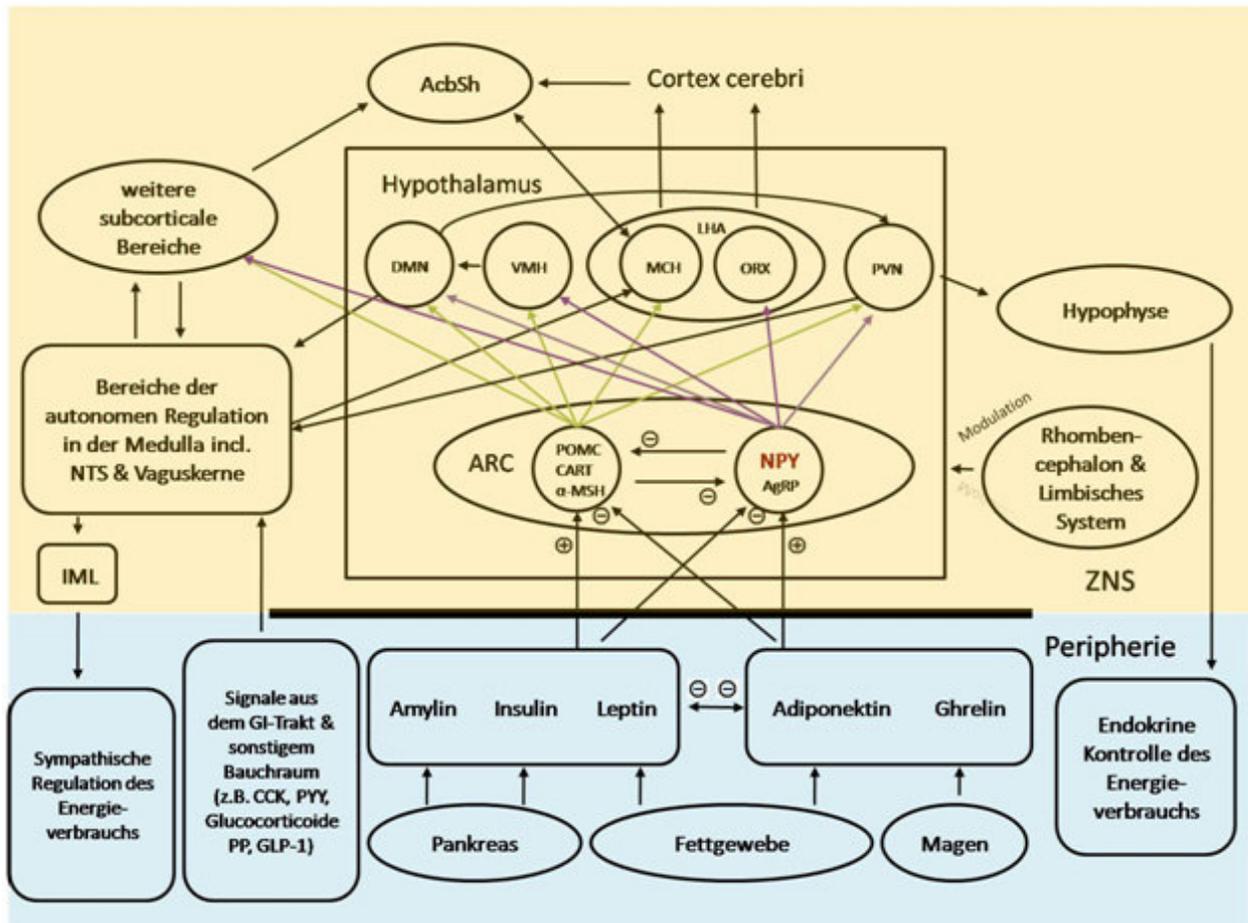
Zusammenfassend scheint NPY über verschiedene Regulationsmechanismen Einfluss auf den Energiehaushalt zu nehmen. Beschrieben sind eine Stimulation des Appetits, eine Hemmung des Sättigungsgefühls, eine Verminderung des Energieverbrauchs bei der Thermogenese und eine Steigerung der Speicherung im Fettgewebe. Ferner werden Mahlzeitengröße, Motivation, Häufigkeit und Dauer der Nahrungsaufnahme in Sinne einer Zunahme beeinflusst [107]. All dies führt zu einer positiven Energiebilanz und letztendlich zu einer Gewichtszunahme.

Wie erwähnt, ist der Hypothalamus das Zentrum der Regulation des Energiehaushaltes und somit auch der Nahrungszufuhr. Der im Hypothalamus liegende Nucleus arcuatus hat hierbei eine steuernde Funktion. Er enthält zwei Arten von Neuronen: Die anorexigenen, die Proopiomelanocortin (POMC) und cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) exprimieren, und die orexigenen, die NPY und Agouti-related Peptide (AgRP) exprimieren. Die vom POMC abgeleiteten Melanocortine (u.a.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH)) unterdrücken die Nahrungszufuhr, während NPY und AgRP die Nahrungszufuhr stimulieren. Der ARC projiziert hierfür in verschiedene weitere Gehirnareale, u.a. andere hypothalamische Kerne wie PVN, LHA, VMH und DMN. Bei guter Ernährungslage führt ein hoher Leptinspiegel zur Stimulation der POMC-Neurone, dies zur Erhöhung der Melanocortinlevel und über die Melanocortin-4-Rezeptoren zur Verminderung der Nahrungszufuhr sowie zu einem erhöhten Energieverbrauch. Außerdem hemmt Leptin die NPY/AgRP-Neurone. Bei anhaltender Nahrungskarenz sinken die Leptinspiegel, was die NPY/AgRP-Expression und die Nahrungszufuhr erhöht [108].

Über 90% der NPY-enthaltenden Neurone im ARC enthalten auch AgRP [109]. Die Wirkungen der beiden Neuropeptide scheinen sich bei der Regulation des Energiehaushaltes im Sinne einer positiven Energiebilanz zu ergänzen. Eine Verminderung in den Melanocortinsignalwegen bzw. eine Erhöhung in den NPY-Signalwegen führen zu Adipositas [110]. Eine Zusammenstellung der an der Regulation der Nahrungszufuhr beteiligten Strukturen, Botenstoffe und Systeme sowie die wichtigsten Bezüge untereinander sind in Abbildung 1 dargestellt.

Da Neuropeptide im Gegensatz zu Neurotransmittern ihre Wirkung über längere Distanzen entfalten können, da sie nicht nach Ausschüttung direkt wieder aufgenommen, sondern enzymatisch abgebaut werden, gibt es auch für NPY ein lokales Missverhältnis zwischen Ausschüttung und Rezeptorexpression; im Hypothalamus wird viel NPY freigesetzt, es gibt dafür im Verhältnis aber nur wenige spezifische Rezeptoren [74]. Hieraus ergeben sich u.a. Angriffspunkte in weiteren zentralen, den Energiehaushalt beeinflussenden Strukturen, wie z.B. dem Nucleus accumbens und der Amygdala als Teilen des limbischen Systems sowie dem Nucleus tractus solitarius und der Area postrema im Hirnstamm [111].

Diese und weitere interessante Aspekte finden sich u.a. in einer aktuellen Übersichtsarbeit zu den hypothalamischen Neuropeptiden und der Appetitregulation inklusive einer Grafik, die die Neuropeptide und zugehörigen Rezeptoren auflistet, bei Parker und Bloom, 2012 [74].



**Abbildung 1: NPY im Melanocortinsystem und die Beteiligung an der Regulation des Energiehaushaltes, vereinfachte Darstellung (nach Mercer [112] und Wikberg [113]).**

Die afferente Modulation der Nucleus arcuatus-NPY-Neurone erfolgt durch zentrale und periphere Mechanismen. Aktivierend auf die NPY-Neurone wirken Ghrelin (Magen) und vermutlich auch Adiponektin (Fettgewebe), während Leptin (Fettgewebe), Insulin und Amylin (beide Bauchspeicheldrüse) hemmend sind [112]. Im ARC werden durch die Stimulation bzw. Hemmung der NPY/AgRP- und der POMC-Neurone komplexe zentrale Mechanismen zur Regulation des Energiehaushaltes ausgelöst. Die Neurone projizieren dabei in verschiedene Strukturen innerhalb und außerhalb des Hypothalamus. So werden beispielsweise durch Projektion in den LHA metabolische Signale an den zerebralen Kortex, via MCH und ORX, übermittelt. Dieser scheint mit der AcbSh, die vermutlich über Belohnungsmechanismen an der Nahrungsaufnahmeregulation beteiligt ist, in Verbindung zu stehen [113]. Die Aktivität der Hypothalamuskern wird auch durch Afferenzen vom Rhombencephalon und limbischen System moduliert. Weitere, aus der Peripherie stammende, zentral wirksame Botenstoffe sind u.a. CCK, PYY, PP, GLP-1 und Glukokortikoide [107]. Über Verbindungen zur Hypophyse wird Einfluss auf die endokrinen Regelkreisläufe im Energiehaushalt genommen; über Verbindungen zum Rückenmark via Hirnstamm auf die sympathische Regulation [113].

$\alpha$ -MSH =  $\alpha$ - Melanozyten-stimulierendes Hormon, AcbSh = Nucleus accumbens shell, AgRP = Agouti-related Peptid, ARC = Nucleus arcuatus, CART = cocaine and amphetamine regulated transcript, CCK = Cholecystokinin, DMN = dorsomedialer Nucleus, GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt, GLP-1 = Glucagon-like peptide-1, IML = intermedio-laterale Zellsäule des Rückenmarks, LHA = lateraler Hypothalamus, MCH = Melanin concentrating hormone, NPY = Neuropeptid Y, NTS = Nucleus tractus soletarii, ORX = Orexin, POMC = Proopiomelanocortin, PP = pankreatisches Polypeptid, PVN = paraventriculärer Nucleus, PYY = Peptid YY, VMH = venteromedialer Hypothalamus, ZNS = Zentralnervensystem

### **1.3.3 Schizophrenie und Neuropeptid Y**

Es gibt nur wenige klinische Studien zur potentiellen Rolle von NPY bei Patienten mit Schizophrenie. Bei post-mortem Untersuchungen ergaben sich im Vergleich zu den Kontrollgruppen Hinweise darauf, dass bei an Schizophrenie erkrankten Personen geringere NPY-Konzentrationen im Temporallappen (unabhängig von einer medikamentösen Therapie) [114] und geringere NPY-mRNA- und NPY-Spiegel im Frontallappen vorliegen [115,116]. Unterschiede im Hypothalamus oder der Amygdala zeigten sich nicht [114,117]. Bislang medikamentös unbehandelte männliche Patienten mit einer ersten psychotischen Episode wiesen in peripher gewonnenen Blutproben im Vergleich zu den entsprechenden gesunden Kontrollpersonen niedrigere NPY-Spiegel auf. Diese erhöhten sich unter Olanzapintherapie, erreichten jedoch nicht die Werte der Kontrollpersonen [118].

### **1.3.4 Antipsychotika und Neuropeptid Y**

In mehreren Studien wurden wechselseitige Beziehungen zwischen dem NPY-System und dem Dopaminsystem, dem Hauptangriffspunkt von Antipsychotika, beschrieben. Es wurden zudem diverse Untersuchungen zum Einfluss von Antipsychotika auf das NPY-System mit Schwerpunkt auf Regionen, die für die Wirkung bzw. die Nebenwirkungen von Antipsychotika ursächlich sein könnten, durchgeführt. Aufgrund der Studienlage lassen sich die Unterschiede im Wirkspektrum der Typika und Atypika offenbar teilweise durch ihre Effekte auf das NPY-System erklären [119]. Einige im Tiermodell gewonnene Erkenntnisse zum Hypothalamus, dem Zentrum der Energieregulation, sind im Folgenden zusammengefasst.

Unter Haloperidolmedikation (D2-Rezeptor-Antagonisten) nahm die Expression von pre-pro-NPY-mRNA im ARC deutlich zu [120], was zu der Beobachtung passt, dass Serotonin und Dopamin überwiegend inhibitorisch auf die Neurone des ARC wirken [121]. Bei Gabe eines Serotoninantagonisten wurden eine erhöhte NPY-Sekretion im Hypothalamus und eine erhöhte Nahrungsaufnahme beschrieben [122]. Eine fehlende Änderung der NPY-mRNA-Spiegel bei Risperidongabe, trotz in vorherigen Untersuchungen beobachteter Erhöhungen der NPY-Spiegel, führten zu der Schlussfolgerung, dass die veränderten NPY-Spiegel keine Folge von Modifikationen bei der Transkription sind, sondern dass sie auf der post-transkriptionellen Ebene zu suchen sind [123]. In einer Studie zu Olanzapin konnte keine Veränderung der Expression beobachtet werden [124]. Bei einer weiteren Studie kam es bei subchronischer Olanzapingabe (6 Tage) zu einer erhöhten mRNA-Expression von NPY und AgRp und einer erniedrigten

Expression von POMC im ARC. Da diese Beobachtung unabhängig von Nahrungsverfügbarkeit (Restriktion oder ad libitum) oder Gewichtszunahme war, wird vermutet, dass die beobachteten Veränderungen in erster Linie der Olanzapinmedikation geschuldet sind [125]. Auch eine olanzapin-induzierte GWZ war mit einer Erhöhung der NPY-mRNA-Expression und Verminderung der POMC-mRNA-Expression assoziiert [126]. Clozapingabe, nicht aber Haloperidolgabe, führt zu einem signifikanten Anstieg der NPY-enthaltenden Zellen im ARC [127].

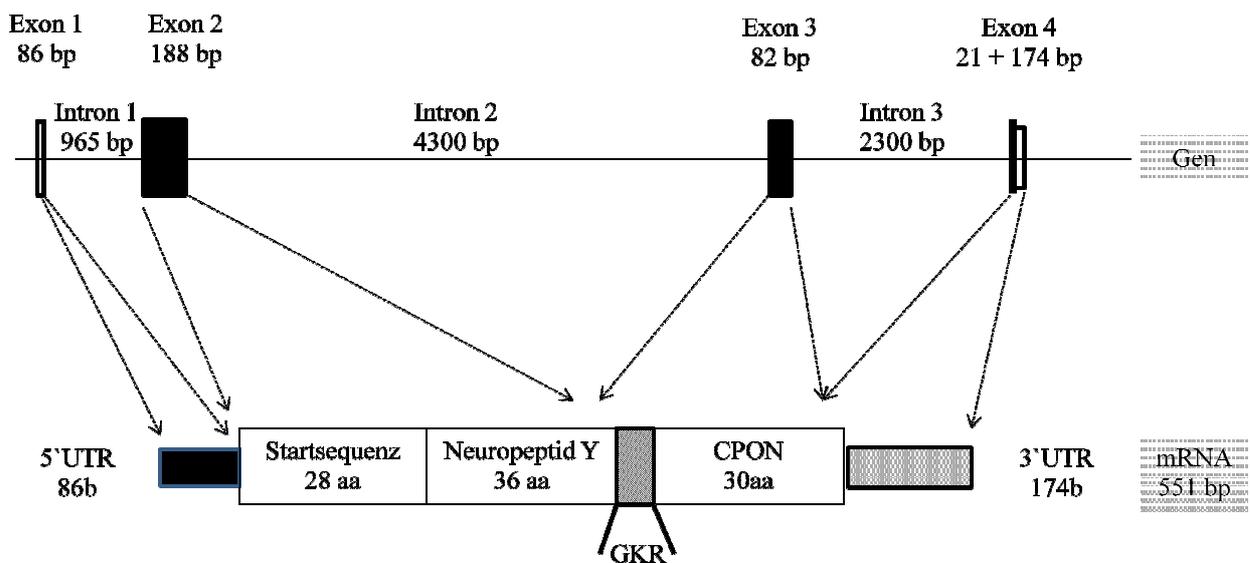
In einer Patientenstudie zu unter anderem Olanzapin zeigten sich eine positive Korrelation zwischen dem Body Mass Index (BMI) und den Leptinspiegeln und eine negative Korrelation zwischen der Olanzapintherapie und den NPY-Spiegeln, was die Vermutung, dass eine Antipsychotikatherapie auch beim Menschen in die Regelkreise der Nahrungsaufnahme eingreift, stützt [128].

Auf zellulärer Ebene scheint eine Schlüsselstelle in der Regulation der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) zu liegen. Die Phosphorylierung (= Aktivierung) der AMPK im Hypothalamus, besonders im ARC und im PVN, ist mit einem Anstieg der NPY/AgRP-Expression, die zu einer erhöhten Nahrungszufuhr und letztendlich Gewichtszunahme führt, assoziiert. Die Aktivität der hypothalamischen AMPK wird von Leptin und Insulin inhibiert [129,130] und von Ghrelin und Adiponectin stimuliert [131,132]. Intercerebroventrikuläre Injektionen mit Olanzapin führen bei Ratten über eine Aktivierung der hypothalamischen AMPK zu einer Erhöhung der mRNA-Level von NPY und AgRP [133]. Olanzapin, Clozapin und Quetiapin führen zu einer potenten, selektiven, H1-rezeptorgekoppelten Aktivierung der hypothalamischen AMPK; für andere Antipsychotika konnte kein Einfluss nachgewiesen werden [134].

Ein weiterer den Energiehaushalt und damit auch Gewichtszunahmen beeinflussender Regelkreis könnte die Hypothalamus-Hypophyse-Gonadenachse sein [135]. Bei Patientinnen, die mit Antipsychotika behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Veränderungen der Östrogenspiegel und Veränderungen der NPY-Spiegel sowie des BMI. Es scheint bei einer Antipsychotikatherapie zu einer Unterbrechung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse zu kommen. Die Mechanismen der Veränderungen in der NPY-Regulation sind noch nicht geklärt [136].

### 1.3.5 Das NPY-Gen

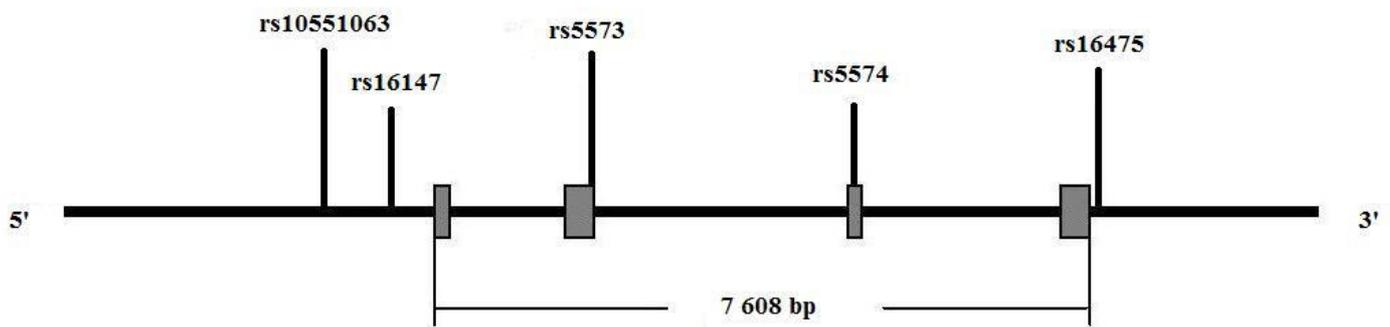
Das Neuropeptid Y-Gen liegt auf Chromosom 7 [137] in der Region p15.1 und weist eine Länge von ca. 8 Kilobasen (kb) auf [77]. Es besteht aus vier kurzen Exons unterbrochen von drei Introns, die jeweils eine Länge von ungefähr 965, 4300 und 2300 Basenpaaren (bp) aufweisen (Abbildung 2). Das erste Exon beinhaltet einen nicht-translatierten 5'-Teil des NPY-Gens. Das zweite Exon beginnt mit dem Startmethionin des prepro-NPY, einem Vorläuferpeptid aus 97 Aminosäuren [137], und codiert den größten Anteil des fertigen NPY. Es endet mit den ersten beiden arginincodierenden Basen des Arginins, welches dem C-terminalen Tyrosinamid des fertigen NPY vorangeht. Das dritte Exon codiert das terminale Tyrosin des späteren NPY und die ersten 23 Aminosäuren des CPON (C-flanking peptide of NPY). Auf dem vierten Exon liegen die letzten sieben Aminosäuren des CPON und ein nicht-translatierter 3'-Teil [138,139]. Die funktionelle Bedeutung des CPON ist bislang unbekannt [140].



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des humanen NPY-Gens, der davon abgelesenen mRNA und des NPY-Vorläuferpeptids (preproNPY), frei nach Cerdá-Reverter und Larhammar [141]

### 1.3.6 Polymorphismen

Die in dieser Arbeit untersuchten Single-Nukleotid-Polymorphismen rs10551063 – ein dem rs3037354 unmittelbar benachbarter Polymorphismus –, rs16147, rs5573, rs5574 und rs16475 wurden in Anlehnung an die Studien von Zhou et al. [83] gewählt (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der Lage der untersuchten Polymorphismen** (modifiziert nach Zhou)

Der rs10551063-Polymorphismus wurde bisher in keiner Studie untersucht. Der unmittelbar benachbarte rs3037354-Polymorphismus (-883TG ins/del bzw. -880TG ins/del) scheint in zwei Studien die Expression von NPY zu vermindern und Einflüsse auf die Blutdruckregulation sowie Stressmodulation zu haben [83,142].

Der rs16147 T>C-Polymorphismus (-399C-Allel, alt -485C>T-Polymorphismus) ist ein funktioneller Polymorphismus, der in der Promotorregion lokalisiert ist und eine hohe Frequenz des Minorallels (0,3-0,5) aufweist [83,143]. Er scheint – ebenso wie der rs5574-Polymorphismus – zur Pathogenese einer early-onset Arteriosklerose beizutragen, wobei sich bei C-Allelträgern erhöhte NPY-Plasmaspiegel zeigten [144], und sich das Risiko für einen ischämischen zerebralen Insult erhöhte [145,146]. Tritt Übergewicht zusammen mit dem T-Allel des rs16147 ohne das Pro7-Allel (rs16139) auf, so scheint das Risiko für die Entwicklung von Asthma bronchiale zu steigen. Ferner scheint dieser Haplotyp eine protektive Wirkung gegen Arteriosklerose aufzuweisen [147]. Eine Untersuchung zur Ätiologie der Nikotinabhängigkeit zeigte, dass Träger des TT-Genotyps signifikant häufiger Raucher als Nichtraucher sind [148]. Der Einfluss des rs16147 bei verschiedenen Ernährungsformen auf den Blutdruck erbrachte konträre Ergebnisse. In einer Studie schien langfristig bei einer fettreduzierten Diät und adipösen, hypertensiven Patienten das C-Allel vorteilhaft für eine Blutdrucksenkung zu sein [149]; in einer anderen Studie kam es unter fettreduzierter, mit Flohsamenschalen angereicherter Diät bei Trägern des TT-Genotyps zu einer Blutdruckreduktion [150]. Eine Langzeituntersuchung mit Kindern und Jugendlichen ergab, dass homozygote C-Allelträger signifikant niedrigere BMI-Werte aufweisen als T-Allelträger, wobei die Auswirkungen der jeweiligen Genotypen im Laufe des Heranwachsens stiegen [151]. Dies wird durch eine weitere Studie gestützt. Hier wurde ebenfalls bei Kindern ein signifikant höherer BMI bei homozygoten

T-Allelträgern als bei C-Allelträgern beschrieben [152]. Für Frauen ist eine signifikante Assoziation zwischen den CT-Genotyp und niedrigeren Taille-Hüft-Verhältnissen bzw. höheren Serumleptinspiegeln im Gegensatz zu den homozygoten Genträgern gefunden worden [153]. Außerdem ist es möglich, obgleich die Datenlage nicht konsistent ist, dass der rs16147 T>C-Polymorphismus insbesondere bei Angst- und Depressionssymptomatikern ein Risikofaktor für eine stressbedingte Psychopathologie ist [83,121,143,154-157]. Der bei Zhou beschriebene Haplotyp mit einer verminderten Expression ist bei depressiven Patienten übermäßig stark vertreten [158]. In zwei Untersuchungen wurde keine Assoziation zwischen dem rs16147 T>C-Polymorphismus und Schizophrenie gefunden [154,159]. Eine vorherige Studie beschrieb allerdings in Proben schizophrener Patienten eine statistisch signifikante Überrepräsentation des T-Allels sowie in vitro eine signifikant verminderte Transkription bei Vorliegen des T-Allels, was in vivo zu geringeren NPY-Spiegeln führen könnte [160]. In einer anderen Studie war das C-Allel mit einer erhöhten NPY-Genexpression im anterioren cingulären Cortex assoziiert. Pathophysiologisch wird eine veränderte Affinität DNA-bindender Proteine und somit eine veränderte Transkription bei Vorliegen des Polymorphismus vermutet [157]. Bei einer Haplotypanalyse an immortalisierten Lymphoblasten und post-mortem Kleinhirnzellen zeigten sich gegenteilige Effekte. Hier wurde in vitro bei Vorliegen des -399C-Allels eine 30%ige Verminderung der basalen mRNA-Expression nachgewiesen. In vivo scheint dieser Polymorphismus für über die Hälfte der Schwankungen bei der Expression verantwortlich zu sein. Bei gemeinsamem Vorliegen von -399C und -883TGins wurde sogar eine Verringerung der NPY-Expression um 47% beobachtet [83]. Die genannten Studienbefunde zur Expression widersprechen sich nicht, da es anscheinend je nach äußeren Bedingungen zu unterschiedlichen Auswirkungen auf die NPY-Plasmaspiegel kommt: Bei Ruhebedingungen werden bei C-Allelträgern im Vergleich zu T-Allelträgern niedrigere Plasmaspiegel gefunden, bei Anspannung höhere. Die Ergebnisse stammen jedoch aus Untersuchungen an sehr unterschiedlichen Geweben.

Der rs5573 G/A-Polymorphismus (Ser22Ser) wurde mit nicht signifikanten Ergebnis in einer Studie zur GWZ bei intensivierter Insulintherapie untersucht [161].

Der rs5574 C/T-Polymorphismus (5671 C/T-Polymorphismus, Ser68) liegt auf Exon 3 und hat z.B. bei Europäern eine Frequenz von über 40%. Da dieser Polymorphismus eine stille Mutation erzeugt – es wird die letzte Base in einem Serincodon ausgetauscht –, ist der Polymorphismus durch Kopplung an nahe liegende, unbekannte Polymorphismen in einer bislang wenig

untersuchten Region interessant. In einer Studie zu 15 Kandidatengen und 123 SNPs konnte für diverse NPY-Polymorphismen (rs12700524, rs16135, rs16141, rs16148, rs16472, rs3025118, rs9785023), darunter auch rs5574, kein Haupteinfluss auf das Risiko für eine GWZ postuliert werden, auch wenn sich ein Einfluss auf den glykämischen Index mit schwacher Signifikanz zeigte [162]. Untersuchungen zum Zusammenhang von rs5574 mit Alkoholabhängigkeit erbrachten konträre Ergebnisse [163,164].

Der rs16475 A/G-Polymorphismus liegt am Ende des NPY-Gens. In einer zum rs16475-Polymorphismus, zum Leu7Pro-Polymorphismus und zu einem weiteren Polymorphismus, dem Ser50Ser (auch rs9785023 oder -1258 G>A), veröffentlichten Studie konnte hinsichtlich der Genotypenfrequenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen Personen gefunden werden [165].

## **1.4 Zielsetzung der Arbeit**

Metabolische Probleme wie Adipositas, Dyslipidämien, Diabetes mellitus Typ II oder Bluthochdruck sind – zusätzlich zu den psychischen – häufige Begleiterkrankungen schizophrener Patienten. Dies wird einerseits durch bestimmte Verhaltensweisen (mangelnde Bewegung, schlechte Ernährung, Rauchen, Substanzmissbrauch) verursacht, andererseits ist eine zusätzliche genetische Komponente zu erwägen. So haben chronisch an Schizophrenie erkrankte Patienten bereits ohne eine medikamentöse Therapie eine erhöhte Prävalenz für Diabetes mellitus Typ II [166]. Mit einer antipsychotischen Therapie mit Atypika ist das Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, bei Patienten mit Schizophrenie zwei- bis dreimal höher als in einer gesunden Kontrollgruppe (s. CATIE-Studie) [3]. Bei oft jahrelang notwendiger antipsychotischer Behandlung können so gravierende Nebenwirkungen auftreten, dass diese nicht nur negative Auswirkungen auf den somatischen, sondern auch auf den psychischen Gesundheitszustand und sogar die Lebenserwartung der Patienten haben [167].

Für die Lebensqualität eines erkrankten Patienten, der eine antipsychotische Therapie benötigt, ist eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapie entscheidend. In diesem Zusammenhang ist die pharmakogenetische Forschung ein vielversprechender Ansatz, um den Arzt in Hinblick auf die Wahl des wirksamsten, nebenwirkungsärmsten und in der Kosten-Nutzen-Relation preiswertesten Medikaments zu unterstützen. An der verlässlichen Prädiktion zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens spezifischer Nebenwirkungen wird intensiv geforscht. Bezüglich der antipsychotika-induzierten GWZ liegen insbesondere für das serotoninerge

System (5HT<sub>2C</sub>), das dopaminerge System (DRD<sub>2</sub>) und den Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) sehr vielversprechende Ergebnisse vor (s. Kapitel 1.2). Trotz der genannten Erfolge sind die Mechanismen einer antipsychotika-induzierten GWZ weiterhin überwiegend unklar. Die weitere Forschung auf diesem Gebiet ist auf Grund des großen Potenzials der individuellen Arzneimitteltherapie dringend erforderlich.

Neuropeptid Y stellt auf Grund des in vielschichtiger Weise vermittelten großen Einflusses auf die Nahrungsaufnahme, den Energiehaushalt und die periphere metabolische Aktivität ein interessantes Kandidatengen dar. Diverse Untersuchungen weisen darauf hin, dass der antipsychotika-induzierten GWZ ein Ungleichgewicht im Energiehaushalt zu Grunde liegt. Hierfür werden verschiedene Mechanismen diskutiert wie z.B. eine durch ein mangelndes Sättigungsgefühl oder einen gesteigerten Appetit bedingte Hyperphagie [168,169], aber auch ein verminderter Energieverbrauch; so wurden z.B. leichte nächtliche Hypothermien gemessen [3,18]. Unabhängig vom Mechanismus soll in der vorliegenden Studie zunächst untersucht werden, ob Polymorphismen des NPY-Gens einen Einfluss auf eine antipsychotika-induzierte GWZ haben. Die hier untersuchten Polymorphismen wurden aufgrund vorangegangener Studien ausgewählt. In diesen Studien wurden sie entweder ihrerseits oder als Teil eines funktionellen Haplotyps als die Expression beeinflussend identifiziert [83]. Es wurde ferner auf eine möglichst weitreichende Abdeckung innerhalb des NPY-Gens Wert gelegt. Die meisten Studien wurden bislang zum funktionellen rs16147 T>C-Polymorphismus durchgeführt, jedoch ohne den Bereich der antipsychotika-induzierten GWZ aufzugreifen. Der rs16147 T>C-Polymorphismus ist in der Promotorregion lokalisiert und verringert – vermutlich additiv mit dem rs3037354-Polymorphismus – die NPY-Expression. Der rs3037354-Polymorphismus liegt, dem in dieser Arbeit betrachteten rs10551063-Polymorphismus unmittelbar benachbart, am 5'-Ende des NPY-Gens. Die weiteren in Bezug auf eine antipsychotika-induzierte GWZ hier untersuchten Polymorphismen sind der rs5573 G/A-Polymorphismus, der rs5574 C/T-Polymorphismus und der rs16475-Polymorphismus. Auch die Auswahl dieser Polymorphismen erfolgte aufgrund der genannten Kriterien.

Zusammenfassend ist eine erste Untersuchung zur Bedeutung des NPY-Gens in der antipsychotika-induzierten GWZ das Ziel der hier vorgelegten Studie. Dies soll als Beitrag zur Erstellung von Testverfahren zur genetischen Prädiktion der antipsychotika-vermittelten Nebenwirkung Gewichtszunahme und somit der Verbesserung der Therapie von Patienten, die Antipsychotika benötigen, dienen.

Die in diesem Zusammenhang zu be- oder widerlegende These lautet: Polymorphismen bzw. Haplotypen des NPY-Gens haben einen Einfluss auf eine antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme.

Hierzu wurden die beobachteten Gewichtsveränderungen auch unter Berücksichtigung von Kovariaten bzw. Faktoren untersucht. Es wurden Genotyp-, Allel- und Haplotypanalysen durchgeführt.

## 2. Patienten und Methoden

Die Erhebung des Datenmaterials erfolgte im Rahmen des Projekts „Pharmakogenetik der Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Antipsychotika bei schizophrenen Erkrankungen“ an der Charité Berlin. Im Rahmen des Gesamtprojekts erfolgte eine Kooperation mit dem Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Kanada. Dies diente zur Erweiterung der Stichprobe unter Hinzunahme weiterer Kollektive, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen. Die zusätzlichen untersuchten Stichproben enthielten Patienten der Case Western University, Cleveland, Ohio, USA (n = 77) und des Hillside Hospital in Glen Oaks, New York, USA (n = 55), die zuvor ein ähnliches Studienprotokoll wie das im Folgenden vorgestellte verfolgt hatten. In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich die Daten der Berliner Arbeitsgruppe präsentiert. Der Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit denen der Kooperation erfolgt in Kapitel 4.2. Die hier durchgeführte Studie wurde von der Ethikkommission begutachtet und genehmigt.

Der Arbeit liegen eigene Patientenrekrutierungen und die eigenständige Auswertung und Interpretation der erhobenen Daten zugrunde. Die labortechnischen Untersuchungen wurden am Centre for Addiction and Mental Health, Toronto durchgeführt.

### 2.1 Studienteilnehmer

Der Studieneinschluss der Patienten erfolgte von März 2005 bis Mai 2008 in zwei Einrichtungen der Charité: den psychiatrischen Stationen des St. Hedwig-Krankenhauses und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie auf dem Campus Mitte in Berlin. Es konnten insgesamt n = 93 Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden, davon n = 30 im St. Hedwig-Krankenhaus und n = 63 in der Klinik des Campus Mitte.

Während der stationären Aufnahme der Patienten wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (Tabelle 1) mit Hilfe der Aufnahmeunterlagen sowie eines persönlichen Gesprächs mit dem behandelnden Arzt und dem Patienten geprüft. Wurden hiernach potentielle Studienteilnehmer ermittelt, erhielten diese Patienten einen Aufklärungsbogen. Ferner erfolgte eine mündliche Aufklärung, bei der die Patienten die Gelegenheit bekamen, offene Fragen zu klären. Bei Interesse an der Teilnahme unterschrieben die Patienten die Einwilligungserklärung.

Bei gesetzlich betreuten Patienten, die freiwillig in der Klinik behandelt wurden, wurde beides auch dem Betreuer vorgelegt und musste zusätzlich durch diesen unterzeichnet werden.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche oder weibliche Patienten von 18 bis 65 Jahren</li> <li>• Schizophrene oder schizoaffektive Störung nach DSM-IV und ICD-10</li> <li>• Aufnahme im Rahmen einer Erstmanifestation oder akuten Exazerbation bzw. klinisch signifikanter Verschlechterung (z. B. dem Auftreten von positiven Symptomen oder einem deutlichen Funktionsabfall in beruflicher oder sozialer Hinsicht)</li> <li>• PANSS-Gesamtscore von mindestens 60</li> <li>• Nur gelegentlicher Cannabis- oder Alkoholmissbrauch</li> <li>• Keine Depot-Medikation in den letzten 4 Wochen; orale Vormedikation erlaubt (anamnestische Erfassung)</li> <li>• Monotherapie eines gängigen Neuroleptikums</li> <li>• Beimedikation prinzipiell gestattet; wenn notwendig möglichst folgende Pharmaka: Lorazepam (Anxiolyse), Diazepam (Anxiolyse und Sedierung), Eunerpan (Sedierung), Zopiclon (Schlafstörungen); ferner Paracetamol (Schmerzen)</li> <li>• Keine Phasenprophylaxe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>• Bekannte hirnorganische oder klinisch relevante neurologische Störungen (z. B. Parkinson, multiple Sklerose) oder Zustand nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma</li> <li>• Schwere internistische Erkrankungen (z. B. Hepatitis C, HIV), die Einfluss auf den Energiehaushalt haben könnten</li> <li>• Im Vordergrund stehende schwerwiegende Cannabis- oder Alkoholabhängigkeit oder Polytoxikomanie</li> <li>• Klinisch relevante mentale Retardierung</li> <li>• Schwere Persönlichkeitsstörungen</li> <li>• Erforderliche Phasenprophylaxe</li> <li>• Ethnische Herkunft aus Süd-/Lateinamerika, Karibik, Mexiko, Afrika, Indien, China, Korea, Japan, Fernost inkl. Malaysia, Philippinen und pazifische Inseln</li> <li>• Unterbringung nach BGB / PsychKG</li> <li>• Suizidalität</li> </ul>

**Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Als Abbruchkriterien wurden das Auftreten von Suizidalität, Medikamentennebenwirkungen, die eine Umstellung erforderten wie z.B. Laborveränderungen (Blutbild, Leber- und Nierenwerte etc.), wobei ggf. ein erneuter Einschluss nach der Umstellung möglich war, sowie das Zurückziehen der Einverständniserklärung definiert.

Der prospektive Beobachtungszeitraum umfasste im Idealfall 6 Wochen. Dies konnte für n = 66 Patienten erreicht werden. Die durchschnittliche Teilnahmedauer betrug rund 5 Wochen. Es wurden wöchentliche Gespräche sowie Untersuchungen, teilweise nach Entlassung in die Häuslichkeit, durchgeführt.

## 2.2 Datenerhebungen

Am Tag Null („Baseline“) erfolgte die Erhebung allgemeiner Daten zur Person und der Krankenvorgeschichte mit Hilfe des von Herrn Prof. Dr. Gallinat entwickelten Universal-Ratingbogens Schizophrenie (s. 2.2.1). Nachfolgend wurden verschiedene Test- bzw. Fragebögen mit dem Patienten ausgefüllt, wobei vorrangig die wöchentlich neu zu erfassenden Testbögen abgefragt wurden.

Folgende Bögen wurden zum Einschätzen und Erfassen verschiedener Symptome verwandt:

- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) – Erfassung von Positiv-, Negativ- und allgemeinen psychopathologischen Symptomen bei Schizophrenen
- Negative Symptom Assessment (NSA-16) – gesonderte Erfassung der Negativsymptomatik
- Clinical Global Impression (CGI) – Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung
- Global Assessment Scale (GAS) – Einschätzung des sozialen Funktionsniveaus
- Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) – Erfassung tardiver Dyskinesien
- Tardive Dyskinesia Rating Scale (TDRS) – Erfassung tardiver Dyskinesien
- Barnes Akathisie Scale (BAS) – Erfassung von Akathesie
- Fagerström-Test für Nicotine Dependence (FTND) – Erfassung einer Nikotinabhängigkeit

Sämtliche Test- und Fragebögen wurden in einer deutschen Übersetzung eingesetzt. Die Fragebögen zu den Bewegungsstörungen, der NSA-16 sowie der Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit wurden zur Vollständigkeit aufgelistet, im Rahmen der Fragestellung dieser Arbeit aber nicht ausgewertet.

Nach dem Gespräch wurden Körpergröße, Ausgangsgewicht und Bauchumfang des Patienten protokolliert sowie ein EKG geschrieben, wobei es hierbei insbesondere um die QT-Zeit mit

Blick auf auftretende Verlängerungen bei einigen Medikationen ging.

Abschließend wurde Blut abgenommen. Zum einen Serum- und EDTA-Röhrchen zur sofortigen (Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, HbA1c und Glucose) bzw. späteren (Leptin, Ghrelin, Cholecystokinin) Bestimmung von Laborparametern sowie ferner vier 10 ml-EDTA-Röhrchen für die genetischen Analysen.

An den weiteren Studientagen wurde dem folgenden Protokoll entsprechend vorgegangen (Tabelle 2).

Tag	PANNS	NSA	CGI	GAS	AIMS TDRS BAS	Uni- Rat.	FTND	Blut (2)	HbA1c	Genetik (4)	EKG	Gewicht	Größe	Bauch- umfang
0	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
7	√		√	√				√				√		
14	√	√	√	√				√			√	√		
21	√		√	√				√				√		
28	√		√	√				√			√	√		
35								√				√		
42	√	√	√	√	√		√	√	√		√	√		√

**Tabelle 2: Studienablaufprotokoll**

### 2.2.1 Der Universalratingbogen Schizophrenie

Der Universalratingbogen für an Schizophrenie erkrankte Patienten wurde zur einheitlichen Aufnahme anamnestischer Daten entwickelt. Er fragt Daten zur Person (Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, ggf. Telefonnummer), zur Herkunft (Geburtsort, Ethnizität der Eltern, Zahl der Geschwister), zum Bildungsweg (Schulabschluss, Studium/Ausbildung, aktuelle Beschäftigung), zur allgemeinen (Vorerkrankungen, insbesondere neurologische (z.B. Schädel-Hirn-Traumata, Bewusstlosigkeiten, Epilepsie, Meningitis, Migräne, Hörstörungen) und speziellen Krankheitsanamnese (Erstmanifestation, Erkrankungsdauer, bisherige Medikationen, Anzahl der stationären Behandlungen, bisherige und aktuelle Suizidalitätsanamnese, Familienanamnese) und zum Alkohol- (Zeitraum und Menge), Drogen- (Art und Menge) und insbesondere Zigarettenkonsum (Raucher ja/nein, Alter bei Rauchbeginn, Jahre aktiver Raucher, Abstinenzversuche, Packungsjahre) ab. Ferner wurden auf dem Bogen allgemeine Studiendaten (Untersucher, behandelnder Arzt, Diagnoseschlüssel nach ICD-10) vermerkt.

## 2.2.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Zur standardisierten Erfassung des psychopathologischen Befundes der an Schizophrenie erkrankten Patienten wurde der PANSS-Wert verwendet [170]. Er liefert einen Zahlenwert, der mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Bei wiederholter Verwendung können z.B. auch Aussagen über die Wirksamkeit einer begonnenen Therapie (Therapieresponse) gemacht werden. Zur Ermittlung des PANSS-Werts müssen 30 Items anhand einer siebenstufigen Skala (1 = nicht vorhanden, 7 = extrem ausgeprägt) bewertet werden. Wie Tabelle 3 zu entnehmen, sind die Items in drei Kategorien eingeteilt: die Positiv-, Negativ- und allgemeine psychopathologische Skala. Ein Interview dauert ca. 45 Minuten. Das Ergebnis ist ein Gesamtwert. Um valide Ergebnisse zu erhalten, wurden für die Untersucher regelmäßig Trainings durchgeführt.

<b>Positivskala</b>	<b>Negativskala</b>	<b>Globalskala</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wahnideen</li> <li>• Formale Denkstörungen</li> <li>• Halluzinationen</li> <li>• Erregung</li> <li>• Größenideen</li> <li>• Misstrauen/Verfolgungsideen</li> <li>• Feindseeligkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Affektverflachung</li> <li>• Emotionaler Rückzug</li> <li>• Mangelnder affektiver Rapport</li> <li>• Passiver/apathischer sozialer Rückzug</li> <li>• Schwierigkeiten im abstrakten Denken</li> <li>• Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit des Gesprächsflusses</li> <li>• Stereotype Gedanken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorge um körperliche Gesundheit</li> <li>• Angst</li> <li>• Schuldgefühle</li> <li>• Anspannung</li> <li>• Manierismen und unnatürliche Körperhaltung</li> <li>• Depression</li> <li>• Motorische Verlangsamung</li> <li>• Unkooperatives Verhalten</li> <li>• Ungewöhnliche Denkinhalte</li> <li>• Desorientiertheit</li> <li>• Mangelnde Aufmerksamkeit</li> <li>• Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht</li> <li>• Willensschwäche</li> <li>• Mangelnde Impulskontrolle</li> <li>• Selbstversunkenheit</li> <li>• Aktives soziales Vermeidungsverhalten</li> </ul>

**Tabelle 3: Items der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**

### **2.2.3 Clinical Global Impression Severity Scale (CGI)**

Eine Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung erfolgt bei der CGI [171]. Man kann hierbei auf einer Skala zwischen 1 = Patient ist überhaupt nicht krank und 7 = Patient gehört zu den extrem schwer Kranken wählen. 0 bedeutet nicht beurteilbar.

### **2.2.4 Global Assessment Scale (GAS)**

Bei der GA-Skala soll eine Einschätzung zur jeweils aktuellen psychischen, sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit des Patienten abgegeben werden [92]. Eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit aufgrund körperlicher oder durch das soziale Umfeld bedingter Einschränkungen soll nicht mit einbezogen werden. Berücksichtigt werden die letzten 7 Tage. Die Skala beschreibt in Zehnerschritten den möglichen Zustand des Patienten in den verschiedenen Bereichen, wobei 90 bis 100 einer guten Leistungsfähigkeit auf allen Gebieten entsprechen und 1 bis 10 ständige Gefährdung oder anhaltende Unfähigkeit der Person bedeuten. Es soll stets die Kodierung der niedrigsten Leistungsfähigkeit erfolgen. 0 bedeutet keine Information.

## **2.3 Genetische Analysen**

Die für die genetischen Analysen entnommenen Vollblut-EDTA-Röhrchen wurden bis zur DNA-Extraktion tiefgekühlt gelagert. Die Analysen der NPY-Polymorphismen erfolgten durch die Labore im Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Kanada. Dem Laborpersonal waren keine klinischen Daten bekannt. Ferner wurden zur Kontrolle der Genauigkeit der Analysen 10% der Proben nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und ein zweites Mal untersucht. Die Ergebnisse stimmten zu 100% mit denen des ersten Durchgangs überein.

In dieser Studie wurden vier Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs, auch Einzelnukleotid-Polymorphismen genannt) und ein Dinukleotidpolymorphismus des NPY-Gens untersucht. SNPs sind die häufigsten genetischen Sequenzvariationen. Ein SNP wird durch die RefSNP, also die Referenznummer (rs) der SNP-Datenbank (dbSNP) des National Centre for Biology Information (NCBI) angegeben. Dort findet man auch Angaben über die Häufigkeit der Allele des jeweiligen Polymorphismus (Major- und Minorallel) sowie ihre Position innerhalb des Gens. Diese Informationen sind in Tabelle 4 für die untersuchten Polymorphismen zusammengefasst.

dbSNP	Majorallel	Minorallel	Position
rs10551063	-	GT	Chromosom 7 24322927
rs16147	C	T	Chromosom 7 24323410
rs5573	G	A	Chromosom 7 24325009
rs5574	C	T	Chromosom 7 24329133
rs16475	A	G	Chromosom 7 24331486

**Tabelle 4: Charakterisierung der Polymorphismen des NPY-Gens**

### 2.3.1 DNA-Extraktion und Prinzip der Polymerasekettenreaktion

Nach dem Auftauen der Probenröhrchen erfolgte eine DNA-Extraktion durch Aussalzung [172]. Dieser Arbeitsschritt war notwendig, um die DNA von den übrigen Blutbestandteilen zu trennen. Anschließend wurde eine Quantifizierung der gewünschten DNA-Abschnitte mittels Polymerasekettenreaktion (Polymerase chain reaction = PCR) durchgeführt. Diese dient der Vervielfältigung von Erbsubstanz in vitro [173]. Sie besteht immer aus denselben Phasen. Beim Erhitzen (Denaturierung, Schmelzen, Melting) auf ca. 95°C trennen sich die Doppelstränge der DNA voneinander. Anschließend folgt die Primerhybridisierung (Annealing). Hierfür muss das Probengefäß rasch auf ca. 45°C – 65°C abgekühlt werden. Es erfolgt das Anlagern der Primer. Dann folgt bei 72°C die Amplifikation (Elongation, Extending, Polymerisation) im eigentlichen Sinne. Hierbei ergänzt die DNA-Polymerase die vorliegenden Einzelstränge ab den Primern wieder zu Doppelsträngen. Der Zyklus kann somit anschließend wieder von vorne beginnen. Es kommt zu Beginn zu einer exponentiellen Zunahme der amplifizierten DNA-Abschnitte. Eine theoretisch mögliche unendliche Amplifikation wird u.a. durch das Erschöpfen der Reagenzreserven, die eintretende Ungleichverteilung von Reagenzien im Probengefäß und/oder den begrenzten Reaktionsraum limitiert.

### 2.3.2 Real-Time TaqMan™-Polymerasekettenreaktion

Zur Typisierung der SNPs rs16147, rs5573, rs5574 und rs16475 wurde die Methode der Real-Time-PCR unter Verwendung mehrerer TaqMan™-SNP-Genotypisierungs-Assays (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) angewandt. Diese ermöglichte eine automatisierte Amplifikation sowie den in einem Reaktionsgefäß stattfindenden fluoreszenz-basierten Nachweis der PCR-Produkte. Das Grundprinzip der PCR entsprach auch bei der automatisierten

Real-time-PCR dem oben beschriebenen Ablauf. Es wurden die gereinigte DNA und die TaqMan™-SNP-Genotypisierungs-Assays zusammengefügt. Ein Assay enthielt dabei eine Pufferlösung mit Desoxyribonucleosidtriphosphaten, eine thermostabile DNA-Polymerase (Taq-Polymerase), ein zum jeweiligen zu identifizierenden Polymorphismus passendes Primer-Paar und je eine allelspezifische VIC- und eine allelspezifische FAM-markierte Sonde. VIC und FAM sind Fluoreszenzfarbstoffe, die bei jedem PCR-Zyklus („Real-time“) nachgewiesen wurden. Durch die Verwendung zweier allelspezifischer Sonden mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen konnte man beide Allele eines Polymorphismus in einer Probe untersuchen. Jede Sonde bestand aus einem zur Zielsequenz komplementären Oligonukleotid, an dessen 3'-Ende sich ein mit einem Phosphatrest blockierter Quencher-Farbstoff (Rhodamin-Derivat, TAMRA) und an dessen 5'-Ende sich ein fluoreszenter Reporterfarbstoff (Fluorescein-Derivat, VIC oder FAM) befand. Das zugrunde liegende Prinzip nennt man Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer (FRET). Das Reporter-Fluorochrom (Donor) gibt bei Anregung durch Licht einer spezifischen Wellenlänge einen Teil seiner Energie an den Quencher (Akzeptor) ab. Durch den Energietransfer bei räumlicher Nähe wurde die Fluoreszenz vorerst unterdrückt. Während der PCR hybridisierten die Primer sowie die fluoreszenzmarkierten Sonden zunächst an den Matrizenstrang. Wenn nun im Rahmen der Amplifikation die Taq-Polymerase auf die Sonde traf, begann die Polymerase die Sonde zu verdrängen. Durch das Entstehen einer Y-förmigen Sekundärstruktur wurde die 5'-3'-Exonuklease-Aktivität der Taq-DNA-Polymerase aktiviert und die Sonden wurden hydrolysiert (abgespalten). Aus diesem Prozess resultierte eine extrem hohe Spezifität des Verfahrens, da bei nicht vollständig passender Sonde diese vor Entstehen der Y-förmigen Sekundärstruktur verdrängt und somit – ebenso wie die frei in der Pufferlösung vorliegenden Sonden – nicht hydrolysiert wurde. Durch die nach der Hydrolyse entstehende räumliche Trennung zwischen dem Quencher, der an die Sonde gebunden blieb, und dem Reportermolekül kam es zur Fluoreszenz. Die Fluoreszenz wurde dann automatisiert durch die Fluoreszenzdetektionseinheit des Thermocyclers erfasst. Wurden dort Fluoreszenzsignale beider in der Probe enthaltenen Farbstoffe detektiert, dann lag für den untersuchten Polymorphismus Heterozygotie vor. Bei Erfassung nur eines Farbstoffs lag Homozygotie vor. Die Zunahme der für VIC und FAM spezifischen Fluoreszenzsignale war hierbei direkt proportional zur Anzahl der mit der PCR amplifizierten DNA-Fragmente, daher konnte man auf Grund der Fluoreszenz Rückschlüsse auf die Ausgangsmenge der DNA ziehen.

### 2.3.3 Typisierung des rs10551063-Polymorphismus

Das DNA-Teilstück zur Analyse des rs10551063-Polymorphismus wurde zunächst mit Hilfe einer nicht-vollautomatisierten PCR nach oben beschriebenem Prinzip vervielfältigt. Für die PCR wurden die Primer F-5'-GGAGCATTCATTCACGGAAC-3' und R-5'-GAGACATGAGTGTGGCGACT-3' verwendet. Da der rs10551063-Polymorphismus eine GT-Deletion aufwies, bot er der nachfolgend zugesetzten Restriktionsendonuklease AlwNI (New England Biolabs, MA) keinen Angriffspunkt. Bei Vorliegen des GT-Dinukleotids erfolgte hier eine Spaltung. Zum Nachweis erfolgte eine Gelelektrophorese in 2%-igem Agarosegel (optimale Konzentration zum Nachweis von Fragmenten mit 50 – 2000 bp Länge). Zum Anfärben der zu erwartenden Fragmente wurde Ethidiumbromid verwendet. Dies interkalierte zwischen die Basen der Nukleinsäuren, wodurch sich das Absorptionsspektrum veränderte. Bei nachfolgendem Anregen mit ultraviolettem Licht zeigten die angefärbten PCR-Produkte eine Fluoreszenz proportional zur vorliegenden DNA-Konzentration und der Länge der Nukleinsäuren.

## 2.4 Statistische Analysen

Die meisten dieser Arbeit zugrunde liegenden statistischen Analysen wurden mit PASW Statistics (Predictive Analysis SoftWare) in der Version 17.0.2 (Mar 11, 2009) bzw. IBM SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences) in der Version 19.0.0 (2010) erzeugt. Schätzungen außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls galten als signifikant, außerhalb des 99%-Konfidenzintervalls als hochsignifikant. Angegeben wurde das Signifikanzniveau mit  $p = 0,05$  bzw.  $p = 0,01$ .

Für die Beschreibung des Patientenkollektivs wurden zunächst deskriptive Analysen für die Gesamtheit der Patienten sowie nach Geschlechtern getrennt zum Alter, zur Studiendauer, den unterschiedlichen Gewichts- und BMI-Kategorien und zu den PANSS-, GAS und CGI-Punktwerten durchgeführt. Um signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern aufzudecken, wurden, je nach Fragestellung, T-Tests für zwei unabhängige oder zwei abhängige Stichproben für metrische Variablen (Alter, Studiendauer, Gewicht) verwendet. Für nicht-metrische Variablen (PANSS-, CGI-, GAS-Werte) wurden der Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben oder der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei verbundenen Stichproben eingesetzt.

Anschließend wurde mit Hilfe verschiedener Testmethoden der Einfluss möglicher Faktoren und Kovariaten auf die Gewichtszunahme in kg untersucht. In Einzelanalysen wurden der Einfluss des Geschlechts mit einem T-Test und der Medikation mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) überprüft. Die Testung metrischer Variablen (Alter bei Studienbeginn, Einschlussdauer, Ausgangsgewicht, Gewichtsveränderung, Ausgangs-PANSS) erfolgte durch lineare Regressionsanalysen. Ferner wurden die signifikant getesteten oder anderweitig relevant erscheinenden möglichen Einflussfaktoren gemeinsam in einem Allgemeinen linearen Modell betrachtet.

Zusätzlich erfolgte eine Analyse von Patientengruppen in zwei Kategorien. Die Patienten, die mehr als 7% des Ausgangsgewichts zugenommen hatten, wurden mit denen, die weniger als 7% zugenommen hatten, sowie die, die keine Gewichtsveränderung zeigten oder Gewicht abgenommen hatten, mit denen, die zugenommen hatten, unter Anwendung von T-Tests sowie binär-logistischen Regressionsanalysen verglichen. Der verwendete Cut-off-Wert von 7% orientiert sich an den Leitlinien der US Food and Drug Administration für eine klinisch signifikante Gewichtszunahme [18].

Anschließend erfolgten die Analysen der Polymorphismen. Hier wurden zunächst die Genotyp- und Allelfrequenzen der Stichprobe mit den vorliegenden Daten für die europäische Allgemeinbevölkerung unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Nachfolgend wurden zur weiteren Analyse einfaktorielle Varianzanalysen und Allgemeine lineare Modelle eingesetzt. Voraussetzungen zur Anwendbarkeit der Varianzanalyse waren hierbei eine mindestens auf Intervallskalenniveau gemessene abhängige Variable (= Kriteriumsvariable, hier die Gewichtskategorien) sowie eine unabhängige Variable, bei der ein Nominalskalenniveau ausreicht (= Vergleichsgruppe, hier die Genotypen bzw. das Allelvorkommen). Die Kriteriumsvariable sollte eine Normalverteilung in der Grundgesamtheit aufweisen, wobei der Test relativ robust gegenüber Abweichungen ist. Eine Überprüfung der Normalverteilung wurde mit einem P-P-Diagramm sowie bezüglich des Unterschiedes zwischen Männern und Frauen unter Verwendung von Boxplots sowie dem Kolmogorov-Smirnov-Test unabhängiger Stichproben vorgenommen. Eine weitere Voraussetzung war die Varianzhomogenität. Diese wurde mit Hilfe des Levene-Tests überprüft, wobei ein Vorteil dieses Tests war, dass er unabhängig von einer Normalverteilung in der Grundgesamtheit ist. Es erfolgte anschließend die Prüfung einer möglichen Assoziation zwischen einer Gewichtsveränderung (Endgewicht minus Ausgangsgewicht) pro Woche bzw. einer

Gewichtsveränderung prozentual vom Ausgangsgewicht ausgehend und den vorliegenden Genotypen (11, 12 oder 22) bzw. dem Allelvorkommen (Allel vorliegend ja = 1/nein = 0) sowohl ohne als auch mit den vorher identifizierten möglichen Kovariaten und Faktoren. Ferner wurden mit Chi-Quadrat-Tests jeweils die beiden 7%-Patientensubgruppen mit dem übrigen Kollektiv verglichen.

Für die Berechnung von Kopplungsungleichgewichten wie auch zur Prüfung des Hardy-Weinberg-Equilibriums wurde Haploview in der Version 4.2 (Apr 29, 2008) verwandt [174]. Das Hardy-Weinberg-Equilibrium ist ein mathematisches Modell für eine ideale Population mit stabilen Allelfrequenzen. Liegt es vor, so kann man davon ausgehen, dass in der Studienpopulation eine zufällige Allelverteilung besteht, die Stichprobe also repräsentativ ist.

Bei den Haplotypenanalysen wurde zur Rekonstruktion der individuellen Haplotypen aus dem vorliegenden Datensatz das Programm PHASE in der Version v2.1 verwandt [175]. Die Analysen der Haplotypen beim Gesamtkollektiv sowie nach Männern und Frauen getrennt, erfolgten mit Hilfe linearer Regressionen in SPSS. Zum Aufdecken eines möglichen Zusammenhangs der GWZ >7%-Subgruppen mit den Haplotypen wurden binär-logistische Regressionen durchgeführt. Nachfolgend erfolgte ferner eine Analyse der einzelnen Haplotypen nach Medikationsgruppen ebenfalls unter der Verwendung linearer Regressionen. Die Wahrscheinlichkeiten dienten bei den Regressionen als unabhängige Variablen [176].

Auf Grund des explorativen Charakters der hier vorgelegten Untersuchung wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.

# 3. Ergebnisse

## 3.1 Demographische und klinische Daten und Analysen

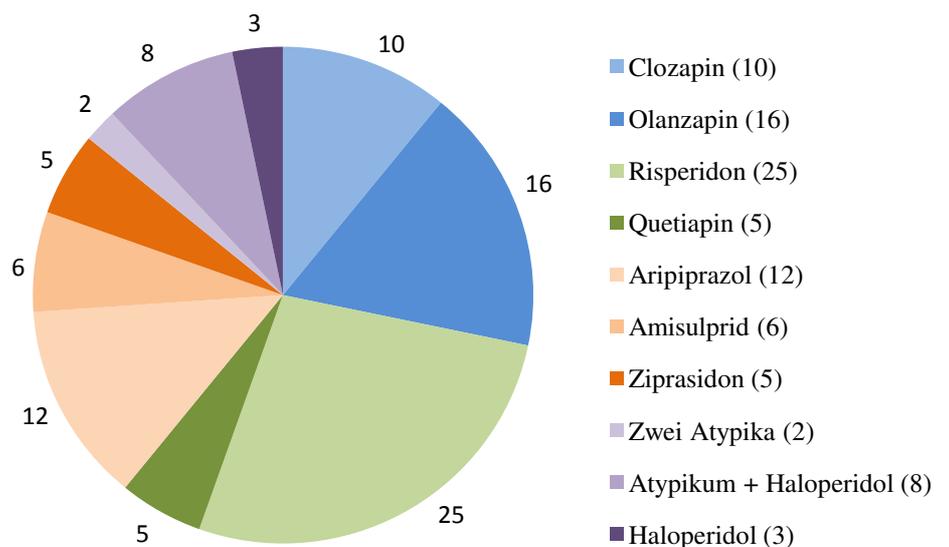
### 3.1.1 Beschreibung des Kollektivs

Es wurden insgesamt 93 Patienten europäischer Abstammung mit der Diagnose einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung nach DSM-IV und ICD-10 in die Studie eingeschlossen. In den nachfolgenden Tabellen sind die demographischen und klinischen Daten des Kollektivs insgesamt sowie getrennt nach Geschlechtern aufgeführt. 60% der Teilnehmer waren männlich und im Durchschnitt 7 Jahre jünger als die weiblichen Studienteilnehmer ( $p = 0,006$ ). Die durchschnittliche Teilnahmedauer war bei beiden Geschlechtern mit rund 5 Wochen etwa gleich lang ( $p = 0,778$ ).

	Gesamtkollektiv	Männlich	Weiblich
Alter (MW ± SD)	35,5 Jahre ± 12,3 Jahre (n = 92)	32,7 Jahre ± 11,2 Jahre (n = 56)	39,9 Jahre ± 12,8 Jahre (n = 36)
Studiendauer (MW ± SD)	5,1 Wochen ± 1,5 Wochen (n = 93)	5,1 Woche ± 1,6 Wochen (n = 56)	5,2 Wochen ± 1,4 Wochen (n = 37)

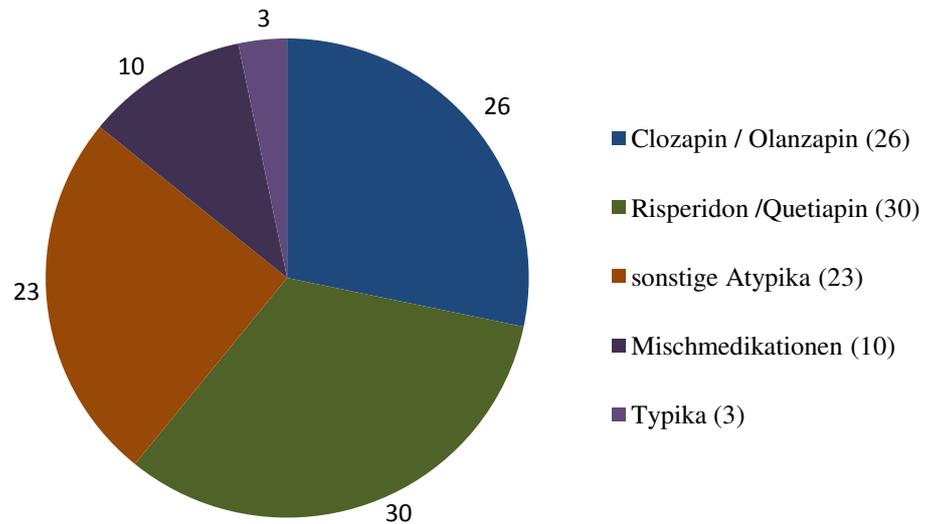
**Tabelle 5: Analysen zur Studiendauer und zum Alter beim gesamten Kollektiv sowie nach Geschlecht getrennt**

In der nebenstehenden Abbildung 4 sind die antipsychotischen Medikationen der Patienten des untersuchten Kollektivs zusammengefasst. Wie aus der Abbildung ersichtlich, hat der überwiegende Teil eine Atypikatherapie erhalten.



**Abbildung 4: Anti psychotische Medikation im Gesamtkollektiv; Angaben in absoluten Zahlen**

Zu Erhöhung der statistischen Aussagefähigkeit weiterer Berechnungen, wurden die Medikationen nach den in der Literatur beschriebenen Auswirkungen auf eine Gewichtszunahme zu fünf Gruppen



zusammengefasst

**Abbildung 5: Medikationsgruppen im Gesamtkollektiv;**  
Angaben in absoluten Zahlen

(Abbildung 5). Da sich zeigte,

dass die Gruppe der Typika sehr klein ist und Typika häufig bei den Mischmedikationen vertreten sind, wurden in einem zweiten Schritt aus den Gruppen Typika und Mischmedikationen eine Gruppe gebildet.

Die Schwere der Erkrankung sowie die Therapieresponse wurden mit Hilfe der PANSS eruiert. Zu Beginn der Untersuchung wiesen die weiblichen Studienteilnehmer im Durchschnitt einen signifikant höheren Punktwert als die männlichen Teilnehmer auf. Bei Auswertung der durchschnittlichen PANSS-Veränderung pro Woche ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen (Tabelle 6). Nach 6 Wochen hatten sich die Durchschnittswerte tendenziell angenähert. Insgesamt kam es zu einer signifikanten PANSS- und CGI-Punktwertreduktion und GAS-Punktwerterrhöhung im Laufe der Therapie (jeweils  $p < 0,001$ ).

	Gesamtkollektiv	Männlich	Weiblich	p-Wert
PANSS zu Beginn (MW ± SD)	82,6 ± 14,6 (n = 92)	79,7 ± 11,1 (n = 55)	87,0 ± 18,0 (n = 37)	<b>0,038</b>
PANSS nach 6 Wochen (MW ± SD)	58,7 ± 8,1 (n = 62)	57,9 ± 6,6 (n = 38)	60,0 ± 10,0 (n = 24)	0,418
Durchschnittliche PANSS-Veränderung / Woche (MW ± SD)	4,3 ± 3,8 (n = 92)	4,1 ± 3,1 (n = 55)	4,7 ± 4,6 (n = 37)	0,503
CGI zu Beginn (MW ± SD)	5,1 ± 0,8 (n = 91)	5,0 ± 0,8 (n = 54)	5,2 ± 0,7 (n = 37)	0,181

CGI nach 6 Wochen (MW ± SD)	4,1 ± 0,7 (n = 62)	4,2 ± 0,5 (n = 38)	4,0 ± 0,9 (n = 24)	0,443
GAS zu Beginn (MW ± SD)	49,1 ± 10,2 (n = 91)	48,9 ± 10,3 (n = 54)	49,5 ± 10,2 (n = 37)	0,576
GAS nach 6 Wochen (MW ± SD)	62,9 ± 7,5 (n = 62)	62,5 ± 7,5 (n = 38)	63,5 ± 6,9 (n = 24)	0,744

**Tabelle 6: Analysen zu den PANSS-, CGI- und GAS-Werten beim gesamten Kollektiv sowie nach Geschlecht getrennt**

Bei den Gewichts- und BMI-Daten zeigten sich zwischen Männern und Frauen keine signifikanten Unterschiede (Tabellen 7 und 8).

	Gesamtkollektiv	Männlich	Weiblich	p-Wert
Gewicht in kg	n = 93	n = 56	n = 37	
Studienbeginn (MW ± SD)	79,6 ± 15,9	81,3 ± 13,3	77,1 ± 19,1	0,224
Studienende individuell (MW ± SD)	82,9 ± 17,3	84,8 ± 14,8	80,1 ± 20,4	0,208
Differenz (MW ± SD)	3,3 ± 3,8	3,5 ± 4,0	3,1 ± 3,5	0,567

**Tabelle 7: Gewichtsanalysen bei Studienbeginn und -ende beim gesamten Kollektiv sowie nach Geschlecht getrennt**

	Gesamtkollektiv	Männlich	Weiblich	p-Wert
BMI in kg/m <sup>2</sup>	n = 90	n = 55	n = 35	
BMI am Studienbeginn (MW ± SD)	26,1 ± 5,2	25,5 ± 3,8	27,1 ± 6,7	0,142
BMI am individuellen Studienende (MW ± SD)	27,2 ± 5,5	26,6 ± 4,2	28,2 ± 7,0	0,170
BMI-Differenz (MW ± SD)	1,1 ± 1,2	1,1 ± 1,3	1,1 ± 1,2	0,952

**Tabelle 8: BMI-Analysen bei Studienbeginn und -ende beim gesamten Kollektiv sowie nach Geschlecht getrennt**

### 3.1.2 Untersuchung des Einflusses von Kovariaten und Faktoren auf die Gewichtsveränderungen

Vor der Überprüfung genetischer Einflüsse auf die Gewichtszunahme wurden mögliche Auswirkungen von Kovariaten und Faktoren näher untersucht. Als mögliche Kovariaten wurden aufgrund des vorliegenden Datenmaterials das Ausgangsgewicht, das Geschlecht, das Alter, die Medikation, die Schwere der Erkrankung, die Therapieresponse und die Einschlussdauer betrachtet. Die Testung erfolgte sowohl für jede Einflussgröße einzeln als auch für die signifikant getesteten oder anderweitig relevant erscheinenden Größen gemeinsam in einem Allgemeinen linearen Modell bzw. einer binär-logistischen Regression. Als abhängige Größe wurde die Gewichtsveränderung in kg verwandt. Da der BMI-Wert eine vom Gewicht und der Körpergröße abgeleitete Größe ist und die Körpergröße in diesem Studienkollektiv (Erwachsene jungen und mittleren Alters) konstant war, wurden keine weiteren BMI-Wertbetrachtungen durchgeführt.

Für das Alter ergab sich in einer Regressionsanalyse kein statistisch signifikanter Einfluss ( $p = 0,117$ ) auf die Gewichtsveränderung. Der mögliche Einfluss des Geschlechts wurde mit einem T-Test überprüft. Auch hier ergab sich keine Assoziation mit der Gewichtsveränderung ( $p = 0,567$ ). Eine lineare Regressionsanalyse zum Ausgangsgewicht erbrachte einen signifikanten Befund ( $p = 0,015$ ). Je höher das Ausgangsgewicht war, desto mehr nahmen die Patienten im Durchschnitt zu. Für das Maß der Schwere der Erkrankung wie auch die Therapieresponse wurden die Höhe des PANSS-Ausgangswertes bzw. die PANSS-Wert-Veränderungen pro Woche ebenfalls in linearen Regressionsanalysen betrachtet. Eine Assoziation zu einer Gewichtsveränderung zeigte sich weder für die Höhe des PANSS-Wertes ( $p = 0,899$ ) noch für die wöchentlichen PANSS-Wert-Veränderungen ( $p = 0,649$ ). Hochsignifikant war die eingesetzte Medikation in Bezug auf die Gewichtszunahme ( $p = 0,006$ , Tabelle 9). Die stärkste GWZ war bei Patienten mit einer Clozapin / Olanzapinmedikation zu verzeichnen. Bei Patienten mit einer Risperidon / Quetiapinmedikation war die GWZ immer noch erheblich.

Auch die Studiendauer war in Bezug auf die Gewichtsveränderung in einer Regressionsanalyse hochsignifikant ( $p = 0,007$ ). Je länger ein Patient teilnahm, desto mehr nahm er durchschnittlich zu.

In einem, die als signifikant getesteten Größen gemeinsam berücksichtigenden, Allgemeinen linearen Modell, blieben das Ausgangsgewicht ( $p = 0,032$ ) und die Medikation ( $p = 0,007$ ) und die Studiendauer ( $p = 0,032$ ) weiterhin signifikant. Um die Studiendauer direkter einfließen

lassen zu können, wurden das Ausgangsgewicht und die Medikation noch einmal in Bezug auf die Gewichtszunahme pro Woche getestet. Hier blieb die Medikation signifikant korreliert ( $p = 0,004$ ), während das Ausgangsgewicht nicht länger signifikant war ( $p = 0,138$ ).

Medikationsgruppe	Patientenanzahl (n)	Gewichtsveränderungen in kg (MW $\pm$ SD)	p-Wert
Clozapin / Olanzapin	26	4,63 $\pm$ 4,48	0,006
Risperidon / Quetiapin	30	4,03 $\pm$ 3,25	
Sonstige Atypika	23	2,60 $\pm$ 3,71	
Typika und Mischmedikation	13	0,55 $\pm$ 2,04	

**Tabelle 9: Darstellung der Gewichtsveränderung nach Medikationsgruppen aufgeschlüsselt im Gesamtkollektiv**

### **3.1.3 Subgruppenanalysen bei Patienten mit einer mittleren Gewichtszunahme von über 7% und Patienten mit einer Gewichtsabnahme**

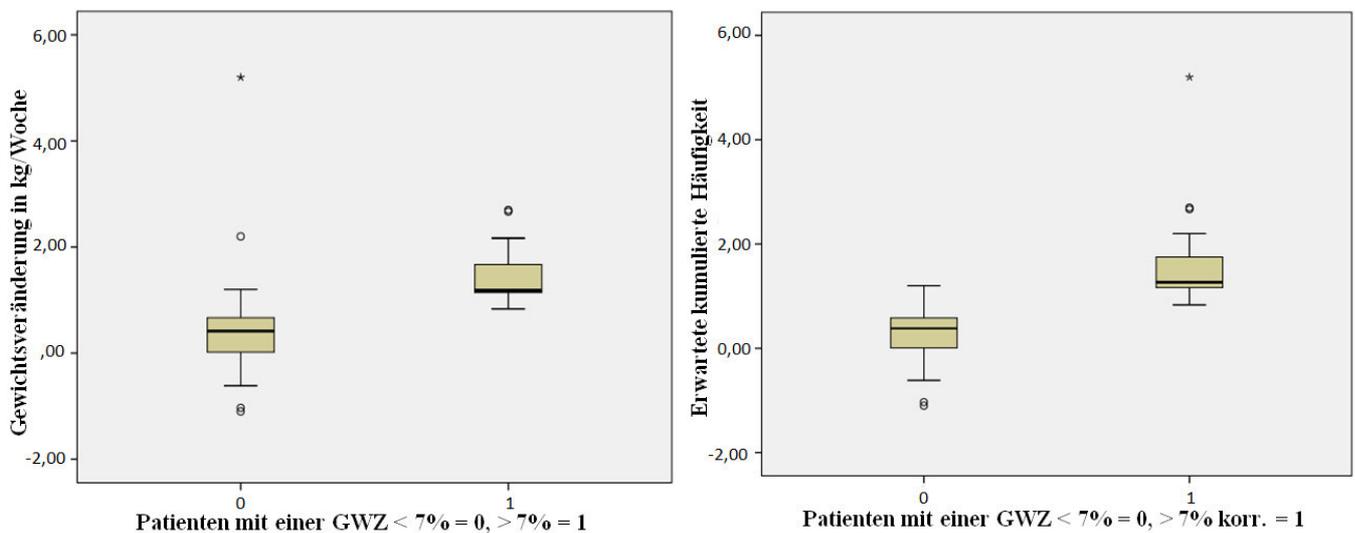
In den Leitlinien der US Food and Drug Administration ist ein auch in diversen vorangegangenen Studien verwendeter Cut-off-Wert von 7% für eine klinisch signifikante Gewichtszunahme beschrieben [18], sodass es interessant schien, diese Patienten als Subgruppe noch einmal herausgelöst zu betrachten. Ein Viertel der Patienten der Untersuchung ( $n = 24$  bzw. 25,8%) wiesen eine Gewichtszunahme von mindestens 7% auf, wobei eine gleichmäßige Verteilung zwischen Männern ( $n = 14$  bzw. 25%) und Frauen ( $n = 10$  bzw. 27%) vorlag.

Die Patienten mit einer Gewichtszunahme über 7% unterschieden sich in Bezug auf Alter ( $p = 0,542$ ), Geschlecht ( $p = 0,827$ ), Ausgangsgewicht ( $p = 0,536$ ), Schwere der Erkrankung ( $p = 0,589$ ) und Therapieresponse ( $p = 0,671$ ) nicht von der Patientengruppe mit einer Gewichtszunahme unter 7%. Das Ausmaß der Gewichtszunahme war, wie aufgrund der Selektion zu erwarten, signifikant verschieden ( $p < 0,001$ ). Die Teilnahmedauer differierte ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Patienten mit einer Gewichtszunahme über 7% nahmen im Durchschnitt  $5,8 \pm 0,7$  Wochen an der Studie teil. Die Patienten mit einer geringeren Gewichtszunahme oder einem Gewichtsverlust wurden durchschnittlich  $4,9 \pm 1,6$  Wochen in die Untersuchung eingeschlossen. Außerdem zeigte sich bei alleiniger Betrachtung der Medikation als Gesamtmodell bei der binär-logistischen Regression ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,019$ , Tabelle 10). Kein Patient mit einer Gewichtszunahme über 7% gehörte der Typika- und Mischmedikationsgruppe an.

Medikationsgruppe	GWZ < 7%	GWZ > 7%	p-Wert
Clozapin / Olanzapin	18	8	<b>0,019</b>
Risperidon / Quetiapin	19	11	
Sonstige Atypika	18	5	
Typika und Mischmedikation	13	0	

**Tabelle 10: Darstellung der Gewichtsveränderung nach Medikationsgruppen aufgeschlüsselt nach Ausmaß der Gewichtszunahme (<7% vs. >7%)**

Bei der grafischen Darstellung der Patienten mit einer Gewichtszunahme > 7% im Vergleich zu einer GWZ < 7% in Bezug auf die Gewichtszunahme pro Woche zeigten sich bei den Patienten mit einer GWZ < 7% zwei Ausreißer nach oben. Da diese beiden Patienten mit einer sehr kurzen Einschlussdauer (eine bzw. zwei Wochen) eine hohe Gewichtszunahme pro Woche und somit eine überproportional hohe prozentuale Gewichtsveränderung aufwiesen (6,43% und 5,18%), wurde vermutet, dass sie bei längerem Studieneinschluss zur Gruppe der Patienten mit einer GWZ > 7% gehört hätten. Sie wurden für die weiteren Berechnungen in dieses Kollektiv übernommen und werden im Weiteren GWZ > 7%-Gruppe 1 (n = 26) genannt (Abbildung 6).



**Abbildung 6: Gewichtsveränderung in kg/Woche bei Patienten mit einer GWZ < 7% vs. > 7% vor (links) und nach (rechts) Übernahme der Ausreißer aus der Gruppe GWZ < 7% in die Gruppe GWZ > 7%**

Aufgrund der hohen Relevanz der Studiendauer wurde im Rahmen weiterführender Überlegungen die individuelle absolute Gewichtsveränderung im Gesamtkollektiv für Patienten mit einer Teilnahmedauer von weniger als 6 Wochen zunächst pro Woche ermittelt und dann auf sechs Wochen hochgerechnet. Anschließend wurde auf Basis dieser Daten die prozentuale Gewichtsveränderung ermittelt. Auf dieser Berechnungsgrundlage konnten 7 weitere Personen der Gruppe der Patienten mit einer GWZ > 7% zugeordnet werden. Diese Subgruppe wurde in weiteren Berechnungen mit GWZ > 7%-Gruppe 2 (n = 33) bezeichnet.

Auch für die beiden beschriebenen Subgruppen (GWZ > 7%-Gruppe 1 und Gruppe 2) wurden Analysen zu Alter, Geschlecht, Schwere der Erkrankung, Therapieresponse und Medikation durchgeführt, um Unterschiede zu den nicht der jeweiligen Gruppe angehörenden Patienten aufzudecken, wobei sich in Bezug auf das Alter (p = 0,445 bzw. 0,692), die Schwere der Erkrankung (p = 0,788 bzw. 0,672), die Therapieresponse (p = 0,735 bzw. 0,876) und das Geschlecht (p = 0,871 bzw. 0,617) keine Unterschiede zum Restkollektiv ergaben. Analysen hinsichtlich der Studiendauer sowie der Gewichtskategorien waren auf Grund der Vorselektion nicht sinnvoll. Hinsichtlich der signifikanten Unterschiede in der Medikation blieben diese bei alleiniger Betrachtung der Medikation als Gesamtmodell bei der binär-logistischen Regression bei GWZ > 7%-Gruppe 1 bestehen (p = 0,009, Tabelle 12). Bei der Analyse der GWZ > 7%-Gruppe 2 zeigte sich ein Trend, aber keine Korrelation (p = 0,058, Tabelle 12).

Medikationsgruppe	GWZ > 7%	GWZ > 7%-Gr. 1	GWZ > 7%-Gr. 2	p-Wert
Clozapin / Olanzapin	8	9	12	0,009 (Gruppe 1) bzw. 0,058 (Gruppe 2)
Risperidon / Quetiapin	11	12	14	
Sonstige Atypika	5	5	5	
Typika und Mischmedikation	0	0	2	

**Tabelle 11: Darstellung der Medikationsverteilung in den einzelnen Subgruppen mit einer GWZ >7%**

Interessanterweise zeigten 17 Studienteilnehmer im Beobachtungszeitraum keine Gewichtsveränderung bzw. nahmen an Gewicht ab. Es zeigten sich im Vergleich zu den Patienten, die an Gewicht zugenommen haben, keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters (p = 0,714), des Geschlechts (p = 0,220), des Ausgangsgewichts (p = 0,092), der Schwere der Erkrankung (p = 0,424) oder der Therapieresponse (p = 0,210). Die Teilnahmedauer differierte signifikant (p = 0,013), wobei die Patienten, die an Gewicht verloren, kürzer an der Studie teilnahmen, als die, die an Gewicht zunahmen (4,3 ± 1,6 Wochen vs. 5,3 ± 1,4 Wochen).

Auch in dieser Gruppe ergab sich wieder ein signifikanter Befund die Medikation betreffend (p = 0,018, Tabelle 11).

Medikationsgruppe	GWZ > 0 kg	GWZ ≤ 0 kg	p-Wert
Clozapin / Olanzapin	24	2	<b>0,018</b>
Risperidon / Quetiapin	27	3	
Sonstige Atypika	17	6	
Typika und Mischmedikation	7	6	

**Tabelle 12: Darstellung der Gewichtsveränderung nach Medikationsgruppen aufgeschlüsselt nach Ausmaß der Gewichtsveränderung (≤ 0 kg vs. > 0 kg)**

Da sich in den vorangegangenen Analysen die Studiendauer, die Medikation sowie bei den Berechnungen zum Gesamtkollektiv auch das Ausgangsgewicht als wichtige Einflussgrößen herauskristallisiert haben, werden diese bei den späteren Genotyp-, Allel- und Haplotypanalysen berücksichtigt.

## 3.2 Analysen der Polymorphismen des Neuropeptid Y-Gens

### 3.2.1 Genotyp- und Allelfrequenzen

Zunächst wurden die Genotyphäufigkeiten der Stichprobe mit denen in der europäischen Allgemeinbevölkerung verglichen (Tabellen 13). Die hierzu herangezogenen Vergleichsdaten stammen aus den Datenbanken des National Centre for Biotechnology Information (NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) übermittelt durch das International HapMap Project (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>, Datenquelle: HapMap Data Rel 27 PhaseII+III, Feb 09 on NCBI B36 assembly, dbSNP b126).

Für den rs10551063-Polymorphismus lagen noch keine Daten zur Verteilung in der europäischen Allgemeinbevölkerung vor. In der Stichprobe zeigte sich folgende Verteilung für den Polymorphismus: 8 Personen oder 8,9% hatten den Genotyp -/-, 33 Personen oder 36,7% hatten einen heterozygoten Genotyp und 49 Personen oder 54,4% wiesen den Genotyp GT/GT auf. Hieraus ergab sich eine Allelfrequenz für fehlendes Allelvorliegen von 27,2% und für Vorliegen von GT von 72,8%.

SNP	Genotyp	Absolute Häufigkeit Stichprobe	Prozentuale Häufigkeit Stichprobe	Prozentuale Häufigkeit Allgemeinbevölkerung	p-Wert
rs16147	TT	27	30%	28,3%	0,9213
	CT	36	40%	41,6%	
	CC	27	30%	30,1%	
rs5573	AA	26	28,6%	14,3%	0,0001
	AG	37	40,7%	42,9%	
	GG	28	30,8%	42,9%	
rs5574	TT	24	26,4%	25,7%	0,6244
	CT	37	40,7%	45,1%	
	CC	30	33%	29,2%	
rs16475	AA	78	87,6%	87,6%	1,0000
	AG	11	12,4%	12,4%	
	GG	0	0%	0%	

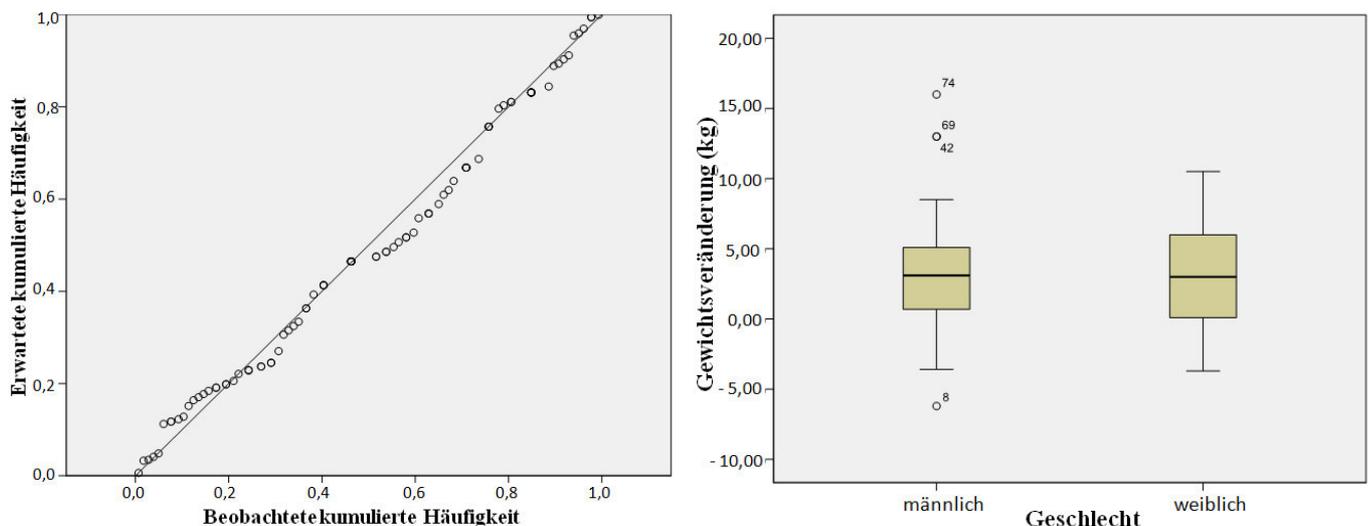
**Tabelle 13: Beschreibung und Vergleich der Genotypfrequenzen in der Stichprobe und der Allgemeinbevölkerung**

Die Häufigkeiten der Polymorphismen rs16147, rs5574 und rs16475 in der Stichprobe entsprachen nahezu denen in der europäischen Allgemeinbevölkerung. Einen signifikanten Unterschied zwischen der Verteilung in der Allgemeinbevölkerung und der Stichprobe gab es für den Polymorphismus rs5573 (Tabelle 13). Der AA-Genotyp war in der Stichprobe häufiger, der GG-Genotyp seltener vertreten als in der Allgemeinbevölkerung. Die hier nicht zusätzlich dargestellte Überprüfung der Allelfrequenzen deckt sich mit diesem Befund.

Für alle Polymorphismen erfolgte die Berechnung des Hardy-Weinberg-Equilibriums. Haploview gibt hierfür einen cut-off-Wert von  $p \leq 0,01$  an. Je nach Literatur findet man häufig auch einen cut-off-Wert von  $p = 0,05$ . Unabhängig vom angewendeten cut-off-Wert lag hier in keinem Fall eine Verletzung des Hardy-Weinberg-Equilibriums vor (rs10551063  $p = 0,6093$ , rs16147  $p = 0,0805$ , rs5573  $p = 0,1035$ , rs5574  $p = 0,1311$ , rs6475  $p = 1,0$ ).

### 3.2.2 Genotyp- und Allelanalysen

Zunächst erfolgte die Überprüfung der Voraussetzungen für die Anwendbarkeit einer einfaktoriellen ANOVA. Die Normalverteilung der Kriteriumsvariable Gewichtszunahme wurde mit einem P-P-Diagramm, welches die erwartete kumulierte Häufigkeit (y-Achse) gegen die beobachtete kumulierte Häufigkeit (x-Achse) abträgt, und für die beiden Geschlechter getrennt (männlich links, weiblich rechts) mit einem Boxplotdiagramm dargestellt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Gewichtsveränderung zwischen Männern und Frauen ( $p = 0,793$ ).



**Abbildung 7: P-P-Diagramm und Boxplotdiagramm zur Überprüfung von Normalverteilungen**

Die Varianzhomogenitäten wurden mit Levene-Tests überprüft. Bei signifikantem Ergebnis wurden die Werte beim jeweiligen p-Wert in den Tabellen erwähnt. Bei allen übrigen Analysen war der Levenewert  $\geq 0,05$  und somit nicht signifikant. Hier lag eine Varianzhomogenität vor.

Nach Überprüfung der Grundvoraussetzungen wurden für jeden der fünf Polymorphismen zur Überprüfung des Zusammenhanges zwischen dem jeweiligen Polymorphismus und einer antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme einfaktorielle Varianzanalysen für das Gesamtkollektiv sowie nach Geschlecht und nach Medikationen getrennt durchgeführt. Um dem Einfluss der Einschlusszeit gerecht zu werden, wurde für die Berechnungen die absolute Gewichtszunahme pro Woche in Kilogramm verwandt. Für das Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern getrennt erfolgten die Analysen zusätzlich auch unter Hinzunahme der Variablen Ausgangsgewicht und Medikation. Für die Analysen nach Medikationsgruppen wurde als Variable das Ausgangsgewicht hinzugenommen (Tabellen 14, 15, 18 und 19).

In zwei weiteren Analysen wurde mithilfe Allgemeiner linearer Modelle die prozentuale Gewichtszunahme mit und ohne Einfluss der Kovariate Einschlussdauer für die einzelnen Polymorphismen wieder für das Gesamtkollektiv und getrennt nach Geschlecht sowie Medikationen evaluiert (Tabellen 16, 17, 20 und 21).

In einer fünften Analyse wurden die beiden Patientensubgruppen mit einer GWZ > 7% mit den Patienten mit einer GWZ < 7% verglichen (Tabellen 22 und 23).

Bei der Darstellung nach Medikationsgruppen erfolgte lediglich die Darstellung der drei Atypikagruppen (Olanzapin/Clozapin, Risperidon/Quetiapin, sonstige Atypika). Auf eine tabellarische Darstellung der Mischmedikationsgruppe (Typikum (n = 3) bzw. Typikum plus Atypikum (n = 10)) wurde auf Grund der kleinen Zahlenwerte und der sehr großen Heterogenität verzichtet. In den hierzu dennoch analog zu den tabellarisch erfassten Gruppen durchgeführten Analysen zeigten sich keine signifikanten Effekte.

SNP	Genotyp	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD (n) Gesamt	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD (n) Männer	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD (n) Frauen	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert
rs10551063	-/-	0,79 ± 1,04 (8)	0,905	0,983	0,81 ± 1,70 (3)	0,996	0,899	0,78 ± 0,67 (5)	0,447	0,795
	-/GT	0,64 ± 0,81 (33)			0,77 ± 0,84 (23)			0,35 ± 0,68 (10)		
	GT/GT	0,66 ± 0,91 (49)			0,76 ± 1,11 (27)			0,54 ± 0,59 (22)		
rs16147	TT	0,78 ± 0,71 (27)	0,471	0,357	0,88 ± 0,76 (17)	0,300	0,562	0,61 ± 0,61 (10)	0,565	0,692
	TC	0,70 ± 1,06 (36)			0,92 ± 1,24 (22)			0,36 ± 0,59 (14)		
	CC	0,50 ± 0,75 (27)			0,43 ± 0,81 (15)			0,58 ± 0,70 (12)		
rs5573	GG	0,77 ± 0,70 (28)	0,408	0,360	0,86 ± 0,77 (17)	0,261	0,530	0,63 ± 0,58 (11)	0,548	0,660
	GA	0,71 ± 1,05 (37)			0,92 ± 1,22 (23)			0,36 ± 0,59 (14)		
	AA	0,47 ± 0,75 (26)			0,40 ± 0,79 (15)			0,56 ± 0,73 (11)		
rs5574	TT	0,45 ± 0,77 (24)	0,371	0,302	0,40 ± 0,79 (15)	0,240	0,488	0,54 ± 0,78 (9)	0,937	0,862
	TC	0,72 ± 1,05 (37)			0,92 ± 1,27 (21)			0,46 ± 0,59 (16)		
	CC	0,77 ± 0,70 (30)			0,91 ± 0,74 (19)			0,53 ± 0,57 (11)		
rs16475	GA	0,95 ± 1,18 (11)	e.a. (0,250); L=0,024	e.a. (0,460); L=0,036	1,44 ± 1,20 (6)	0,079	0,157	0,37 ± 0,94 (5)	e.a. (0,534); L=0,040	0,246
	AA	0,63 ± 0,83 (78)			0,67 ± 0,97 (47)			0,56 ± 0,58 (31)		

**Tabelle 14: Genotypenanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie im Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern getrennt in kg/Woche ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariaten/Faktoren Medikation und Ausgangsgewicht; e. a. = eingeschränkte Aussagekraft, da signifikanter Levenetest (L-Wert)**

SNP	Genotyp	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD (n) Ol/Clo	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD (n) Ris/Que	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD (n) sonst	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert
rs10551063	-/-	0,70 ± 0,52 (2)	0,366	0,402	1,03 ± 1,23 (5)	0,551	0,581	-0,20 ± 0,00 (1)	0,622	0,685
	-/GT	0,74 ± 0,90 (12)			0,93 ± 0,84 (7)			0,49 ± 0,83 (9)		
	GT/GT	1,38 ± 1,33 (12)			0,66 ± 0,50 (16)			0,41 ± 0,51 (12)		
rs16147	TT	0,70 ± 0,48 (6)	0,678	0,865	1,11 ± 0,84 (12)	0,126	0,131	0,54 ± 0,46 (6)	0,780	0,748
	TC	1,15 ± 1,55 (12)			0,65 ± 0,59 (9)			0,44 ± 0,73 (11)		
	CC	1,22 ± 0,60 (7)			0,44 ± 0,57 (7)			0,27 ± 0,66 (6)		
rs5573	GG	0,70 ± 0,48 (6)	0,698	0,878	1,09 ± 0,84 (12)	0,152	0,173	0,55 ± 0,42 (7)	0,364	0,367
	GA	1,08 ± 1,50 (13)			0,65 ± 0,59 (9)			0,50 ± 0,78 (11)		
	AA	1,22 ± 0,60 (7)			0,46 ± 0,59 (7)			0,60 ± 0,46 (5)		
rs5574	TT	1,24 ± 0,66 (6)	0,653	0,877	0,46 ± 0,59 (7)	0,152	0,163	0,60 ± 0,46 (5)	0,348	0,348
	TC	1,12 ± 1,50 (13)			0,70 ± 0,60 (9)			0,47 ± 0,76 (10)		
	CC	0,70 ± 0,44 (7)			1,11 ± 0,85 (12)			0,58 ± 0,52 (8)		
rs16475	GA	0,84 ± 1,14 (5)	0,680	0,639	1,53 ± 1,62 (3)	e.a. (0,074); L=0,002	e.a. (0,082); L=0,003	0,57 ± 0,97 (3)	0,666	0,543
	AA	1,08 ± 1,14 (21)			0,70 ± 0,58 (24)			0,40 ± 0,60 (20)		

**Tabelle 15: Genotypenanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie nach Medikationen getrennt in kg/Woche ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Ausgangsgewicht; Ol/Clo = Olanzapin / Clozapin, Ris / Que = Risperidon / Quetiapin, sonst = sonstige Atypika; e.a. = eingeschränkte Aussagekraft, da signifikanter Levenetest**

SNP	Genotyp	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD (n) Gesamt	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD (n) Männer	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD (n) Frauen	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert
rs10551063	-/-	4,8 ± 6,6 (8)	0,801	0,784	3,4 ± 9,7 (3)	0,958	0,960	5,7 ± 5,3 (5)	0,424	0,249
	-/GT	3,7 ± 4,9 (33)			4,2 ± 5,0 (23)			2,5 ± 4,5 (10)		
	GT/GT	4,2 ± 4,3 (49)			4,2 ± 4,2 (27)			4,1 ± 4,4 (22)		
rs16147	TT	4,8 ± 4,6 (27)	0,547	0,457	5,0 ± 4,4 (17)	0,403	0,390	4,6 ± 5,1 (10)	0,603	0,843
	TC	3,9 ± 4,6 (36)			4,6 ± 5,1 (22)			2,8 ± 3,8 (14)		
	CC	3,4 ± 4,9 (27)			2,8 ± 4,8 (15)			4,2 ± 5,0 (12)		
rs5573	GG	4,8 ± 4,5 (28)	0,507	0,489	4,9 ± 4,3 (17)	0,395	0,414	4,7 ± 4,9 (11)	0,584	0,828
	GA	3,9 ± 4,6 (37)			4,6 ± 5,0 (23)			2,8 ± 3,8 (14)		
	AA	3,3 ± 4,9 (26)			2,8 ± 4,8 (15)			4,1 ± 5,2 (11)		
rs5574	TT	3,2 ± 4,9 (24)	0,542	0,451	2,8 ± 4,8 (15)	0,351	0,358	3,9 ± 5,4 (9)	0,980	0,786
	TC	4,2 ± 4,7 (37)			4,7 ± 5,2 (21)			3,5 ± 4,1 (16)		
	CC	4,6 ± 4,4 (30)			5,0 ± 4,4 (19)			3,7 ± 4,4 (11)		
rs16475	GA	4,7 ± 6,3 (11)	0,633	0,203	6,7 ± 6,6 (6)	0,170	0,105	2,3 ± 5,8 (5)	0,392	0,775
	AA	4,0 ± 4,6 (78)			3,8 ± 4,5 (47)			4,2 ± 4,4 (31)		

Tabelle 16: Genotypenanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie im Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern getrennt in prozentualer Gewichtsveränderung ausgehend vom Ausgangsgewicht ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Einschlussdauer

SNP	Genotyp	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD (n) OI/Clo	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD (n)Ris/Que	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD (n) sonst	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert
rs10551063	-/-	3,1 ± 1,2 (2)	0,130	0,368	6,6 ± 8,0 (5)	0,794	0,817	-0,6 ± 0,0 (1)	0,693	0,942
	-/GT	3,8 ± 5,4 (12)			5,2 ± 4,1 (7)			3,6 ± 5,9 (9)		
	GT/GT	7,4 ± 3,8 (12)			4,9 ± 3,8 (16)			2,8 ± 3,6 (12)		
rs16147	TT	2,9 ± 2,2 (6)	0,065	0,293	7,1 ± 5,3 (12)	0,141	0,185	4,3 ± 3,5 (6)	0,549	0,609
	TC	5,0 ± 5,5 (12)			4,7 ± 3,5 (9)			3,1 ± 5,1 (11)		
	CC	8,8 ± 3,7 (7)			2,8 ± 4,1 (7)			1,4 ± 4,3 (6)		
rs5573	GG	2,9 ± 2,2 (6)	0,056	0,234	7,0 ± 5,3 (12)	0,177	0,200	4,4 ± 3,3 (7)	0,244	0,369
	GA	4,8 ± 5,3 (13)			4,7 ± 3,5 (9)			3,4 ± 5,2 (11)		
	AA	8,8 ± 3,7 (7)			3,0 ± 4,2 (7)			0,1 ± 3,2 (5)		
rs5574	TT	8,7 ± 4,0 (6)	0,066	e.a. (0,323); L=0,030	3,0 ± 4,2 (7)	0,211	0,241	0,1 ± 3,2 (5)	0,246	0,384
	TC	5,4 ± 5,4 (13)			5,0 ± 3,6 (9)			3,3 ± 5,3 (10)		
	CC	2,6 ± 2,1 (7)			6,8 ± 5,1 (12)			4,3 ± 3,5 (8)		
rs16475	GA	4,2 ± 7,0 (5)	0,549	0,977	5,7 ± 7,6 (3)	0,865	0,653	4,4 ± 6,5 (3)	0,553	0,394
	AA	5,7 ± 4,3 (21)			5,2 ± 4,5 (24)			2,8 ± 4,3 (20)		

**Tabelle 17: Genotypenanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie nach Medikationen getrennt in prozentualer Gewichtsveränderung ausgehend vom Ausgangsgewicht ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Einschlussdauer; OI/Clo = Olanzapin / Clozapin, Ris / Que = Risperidon / Quetiapin, sonst = sonstige Atypika; e.a. = eingeschränkte Aussagekraft, da signifikanter Levenstest**

SNP	Allel	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD Gesamt	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD Männer	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD Frauen	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert
rs10551063	-	0,67 ± 0,85	0,943	0,923	0,77 ± 0,92	0,954	0,658	0,49 ± 0,69	0,844	0,865
	GT	0,65 ± 0,86	0,660	0,908	0,76 ± 0,98	0,934	0,821	0,48 ± 0,61	0,313	0,514
rs16147	T	0,74 ± 0,92	0,237	0,165	0,90 ± 1,05	0,121	0,282	0,47 ± 0,60	0,610	0,896
	C	0,62 ± 0,94	0,420	0,368	0,72 ± 1,10	0,600	0,730	0,46 ± 0,64	0,534	0,428
rs5573	G	0,74 ± 0,91	0,188	0,167	0,90 ± 1,04	0,102	0,258	0,48 ± 0,59	0,737	0,817
	A	0,61 ± 0,94	0,429	0,368	0,72 ± 1,09	0,634	0,686	0,45 ± 0,65	0,428	0,381
rs5574	T	0,62 ± 0,95	0,419	0,384	0,70 ± 1,11	0,466	0,635	0,49 ± 0,65	0,838	0,684
	C	0,74 ± 0,90	0,165	0,126	0,92 ± 1,04	0,090	0,229	0,49 ± 0,57	0,843	0,612
rs16475	G	0,95 ± 1,18	e.a. (0,250); L=0,024	e.a. (0,460); L=0,036	1,44 ± 1,20	0,079	0,157	0,37 ± 0,94	e.a. (0,534); L=0,040	0,246
	A *									

**Tabelle 18: Allelanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie im Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern getrennt in kg/Woche ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariaten/Faktoren Medikation und Ausgangsgewicht; e.a. = eingeschränkte Aussagekraft, da signifikanter Levenetest, \* = für das A-Allel ist keine Auswertung möglich, da alle in die Untersuchung eingeschlossenen Personen Träger des A-Allels sind.**

SNP	Allel	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD OI/Clo	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD Ris/Que	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in kg pro Woche MW ± SD sonst	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert
rs10551063	-	0,74 ± 0,84	0,152	0,178	0,97 ± 0,97	0,281	e.a. (0,301); L=0,037	0,42 ± 0,81	0,983	0,888
	GT	1,06 ± 1,16	0,672	0,572	0,74 ± 0,62	0,441	0,478	0,45 ± 0,65	0,341 **	0,415
rs16147	T	1,00 ± 1,29	0,666	0,865	0,91 ± 0,76	0,142	0,135	0,47 ± 0,63	0,517	0,458
	C	1,17 ± 1,26	0,378	0,586	0,56 ± 0,57	<b>0,050</b>	0,058	0,38 ± 0,69	0,613	0,642
rs5573	G	0,96 ± 1,27	0,610	0,747	0,91 ± 0,76	0,167	0,186	0,52 ± 0,65	0,154	0,154
	A	1,13 ± 1,24	0,413	0,629	0,57 ± 0,58	0,060	0,068	0,36 ± 0,71	0,512	0,519
rs5574	T	1,16 ± 1,27	0,365	0,606	0,59 ± 0,59	0,066	0,071	0,34 ± 0,69	0,391	0,385
	C	0,97 ± 1,23	0,616	0,849	0,94 ± 0,76	0,142	0,134	0,52 ± 0,65	0,154	0,154
rs16475	G	0,84 ± 1,14	0,680	0,639	1,53 ± 1,62	e.a. (0,074); L=0,002	e.a. (0,082); L=0,003	0,57 ± 0,97	0,666	0,543
	A*									

**Tabelle 19: Allelanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie nach Medikation getrennt in kg pro Woche ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Ausgangsgewicht; OI/Clo = Olanzapin / Clozapin, Ris / Que = Risperidon / Quetiapin, sonst = sonstige Atypika; e. a. = eingeschränkte Aussagekraft, da signifikanter Levenetest, \* = für das A-Allel ist keine Auswertung möglich, da alle in die Untersuchung eingeschlossenen Personen Träger des A-Allels sind, \*\* = kein Levenetest möglich, da sich in der Vergleichsgruppe nur ein Individuum befindet.**

SNP	Allel	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD Gesamt	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD Männer	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD Frauen	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert
rs10551063	-	3,89 ± 5,19	0,787	0,959	4,09 ± 5,47	0,918	0,975	3,55 ± 4,85	0,733	0,773
	GT	3,96 ± 4,50	0,629	0,500	4,20 ± 4,56	0,769	e.a. (0,776); L=0,031	3,58 ± 4,43	0,343	0,109
rs16147	T	4,30 ± 4,60	0,432	0,339	4,77 ± 4,72	0,183	0,181	3,54 ± 4,40	0,672	0,956
	C	3,71 ± 4,71	0,301	0,254	3,88 ± 4,98	0,438	0,392	3,46 ± 4,38	0,525	0,619
rs5573	G	4,30 ± 4,56	0,365	0,340	4,73 ± 4,69	0,174	0,188	3,63 ± 4,33	0,788	0,986
	A	3,68 ± 4,72	0,293	0,290	3,88 ± 4,95	0,482	0,459	3,37 ± 4,45	0,433	0,576
rs5574	T	3,77 ± 4,77	0,448	0,381	3,87 ± 5,02	0,393	0,332	3,62 ± 4,48	0,955	0,797
	C	4,34 ± 4,53	0,293	0,232	4,85 ± 4,75	0,152	0,165	3,58 ± 4,16	0,873	0,629
rs16475	G	4,69 ± 6,32	0,633	0,203	6,66 ± 6,56	0,170	0,105	2,32 ± 5,77	0,392	0,775
	A*									

**Tabelle 20: Allelanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie im Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern in prozentualer Gewichtsveränderung ausgehend vom Ausgangsgewicht ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Einschlussdauer; OI/Clo = Olanzapin / Clozapin, Ris / Que = Risperidon / Quetiapin, sonst = sonstige Atypika; e. a. = eingeschränkte Aussagekraft, da signifikanter Levenetest, \* = für das A-Allel ist keine Auswertung möglich, da alle in die Untersuchung eingeschlossenen Personen Träger des A-Allels sind, \*\* = kein Levenetest möglich, da sich in der Vergleichsgruppe nur ein Individuum befindet.**

SNP	Allel	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD	Ris/Que	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert	Gewichtsveränderung in % gesamt MW ± SD	sonst	ANOVA p-Wert	ANCOVA p-Wert
rs10551063	-	3,67 ± 4,96	<b>0,042</b>	0,161	5,77 ± 5,75		0,631	0,764	3,19 ± 5,69		0,838	0,734
	GT	5,61 ± 4,93	0,483	0,528	4,98 ± 3,82		0,502	0,523	3,13 ± 4,60		0,442 **	0,865
rs16147	T	4,27 ± 4,69	<b>0,031</b>	0,145	6,07 ± 4,66		0,111	0,154	3,53 ± 4,50		0,325	0,487
	C	6,40 ± 5,16	e.a. (0,119); L=0,018	e.a. (0,359); L=0,047	3,87 ± 3,75		0,069	0,087	2,51 ± 4,74		0,415	0,351
rs5573	G	4,15 ± 4,59	<b>0,023</b>	0,101	6,02 ± 4,65		0,138	0,168	3,77 ± 4,49		0,103	0,201
	A	6,18 ± 5,11	e.a. (0,138); L=0,014	e.a. (0,399); L=0,035	3,94 ± 3,80		0,086	0,090	2,35 ± 4,85		0,323	0,299
rs5574	T	6,45 ± 5,10	e.a. (0,066); L=0,011	e.a. (0,360); L=0,005	4,13 ± 3,89		0,126	0,132	2,26 ± 4,83		0,305	0,313
	C	4,43 ± 4,64	0,054	0,179	6,05 ± 4,54		0,126	0,154	3,77 ± 4,49		0,103	0,201
rs16475	G	4,23 ± 6,98	0,549	0,977	5,70 ± 7,60		0,865	0,653	4,44 ± 6,52		0,553	0,394
	A*											

**Tabelle 21: Allelanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotika therapie nach Medikationen getrennt in prozentualer Gewichtsveränderung ausgehend vom Ausgangsgewicht ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Einschlussdauer; Ol/Clo = Olanzapin / Clozapin, Ris / Que = Risperidon / Quetiapin, sonst = sonstige Atypika; e. a. = eingeschränkte Aussagekraft, da signifikanter Levenetest, \* = für das A-Allel ist keine Auswertung möglich, da alle in die Untersuchung eingeschlossenen Personen Träger des A-Allels sind.**

SNP	GWZ > 7%-Gr. 1	GWZ > 7%-Gr. 2
rs10551063	0,805	0,974
rs16147	0,611	0,199
rs5573	0,703	0,497
rs5574	0,591	0,502
rs16475	0,514	0,430

**Tabelle 22: Genotypenanalysen der > 7%-Gewichtszunahmegruppen 1 und 2**

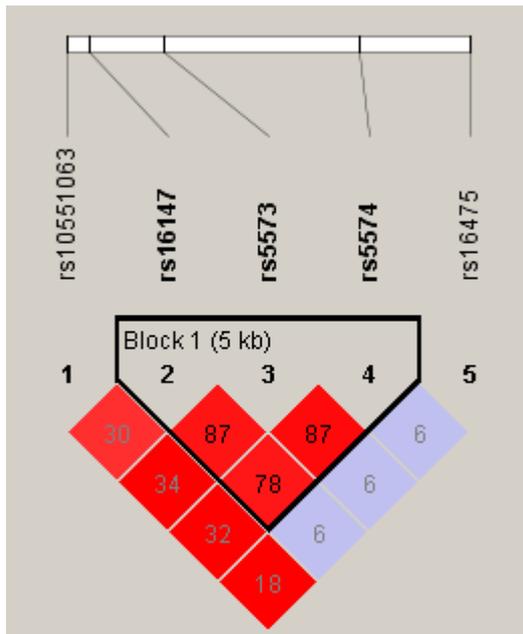
SNP	Allel	GWZ > 7%-Gr. 1	GWZ > 7%-Gr. 2
rs10551063	-	0,512	0,957
	GT	0,854	0,849
rs16147	T	0,917	0,529
	C	0,349	0,073
rs5573	G	0,652	0,675
	A	0,405	0,238
rs5574	T	0,380	0,252
	C	0,396	0,473
rs16475	G	0,514	0,430
	A*		

**Tabelle 23: Allelanalysen der > 7%-Gewichtszunahmegruppen 1 und 2, \* = für das A-Allel ist keine Auswertung möglich, da alle in die Untersuchung eingeschlossenen Personen Träger des A-Allels sind.**

Zusammenfassend ergaben sich signifikante Befunde für die Patientensubgruppen mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie und mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie. Bei Patienten mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie war das C-Allel des rs16147-Polymorphismus schwach-signifikant mit einer geringeren GWZ im Vergleich zu homozygoten T-Allelträgern assoziiert. Konträr hierzu, waren bei Patienten mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie das --Allel des rs10551063-Polymorphismus, das T-Allel des rs16147-Polymorphismus und das G-Allel des rs5573-Polymorphismus im Vergleich zu den jeweils korrespondierenden homozygoten Genotypen signifikant mit einer niedrigen GWZ assoziiert.

### 3.3 Haplotypanalysen

Um die Möglichkeit der gekoppelten Vererbung der verschiedenen Allele der untersuchten Polymorphismen näher zu beleuchten, wurde eine Haplotypanalyse mit Haploview durchgeführt. Bei Vorliegen einer gemeinsamen Vererbung benachbarter Allele spricht man von Kopplungsungleichgewicht, auch linkage disequilibrium (LD) genannt. Das LD spiegelt den Unterschied zwischen der erwarteten Haplotypfrequenz bei Annahme einer unabhängigen Vererbung und der beobachteten Haplotypfrequenz wider. Wichtige Kennzahlen zur Charakterisierung des LD sind der  $D'$ -Wert, der LOD-Wert (logarithm of the odds) und der  $r^2$ -Wert.  $D'$  ist hierbei ein einheitliches Maß zur Beurteilung einer Allelassoziation. Nimmt  $D'$  den Wert 0 an, weist das stark auf eine unabhängige Vererbung hin, während ein Wert von 1 eine vollkommen abhängige Vererbung anzeigt. Der LOD-Wert ist der dekadische Logarithmus der Likelihood-Ratio, die den Quotienten aus der zu untersuchenden Hypothese und der Nullhypothese darstellt. Die Signifikanzschwelle für eine Kopplung wurde im Laufe der Jahre mehrfach revidiert [177]. Meist gilt ein Wert  $\geq 3$  als signifikant. Bei Werten  $< -2$  ist eine Kopplung auszuschließen. In Haploview wird für den LOD-Wert  $\geq 2$  als Schwellenwert verwendet. In Abbildung 8 wird das Verhältnis von  $D'$ -Wert und LOD-Wert in einem Farbschema dargestellt. Leuchtendes Rot steht für ein  $D' = 1$  und ein  $\text{LOD} \geq 2$ , weiter abgestufte Rottöne für ein  $D' < 1$  und ein  $\text{LOD} \geq 2$ , hellblau für ein  $D' = 1$  und ein  $\text{LOD} < 2$  und weiß kennzeichnet ein  $D' < 1$  und ein  $\text{LOD} < 2$ . Der  $r^2$ -Wert (Bestimmtheitsmaß) ist das Quadrat des Korrelationskoeffizienten. Der Wert kann zwischen 0 bzw. 0% = kein linearer Zusammenhang und 1 bzw. 100% = vollkommen linearer Zusammenhang liegen. Er wurde in der Abbildung in den jeweiligen Feldern angegeben.



Wie in Abbildung 8 zu sehen, zeigte sich ein hohes Kopplungsungleichgewicht zwischen den Polymorphismen rs16147, rs5573 und rs5574, sodass davon ausgegangen werden kann, dass in den meisten Fällen eine gemeinsame Vererbung erfolgt. Ferner könnte auf Grund der LD-Schätzungen zusätzlich eine Kopplung zum rs10551063-Polymorphismus vorliegen.

**Abbildung 8: Darstellung der LD-Schätzungen in Haploview.** Die Zahlen in den Feldern beschreiben den  $r^2$ -Wert in Prozent. Die Farben stehen für verschiedene Zusammenhänge zwischen  $D'$  und LOD.

Haplotypfrequenzen in PHASE		
Haplotypen	Frequenz in %	Standardfehler
T-G-C	49,2	0.0038
T-G-T	0,1	0.0018
T-A-T	1,1	0.0017
C-G-C	1,8	0.0032
C-G-T	0,5	0.0016
C-A-C	2,8	0.0020
C-A-T	44,5	0.0021

In der Haplotypfrequenzschätzung mit Hilfe der Software PHASE zeigten sich für die Polymorphismen rs16147, rs5573 und rs5574 insgesamt sieben verschiedene Haplotypen, wobei zwei Haplotypen mit einer Frequenz von  $> 5\%$  vorliegen: T-G-C mit einem geschätzten Anteil von  $49,2\%$  und C-A-T mit  $44,5\%$  (Tabelle 25). Dies entspricht weitgehend den Ergebnissen der durch Haploview angegebenen Haplotypfrequenzen von  $48,8\%$  für T-G-C und  $45,0\%$  für C-A-T.

**Tabelle 24: Haplotypfrequenzschätzungen in PHASE für drei Polymorphismen**

Da PHASE die Wahrscheinlichkeit der Zuordnung der möglichen Haplotypen zu den einzelnen Individuen berechnet, sind weitere Analysen der antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme auf Basis dieser Berechnungen möglich. Für alle fünf Polymorphismen gab PHASE insgesamt 14 verschiedene Haplotypen aus. Die hierzu analog den nachfolgenden Berechnungen durchgeführten Analysen erbrachten keine signifikanten Befunde, was auf Grund der vielen Haplotypen bei im Verhältnis dazu kleiner Probandenzahl zu erwarten war. Auf eine gesonderte Darstellung wird deshalb verzichtet.

Haplotypen	Frequenz in %	Standardfehler
--T-G-C	25,8	0.003959
--T-A-T	0,2	0.003282
--C-G-C	1,2	0.001936
--C-A-T	0,01	0.000757
GT-T-G-C	23,4	0.003878
GT-T-G-T	0,01	0.000758
GT-T-A-T	1,0	0.003734
GT-C-G-C	0,6	0.001553
GT-C-G-T	0,5	0.000758
GT-C-A-C	2,9	0.003130
GT-C-A-T	44,5	0.002339

Interessanter erschien auf Grund der LD-Schätzungen zusätzlich zu den sich anschließenden Analysen zu den T-G-C- und C-A-T-Haplotypen des Dreierblocks rs16147-rs5573-rs5574 die Untersuchung des Viererblocks rs10551063-rs16147-rs5573-rs5574. Hier zeigten sich drei Haplotypen mit einer Frequenz > 5%: --T-G-C mit 25,8 %, GT-T-G-C mit 23,4 % und GT-C-A-T mit 44,5 % (Tabelle 26).

**Tabelle 25: Haplotypfrequenzschätzungen in PHASE für vier Polymorphismen**

Analysen für die beiden häufigsten Haplotypen des Dreierblocks rs16147-rs5573-rs5574 (T-G-C und C-A-T) hinsichtlich einer Assoziation zu einer antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme ergaben für das Gesamtkollektiv, für Männer und Frauen getrennt sowie für die Subgruppen GWZ > 7%-Gruppe 1 und GWZ > 7%-Gruppe 2 keine signifikanten Befunde (Tabelle 27).

	Gewichtskategorien	T-G-C-Haplotyp (p-Wert)	C-A-T-Haplotyp (p-Wert)
Gesamtkollektiv	GWV abs vom AG in kg	0,656	0,376
	GWV in kg/Wo	0,895	0,387
	GWV % vom AG	0,676	0,269
Männer	GWV abs vom AG in kg	0,746	0,391
	GWV in kg/Wo	0,985	0,445
	GWV % vom AG	0,773	0,295
Frauen	GWV abs vom AG in kg	0,765	0,786
	GWV in kg/Wo	0,770	0,714
	GWV % vom AG	0,778	0,696
GWZ > 7%-Gruppe 1		0,832	0,744
GWZ > 7%-Gruppe 2		0,825	0,308

**Tabelle 26: Haplotypanalysen für den T-G-C- und C-A-T-Haplotyp für das Gesamtkollektiv, Männer und Frauen nach verschiedenen Gewichtskategorien** (GWV abs vom AG in kg = Gewichtsveränderung absolut vom Ausgangsgewicht in Kilogramm, GWV in kg/Wo = Gewichtsveränderung in Kilogramm pro Woche, GWV % vom AG = Gewichtsveränderung in Prozent vom Ausgangsgewicht) **sowie für die zwei Gruppen mit einer Gewichtszunahme über 7% im Vergleich zu denen unter 7%**

Auch bei der Auswertung der drei häufigsten Haplotypen des Viererblocks rs10551063-rs16147-rs5573-rs5574 (--T-G-C, GT-T-G-C und GT-C-A-T) zeigten sich weder für das Gesamtkollektiv noch für Männern und Frauen getrennt in den einzelnen Gewichtskategorien oder für die GWZ >7%-Subgruppen signifikante Befunde.

	Gewichtskategorien	--T-G-C-Haplotyp (p-Wert)	GT-T-G-C-Haplotyp (p-Wert)	GT-C-A-T-Haplotyp (p-Wert)
Gesamtkollektiv	GWV abs vom AG in kg	0,513	0,889	0,391
	GWV in kg/Wo	0,751	0,919	0,402
	GWV % vom AG	0,497	0,958	0,285
Männer	GWV abs vom AG in kg	0,540	0,994	0,404
	GWV in kg/Wo	0,765	0,799	0,458
	GWV % vom AG	0,502	0,897	0,308
Frauen	GWV abs vom AG in kg	0,761	0,799	0,786
	GWV in kg/Wo	0,807	0,741	0,706
	GWV % vom AG	0,778	0,805	0,697
GWZ > 7%-Gruppe 1		0,906	0,607	0,761
GWZ > 7%-Gruppe 2		0,706	0,965	0,311

**Tabelle 27: Haplotypanalysen für den --T-G-C-, GT-T-G-C- und GT-C-A-T-Haplotyp für das Gesamtkollektiv, Männer und Frauen nach verschiedenen Gewichtskategorien (GWV abs vom AG in kg = Gewichtsveränderung absolut vom Ausgangsgewicht in Kilogramm, GWV in kg/Wo = Gewichtsveränderung in Kilogramm pro Woche, GWV % vom AG = Gewichtsveränderung in Prozent vom Ausgangsgewicht) sowie für die zwei Gruppen mit einer Gewichtszunahme über 7% im Vergleich zu denen unter 7%**

Die Analysen zu den beiden häufigsten Haplotypen des Dreierblocks rs16147-rs5573-rs5574 (T-G-C und C-A-T) hinsichtlich einer Assoziation mit einer antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme ergab für die einzelnen Medikamentengruppen durchaus interessante Befunde, auch wenn nach Hinzunahme von Kovariaten einige signifikante Ergebnisse nicht länger replizierbar waren.

	Gewichtskategorien	T-G-C-Haplotyp (p-Wert)	C-A-T-Haplotyp (p-Wert)
Clozapin / Olanzapin	GWV abs vom AG in kg	<b>0,038</b>	<b>0,027</b>
	GWV in kg/Wo	0,422	0,382
	GWV % vom AG	<b>0,019</b>	<b>0,018</b>
Risperidon / Quetiapin	GWV abs vom AG in kg	0,070	<b>0,038</b>
	GWV in kg/Wo	<b>0,045</b>	<b>0,025</b>
	GWV % vom AG	0,056	<b>0,024</b>
Sonstige Atypika	GWV abs vom AG in kg	0,451	0,138
	GWV in kg/Wo	0,488	0,154
	GWV % vom AG	0,277	0,095
Typika und Mischmedikation	GWV abs vom AG in kg	0,779	0,779
	GWV in kg/Wo	0,693	0,692
	GWV % vom AG	0,825	0,825

**Tabelle 28: Haplotypanalysen für den T-G-C- und C-A-T-Haplotyp für die einzelnen Medikationsgruppen nach verschiedenen Gewichtskategorien** (GWV abs vom AG in kg = Gewichtsveränderung absolut vom Ausgangsgewicht in Kilogramm, GWV in kg/Wo = Gewichtsveränderung in Kilogramm pro Woche, GWV % vom AG = Gewichtsveränderung in Prozent vom Ausgangsgewicht)

In der Auswertung der drei häufigsten Haplotypen des Viererblocks rs10551063-rs16147-rs5573-rs5574 (--T-G-C, GT-T-G-C und GT-C-A-T) hinsichtlich einer Assoziation mit einer antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme waren die vorher signifikanten Befunde zum T-G-C-Haplotyp nicht länger vorhanden. Da in unserem Kollektiv der C-A-T-Haplotyp nahezu immer in Kombination mit dem GT-Allel des rs10551063 vorlag, waren die Ergebnisse fast identisch zur Voranalyse.

	Gewichtskategorien	--T-G-C-Haplotyp (p-Wert)	GT-T-G-C-Haplotyp (p-Wert)	GT-C-A-T-Haplotyp (p-Wert)
Clozapin / Olanzapin	GWV abs vom AG in kg	0,136	0,295	<b>0,027</b>
	GWV in kg/Wo	0,188	0,608	0,381
	GWV % vom AG	0,056	0,387	<b>0,018</b>
Risperidon / Quetiapin	GWV abs vom AG in kg	0,662	0,089	<b>0,038</b>
	GWV in kg/Wo	0,240	0,275	<b>0,025</b>
	GWV % vom AG	0,510	0,118	<b>0,024</b>
Sonstige Atypika	GWV abs vom AG in kg	0,829	0,381	0,138
	GWV in kg/Wo	0,731	0,359	0,154
	GWV % vom AG	0,916	0,269	0,095
Typika und Mischmedikation	GWV abs vom AG in kg	0,504	0,841	0,778
	GWV in kg/Wo	0,419	0,882	0,692
	GWV % vom AG	0,491	0,750	0,824

**Tabelle 29: Haplotypanalysen für den --T-G-C-, GT-T-G-C- und GT-C-A-T-Haplotyp für die einzelnen Medikationsgruppen nach verschiedenen Gewichtskategorien** (GWV abs vom AG in kg = Gewichtsveränderung absolut vom Ausgangsgewicht in Kilogramm, GWV in kg/Wo = Gewichtsveränderung in Kilogramm pro Woche, GWV % vom AG = Gewichtsveränderung in Prozent vom Ausgangsgewicht)

Insgesamt ergaben sich bei den Haplotypanalysen für die Patientensubgruppen mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie und mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie ebenso wie bei den Allelanalysen signifikante Befunde. In der Risperidon-/Quetiapintherapie wiesen Patienten mit einem C-A-T- bzw. GT-C-A-T-Haplotyp eine signifikant geringere GWZ bzw. diejenigen mit einem T-G-C-Haplotyp eine signifikant höhere GWZ auf. Im Gegensatz hierzu bestand in der Clozapin-/Olanzapintherapie für den C-A-T- bzw. GT-C-A-T-Haplotyp im Vergleich zum T-G-C-Haplotyp eine signifikant höhere GWZ bzw. für den T-G-C-Haplotyp im Vergleich zum C-A-T-Haplotyp eine signifikant geringere GWZ.

## 4. Diskussion

Der antipsychotika-induzierten GWZ liegt ein neu entstandenes Ungleichgewicht im Energiemetabolismus zugrunde, welches in das komplexe Wechselspiel von Appetit- und/oder Sättigungsmechanismen eingreift. Einer der zentralen Botenstoffe im Energiemetabolismus ist das Neuropeptid Y. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von fünf Polymorphismen des NPY-Gens auf die antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme bei schizophrenen Patienten untersucht. Die Auswahl der Polymorphismen erfolgte auf Grund publizierter Studien sowie der relativen Position auf dem Gen. Der Studieneinschluss der Patienten (n=93) erfolgte in zwei Berliner Krankenhäusern. Im Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Wochen wurden psychopathologische Fragebögen verwendet, klinische Parameter zur Gewichtszunahme erfasst und Blutproben entnommen. Anschließend erfolgte laborchemisch die Typisierung der fünf Neuropeptid Y-Polymorphismen (rs10551063, rs16147, rs5573, rs5574 und rs16475). Nach der Analyse möglicher Kovariaten/Faktoren wurden unter Berücksichtigung der gefundenen Zusammenhänge Genotyp-, Allel- und Haplotypanalysen durchgeführt.

Die Allel- und Haplotypanalysen ergaben zusammenfassend signifikante Befunde für die Patientensubgruppen mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie und mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie. Bei Patienten mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie war das C-Allel des rs16147-Polymorphismus schwach-signifikant mit einer geringeren GWZ im Vergleich zu homozygoten T-Allelträgern assoziiert. Analoge signifikante Ergebnisse ergaben sich auch für den C-A-T- und den GT-C-A-T-Haplotyp. Konträr hierzu waren bei Patienten mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie das —Allel des rs10551063-Polymorphismus, das T-Allel des rs16147-Polymorphismus und das G-Allel des rs5573-Polymorphismus im Vergleich zu den jeweils korrespondierenden homozygoten Genotypen signifikant mit einer niedrigen GWZ assoziiert. In den Haplotypanalysen wiesen der C-A-T- bzw. GT-C-A-T-Haplotyp im Vergleich zum T-G-C-Haplotypen eine signifikant höhere GWZ auf bzw. der T-G-C-Haplotyp im Vergleich zum C-A-T-Haplotyp eine signifikant geringere.

Soweit bekannt liegen speziell für die in dieser Arbeit untersuchten Polymorphismen in Bezug auf eine antipsychotika-induzierte GWZ keine früheren Untersuchungen vor. Es gibt bislang nur eine einzige Studie, die sich mit einer antipsychotika-induzierten GWZ (Olanzapin und Risperidon) in Bezug auf das NPY-Gen beschäftigt hat. Diese hat den rs1468271-Polymorphismus, einen Polymorphismus mit einer geringen Minorallelfrequenz von 3%,

untersucht. Eine Assoziation zu einer antipsychotika-induzierten GWZ konnte nicht belegt werden. Es zeigte sich jedoch eine Assoziation zwischen dem rs6837793-Polymorphismus, der sich in der Nähe des NPY-5-Rezeptorgens befindet, und den Gewichtsprofilen Risperidon-behandelter Patienten [56].

## 4.1 Demographische und klinische Aspekte

Die Patienten waren bei Studienbeginn durchschnittlich 35,5 Jahre alt und nahmen ca. fünf Wochen an der Studie teil. Da es zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die Studiendauer, das Ausgangs- und Endgewicht, die Gewichtsveränderung und die Therapieresponse keine signifikanten Unterschiede gab, ergaben sich in unserem Kollektiv keine Hinweise auf die kontrovers diskutierte These, dass Frauen für eine antipsychotika (insbesondere Atypika)-induzierte Gewichtszunahme anfälliger seien als Männer [18]. Der gefundene signifikante Altersunterschied von 7 Jahren zwischen Männern und Frauen steht im Einklang mit der in der Literatur beschriebenen Beobachtung, dass Frauen im Durchschnitt einige Jahre später erkranken [4]. Der schwach signifikante Unterschied bei der Schwere der Erkrankung zu Therapiebeginn (Frauen haben einen höheren PANSS-Wert als Männer) hob sich im Verlauf der Untersuchungsdauer auf. Dies kann viele Ursachen haben. Am ehesten ist das relativ kleine Kollektiv (55 Männer / 37 Frauen) mit durch Zufall schwerer erkrankten Frauen ursächlich. Weitere wenn auch weniger wahrscheinliche Erklärungen wären, dass Frauen sich später in Behandlung begeben oder später als behandlungsbedürftig bzw. sich selbst gefährdend eingeschätzt werden.

Die Beobachtung, dass ein Patient im Durchschnitt umso mehr zunahm, je schwerer er zu Beginn der Studie war, steht im Widerspruch zu den Ergebnissen vorangegangener Studien sowie den Ergebnissen der Kooperation mit Kanada. Bei Auswertung aller in Kooperation mit Kanada erfassten Patienten ( $n = 226$ , siehe Kapitel 2) zeigte sich, dass Patienten mit einem geringeren Ausgangsgewicht stärker zunahmen als Patienten mit einem höheren Ausgangsgewicht. Dies Ergebnis steht in Einklang mit früheren Studien. So nahmen z.B. in einer Studie zu Clozapin Patienten mit einem niedrigen BMI stärker zu als Patienten mit einem höheren BMI [178]. Bei den in Anlehnung an das Gesamtprojekt durchgeführten Genotyp- und Allelanalysen zur prozentualen Gewichtsveränderung wurde daher das Ausgangsgewicht nicht noch einmal zusätzlich als Kovariate berücksichtigt. Der gefundene Widerspruch zum Gesamtprojekt bzw. der Literatur wird am ehesten der Größe des Stichprobenumfangs geschuldet und somit zufälliger Natur sein.

Die Feststellung, dass ein Patient umso mehr durchschnittlich zunahm, je länger er an der Studie teilnahm, stellte ein zu erwartendes Ergebnis dar und wurde in den obigen Berechnungen berücksichtigt.

Der Großteil der Patienten im untersuchten Kollektiv erhielt bei Aufnahme in die Studie eine atypische antipsychotische Medikation. Auf Grund der Vielfalt der eingesetzten Medikationen und der Patientenanzahl erfolgte für die weiteren Analysen auf Basis der bisherigen Studienlage eine Einteilung der Medikationen in vier Gruppen [1,23]. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich in der Clozapin-/Olanzapin-Gruppe die größte Gewichtszunahme, eng gefolgt von der Risperidon-/Quetiapin-Gruppe. Die Gruppe der sonstigen Atypika wies eine moderate Gewichtszunahme auf, was auf Grund der Heterogenität der Gruppe zu erwarten war. Interessanterweise war in der Typika- und Mischmedikationsgruppe kaum eine GWZ zu verzeichnen. Die Gruppe war allerdings recht klein (13 Patienten) und ist somit nur begrenzt aussagekräftig. Auch die Medikation wurde in den nachfolgenden Analysen berücksichtigt.

In der Subgruppe mit einer beobachteten oder rechnerisch auftretenden Gewichtszunahme von über 7% im Beobachtungszeitraum war ebenfalls die größte GWZ bei der Clozapin-/Olanzapin-Gruppe zu beobachten. Die Risperidon-/Quetiapin-Gruppe und die Gruppe der sonstigen Atypika zeigten eine nahezu übereinstimmende GWZ, was vermutlich dem kleinen Stichprobenumfang geschuldet ist.

Signifikante Unterschiede in Studiendauer und Medikation waren – zu den vorherigen Ergebnissen passend – auch bei den Patienten mit unverändertem Gewicht oder einer Gewichtsabnahme festzustellen (kürzere Teilnahmedauer und überwiegend eine Therapie aus den Gruppen der sonstigen Atypika oder Typika und Mischmedikationen). Die wahrscheinlichste Ursache für die beobachteten Gewichtsabnahmen ist eine Therapieumstellung von einer Therapie mit einem höheren Risiko für eine GWZ (Olanzapin, Clozapin, Risperidon oder Quetiapin) auf eine der genannten Therapien. Diese These wird u.a. durch eine Studie gestützt, bei der nach einer signifikanten GWZ unter einer Olanzapintherapie ein Wechsel der Medikation auf Quetiapin zu einer signifikanten Gewichtsabnahme führte [179].

## 4.2 Neuropeptid Y-Genpolymorphismen und Haplotypanalysen

Insgesamt wurden je fünf Analysen (GWZ/Woche ohne und mit Kovariaten, GWZ in % des Gesamtgewichts ohne und mit Kovariaten und Patientensubgruppen > 7% vs. < 7%) zu den einzelnen Polymorphismen für die Genotypen und die Allelvorkommen durchgeführt sowie daran sich anschließende Haplotypanalysen.

In der Subgruppe der Patienten mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie zeigte sich schwach-signifikant, dass Träger des C-Allels des rs16147-Polymorphismus (CC- und CT-Genotypen) weniger zunahmten als Patienten mit einem TT-Genotyp, wobei die Signifikanz unter Hinzunahme der Kovariate Ausgangsgewicht nicht erhalten blieb. Deutliche Trends in die gleiche Richtung zeichneten sich bei den Allelanalysen zur prozentualen Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie ab. Klar signifikante Ergebnisse zeigten sich bei den Haplotypanalysen der Patienten mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie sowohl für die Kombination GT-C-A-T als auch für C-A-T. Bei Vorliegen des C-A-T bzw. GT-C-A-T-Haplotyps kommt es absolut zu einer geringeren GWZ als beim T-G-C bzw. --T-G-C-Haplotyp.

Interessanterweise ergaben sich in der vorgelegten Untersuchung in der Subgruppe der Patienten mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie im Vergleich zur Subgruppe der Patienten mit einer Risperidon-/Quetiapintherapie gegenteilige Befunde. Hier waren das --Allel des rs10551063-Polymorphismus, das T-Allel des rs16147-Polymorphismus und das G-Allel des rs5573-Polymorphismus im Vergleich zu den jeweils korrespondierenden homozygoten Genotypen signifikant mit einer niedrigen GWZ assoziiert. Das T-Allel des rs5574-Polymorphismus lag nur knapp außerhalb des signifikanten Bereichs. Nicht-signifikante Trends konnten zwischen einer antipsychotika-induzierten GWZ und dem Vorliegen der Polymorphismen rs16147, rs5573 und rs5574 bei den Genotypanalysen ohne Kovariaten beobachtet werden. Bei Betrachtung der absoluten Zahlen wiesen der CC-Genotyp des rs16147-Polymorphismus, der AA-Genotyp des rs5573-Polymorphismus und der TT-Genotyp des rs5574-Polymorphismus die höchsten GWZ auf, während die jeweils korrespondierenden homozygoten Genotypen die niedrigsten GWZ aufwiesen. Die heterozygoten Genotypkombinationen lagen zwischen beiden Gruppen.

Die sich in den Einzelanalysen andeutenden Effekte bestätigten sich auch bei den Haplotypanalysen. Hier wies in der Subgruppe der Patienten mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie der C-A-T-Haplotyp im Vergleich zum T-G-C-Haplotypen eine signifikant

höhere GWZ auf bzw. der T-G-C-Haplotyp im Vergleich zum C-A-T-Haplotypen eine signifikant geringere. Nach Erweiterung der Analysen um den rs10551063-Polymorphismus ergaben sich ebenfalls signifikante Befunde im Sinne einer höheren GWZ für den GT-C-A-T-Haplotyp. Die signifikanten Befunde beim T-G-C-Haplotyp, der sich in zwei Gruppen, den --T-G-C- und den GT-T-G-C-Haplotyp, teilt, hatten nicht länger Bestand. Vermutlich kommt es sowohl durch das Aufsplitten in immer kleinere Gruppen durch Erweiterung der Haplotypen um weitere Polymorphismen als auch durch die Steigerung der Inhomogenität des Patientenguts infolge der Hinzunahme von Kovariaten bzw. Faktoren zu einem Verlust der signifikanten Effekte. Diese Annahmen ließen sich durch eine Erhöhung der Patientenzahl bestätigen bzw. widerlegen.

Eine Erhöhung der Patientenzahl war durch die Zusammenführung des Berliner Datensatzes mit zwei Datensätzen aus den USA (Case Western University, Cleveland, Ohio, USA (n = 77) und Hillside Hospital in Glen Oaks, New York, USA (n = 55)) durch eine Kooperation mit dem Centre for Addiction and Mental Health, Toronto möglich. In diesem zusammengeführten Datensatz ergaben sich bei nicht vorbehandelten Patienten europäischer Abstammung, die während der Studie mit Olanzapin oder Clozapin behandelt wurden (n = 89), sowohl bei den Genotypen als auch bei den Allelen der rs16147-, rs5573- und rs5574-Polymorphismen signifikante Assoziationen. Träger des C-Allels des rs16147-Polymorphismus wiesen eine um durchschnittlich 2,5 kg größere Gewichtszunahme als Träger des TT-Genotyps auf. Ähnliche Werte ließen sich auch für die beiden anderen Polymorphismen erzeugen. Auch nach erfolgter Korrektur für multiples Testen mit Single Nucleotide Polymorphism Spectral Decomposition (SNPSpD) blieben die Ergebnisse zum rs16147-Polymorphismus signifikant. Bei den Haplotypenanalysen waren für Patienten mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie der C-A-T-Haplotyp ebenso wie der GT-C-A-T-Haplotyp signifikant mit einer GWZ assoziiert [180]. Dieses Ergebnis deckt sich mit den signifikanten Ergebnissen der entsprechenden Gruppe in der vorgelegten Untersuchung. Die oben aufgestellte These, dass eine bei Hinzunahme von Kovariaten bzw. Faktoren teilweise fehlende Signifikanz der Ergebnisse der Größe des Patientenkollektivs geschuldet ist, wird gestützt. Ferner könnte im vorliegenden Fall eine gewisse Abschwächung in der Signifikanz unter anderem durch die Vorbehandlung der Patienten bedingt sein (siehe auch Kapitel 4.3).

Ein Vergleich der Trends und Signifikanzen der Risperidon-/Quetiapintherapie mit den in der Kooperation mit Kanada gewonnenen Daten bot sich auf Grund der dort recht kleinen Subgruppe

mit lediglich 12 Patienten unter Risperidontherapie und keinen mit einer Quetiapintherapie leider nicht an.

Zusammenfassend konnten die im Berliner Kollektiv gefundenen Trends und signifikanten Befunde zur Subgruppe der Patienten mit einer Clozapin-/Olanzapintherapie durch die Kooperation mit Kanada bestätigt werden, wobei auf Grund der größeren Patientenzahl eine deutliche Erhöhung der statistischen Aussagekraft (Power) erzielt werden konnte.

Für die hier untersuchten Haplotypen wird in der Studie von Zhou et al. (2008) ein Einfluss auf die NPY-Expression beschrieben [83]. Dort war in vitro bei post-mortem Kleinhirnzellen sowie Lymphoblasten eine vom jeweiligen Haplotyp bzw. Diplotyp abhängige Vorhersage zur NPY-mRNA-Expression möglich. Die niedrigste Expression wurde für TG-C-A-T postuliert, die höchste für --T-G-C. Der TG-T-G-C-Haplotyp lag bezüglich der Expression dazwischen. Die Haplotypenverteilung ähnelt der in der hier durchgeführten Studie (--T-G-C 22,4% vs. 25,8%, TG/GT-T-G-C 17,8% vs. 23,4% und TG/GT-C-A-T 44,7% vs. 44,5%). In vivo führte unter Ruhebedingungen ein Diplotyp mit einer geringeren Expression zu niedrigeren NPY-Plasmawerten als einer mit einer höheren Expression. In einer weiteren In-vitro-Analyse zeigte sich für das C-Allel des rs16147-Polymorphismus eine Verringerung der Ausgangsexpression um 30%; in Kombination mit dem TG-Allel des rs3037354-Polymorphismus sogar um 47%. Der beschriebene TG-Insertionspolymorphismus (rs3037354) liegt dem GT-Insertionspolymorphismus (rs10551063) unmittelbar benachbart, sodass in der weiteren Diskussion von vergleichbaren Effekten auf die Expression ausgegangen wird.

Beim Zusammenführen der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse in der Risperidon-/Quetiapintherapiegruppe mit denen von Zhou et al. (2008) fügen sich diese ein: So könnte die beschriebene geringere NPY-Expression für den TG-C-A-T-Haplotyp bzw. bei Vorliegen des C-Allels des rs16147-Polymorphismus zu niedrigeren NPY-Plasmaspiegeln führen, und dies würde das Ergebnis der geringeren GWZ (0,6 kg/Woche) beim GT-C-A-T-Haplotyp in der vorliegenden Untersuchung stützen. Andersherum führte der --T-G-C-Haplotyp in der Studie von Zhou zu einer höheren NPY-Expression, was wiederum höhere Plasmaspiegel bedingen könnte und über die diversen Regelkreise des Energiehaushaltes eine größere GWZ (0,9 kg/Woche) im Vergleich zum GT-C-A-T-Haplotypen nach sich ziehen würde. Diese Annahmen werden durch zwei Untersuchungen mit Kindern und Jugendlichen gestützt. So wurden bei Jugendlichen signifikant niedrigere BMI-Werte bei homozygoten C-Allelträgern als bei T-

Allelträgern gefunden [151] bzw. bei Kindern ein signifikant höherer BMI bei homozygoten T-Allelträgern als bei C-Allelträgern beschrieben [152].

Auch die GWZ beim --T-G-C-Haplotyp bei der Clozapin-/Olanzapin-Gruppe (0,9 kg/Woche) lässt sich über das eben beschriebene Modell erklären. Auch hier könnten durch eine Zunahme der NPY-Expression erhöhte NPY-Plasmaspiegel eine GWZ nach sich ziehen. Die Tatsache, dass es beim --T-G-C-Haplotyp in beiden Medikationsgruppen zu einer GWZ von 0,9 kg/Woche gekommen ist, obwohl in der Literatur im Vergleich zu Risperidon/Quetiapin für Clozapin/Olanzapin größere GWZ beschrieben sind, kann u.a. durch die Vormedikation, die Größe des Patientenkollektivs oder auch Zufallsverteilungen bedingt sein. Ferner kann es auch sein, dass in der vorliegenden Untersuchung beide Medikationsgruppen ähnliche Effekte auf das NPY-Gen und die Expression haben und es tatsächlich zu ähnlichen GWZ kommt. Die in der Literatur beschriebenen Unterschiede in den antipsychotika-induzierten GWZ müssten dann durch Interaktionen an anderen Stellen des Energiehaushaltes bedingt sein. Generell ist festzuhalten, dass es sowohl bei Clozapin-/Olanzapinmedikation als auch bei Risperidon-/Quetiapinmedikation in beiden ausgewerteten Haplotypgruppen zu einer GWZ gekommen ist. Ohne die Aufschlüsselung nach Haplotypen stellen sich die Verhältnisse wie in der Literatur beschrieben dar.

Unklar ist, wieso es unter einer Clozapin-/Olanzapintherapie und dem Vorliegen des GT-C-A-T-Haplotyps, der eigentlich mit einer niedrigeren NPY-Expression assoziiert ist, zur höchsten absoluten GWZ kommt (1,1 kg/Woche). Möglicherweise kommt es über einen direkten oder indirekten Mechanismus zu einer medikationsinduzierten Modulation auf der Ebene der Transkription oder Translation, die zu einer im Verhältnis zur NPY-Ausgangsexpression überproportionalen NPY-Bildung führen könnte. Dies könnte zu einer erhöhten Nahrungszufuhr oder einer Verminderung des Energieumsatzes führen. Die These der medikationsbasierten Modulation der Expression wird durch andere, an Tieren durchgeführte, Studien gestützt. So zeigte sich im Hypothalamus unter Clozapin- oder Olanzapintherapie eine Erhöhung der NPY-Expression [125,127], während diese unter Risperidon- oder Haloperidolgabe nicht nachweisbar war [123,127]. In einer anderen Untersuchung wurde für eine olanzapin-induzierte GWZ eine Erhöhung der NPY-mRNA-Expression und eine Reduktion der POMC-mRNA-Expression beschrieben [126]. Eine weitere Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen einer Olanzapinmedikation und der NPY-Expression finden [124]. Allerdings sollte bei im Tiermodell gewonnenen Ergebnissen immer bedacht werden, dass diese nur unter Vorbehalt auf den

Menschen übertragen werden können, da für den Menschen gedachte Medikamente bei Tieren völlig andere Effekte haben können. So hat eine Medikation mit Olanzapin bei Mäusen keinen Effekt, während Ratten mehr fressen und Gewicht zunehmen. Außerdem führen z.B. hohe Dosen Clozapin bei weiblichen Ratten zu einer Gewichtsabnahme, und bei Kaninchen scheinen drastisch kürzere Medikamentenhalbwertszeiten zu bestehen [18].

Möglicherweise sind auch Unterschiede in der Proteinstruktur bei Vorliegen des GT-C-A-T-Haplotypen für die erhöhte GWZ bei Clozapin-/Olanzapingabe ursächlich. So könnte es durch den funktionellen rs16147-Polymorphismus nicht nur zu einer Änderung der Primärstruktur (Aminosäuresequenz) des NPY-Vorläuferpeptids, sondern auch zur Veränderung der Sekundärstruktur oder ggf. Tertiärstruktur an entscheidender Stelle kommen. Durch diese könnten Angriffspunkte für, durch Clozapin und/oder Olanzapin direkt oder indirekt vermittelte, Regulations- und Modulationsmechanismen entstehen. Denkbar wäre, dass ein über die unterschiedlichen Rezeptorbindungsprofile vermittelter Mechanismus in die Expression des NPY eingreift. Wie eingangs erwähnt führt die Gabe eines Antagonisten im Serotoninsystem zu einer erhöhten NPY-Sekretion im Hypothalamus und so zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme [122]. Insbesondere Clozapin und Olanzapin zeichnen sich hier durch eine hohe Affinität zum 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor aus. Ein weiterer Angriffspunkt dieser beiden Medikamente scheint der H<sub>1</sub>-Rezeptor zu sein [18]. Es wurde u.a. für Clozapin und Olanzapin eine H<sub>1</sub>-rezeptorgekoppelte Aktivierung der hypothalamischen AMPK postuliert, die besonders im ARC und im PVN zu einem Anstieg der NPY-Expression führt [134]. Dies wiederum führt auf Grundlage der bisherigen Studien zu einer Erhöhung der Nahrungszufuhr und letztendlich zu einer GWZ.

Hinzu kommen sowohl für NPY als auch für Antipsychotika diverse weitere extrathalamische Angriffspunkte im Energiehaushalt im weitesten Sinne. So sind u.a. NPY-expressionsabhängige Aktivierungen im limbischen System beschrieben, die ihrerseits Einflüsse auf das Opioid- und Cannabinoidsystem haben können und über eine Steigerung der Motivation zur Nahrungsaufnahme zu einer GWZ führen könnten [83,107]. Es erscheint trotz der Komplexität der Energieregulation allerdings unwahrscheinlich, dass eine GWZ dieses Ausmaßes unter Antipsychotikatherapie ohne Beteiligung des Melanocortinsystems im Hypothalamus generiert werden kann.

Da bei den Haplotypanalysen für die Polymorphismen rs16147, rs5573 und rs5574 eine gekoppelte Vererbung sehr wahrscheinlich ist, was sicherlich vor allem an der räumlichen Nähe liegt, könnten durch die Bestimmung eines Polymorphismus Rückschlüsse auf die jeweils

anderen gezogen werden. Das Wissen um das Vorliegen einer gekoppelten Vererbung kann also kostenreduzierend und ressourcenschonend bei der Entwicklung und insbesondere bei der späteren Anwendung von Testverfahren in der individualisierten Medizin sein. Auf Grund der Datenlage würde sich das Vorhandensein des C-Allels (Träger vs. Nicht-Träger) des rs16147-Polymorphismus für weitere Analysen anbieten.

Für einen beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschied in Bezug auf die Höhe der NPY-Spiegel bei Antipsychotikatherapie [136], konnte in den Analysen dieser Arbeit kein Korrelat auf der Ebene der Polymorphismen gefunden werden. Der offenbar bestehende Einfluss der untersuchten NPY-Polymorphismen auf die antipsychotika-induzierten GWZ scheint bei beiden Geschlechtern einen ähnlich starken, gleichsinnigen Effekt zu haben, so dass davon auszugehen ist, dass zumindest an dieser Stelle geschlechtsabhängige Regulationsmechanismen keine oder zumindest eine untergeordnete Rolle spielen. Möglicherweise kommt es auf einer späteren Regulationsebene zu einem Einfluss des Geschlechts, wobei es in Bezug auf eine Geschlechtsabhängigkeit des Ausmaßes einer GWZ unter Antipsychotikatherapie keine eindeutige Studienlage gibt [18].

Zusammenfassend scheinen die hier untersuchten SNPs offenbar an einer antipsychotika-induzierten GWZ beteiligt zu sein – u.a. möglicherweise über einen antipsychotika-vermittelten Eingriff in die Regulation der NPY-Expression am Hypothalamus. Insbesondere bei Therapien mit Olanzapin oder Clozapin ergaben sich entsprechende Hinweise, wobei die zugrunde liegenden Mechanismen noch näher analysiert werden müssten.

### **4.3 Besonderheiten und Limitationen der Studie**

Wie in jeder Studie, so gibt es auch in der vorliegenden Arbeit Besonderheiten und Limitationen.

Insbesondere die prospektive Erfassung der Gewichtszunahme unter standardisierten Untersuchungsbedingungen ist ein für die Qualität der Studie bedeutendes Element. Zwar ist das Studienkollektiv mit 93 Patienten relativ klein und daher anfällig für statistische Fehler 1. und 2. Art, aber die Patientenzahl ist u.a. dem aufwendigen Studienprotokoll mit einer angestrebten engmaschigen Betreuungsdauer von 6 Wochen sowie den nicht immer einwilligungsfähigen Patienten geschuldet. Gerade die Beobachtungsdauer der Patienten mit bis zu 6 Wochen bei wöchentlichen Untersuchungsintervallen ist aber ein wichtiger Grundpfeiler der Studie und für eine überwiegend im stationären Bereich stattfindende Studie relativ lang. Ferner konnte die

kleine Patientenzahl durch die erwähnte Kooperation mit Kanada gesteigert werden, wodurch eine deutliche Erhöhung der statistischen Aussagekraft (Power) erzielt werden konnte und die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse bestätigt werden konnten.

Auch die unterschiedlichen Medikationen der Patienten sowie die innerhalb der gleichen Medikation verabreichten unterschiedlichen Dosierungen stellen Limitationen der Studie dar. Um trotzdem eine Auswertbarkeit zu ermöglichen, waren nur Monotherapien erlaubt. Ferner wurde bei den teilweise notwendigen Begleitmedikationen darauf geachtet, dass diese für sich genommen nicht für eine GWZ bekannt sind. Trotzdem kann ein Einfluss auf die beobachteten GWZ nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Durch die vollstationäre Betreuung mit zentraler Medikamentengabe ist trotz nicht erfasster Medikamentenspiegel davon auszugehen, dass eine sehr gute Compliance erzielt werden konnte. Ferner ist der stationäre Aufenthalt auch für die Standardisierung anderer Parameter als sehr relevant zu beurteilen. Der geregelte Tagesablauf unter anderem mit regelmäßigen Mahlzeiten und Bewegungsprogrammen ist eine wichtige Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der verschiedenen GWZ.

Dass es sich bei den erfassten Patienten fast ausschließlich um chronisch Kranke mit einer Medikationswiederein- oder umstellung in einer akuten Exacerbationsphase handelt, ist ein nicht zu vernachlässigender einschränkender Aspekt. Es könnte sein, dass die beobachteten GWZ nur einen Teil der tatsächlichen GWZ ausmachen, wenn es im Vorfeld unter der Vormedikation schon zu GWZ gekommen ist.

Positiv ist das nahe am durchschnittlichen Patientenkollektiv liegende Sample zu bewerten. Bei eher weitgefassten Einschlusskriterien besteht zwar die Schwierigkeit, die Übersicht über die möglichen Einflussfaktoren zu behalten, um das Risiko einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse zu minimieren. Dafür erhält man allerdings ein Studienergebnis, das weitgehend auf den Klinik- oder Praxisalltag übertragbar ist. Die Erfassung und Auswertung verschiedenster Einflussfaktoren ist eine der Stärken der Studie.

Eine weitere Stärke ist die herkunftsgenetische Homogenität des Kollektivs. Die Relevanz der genetischen Herkunft ist durch viele Untersuchungen belegt worden. So ist beispielsweise für das 1128C-Allel des Leu7Pro-Polymorphismus des NPY-Gens in allen bisher untersuchten Populationsgruppen Europas eine nach Norden zunehmende Allelfrequenz, mit einem Maximum von 6% in der finnischen Bevölkerung, beschrieben worden. In der japanischen und

koreanischen Bevölkerung konnte kein C-Allel nachgewiesen werden [181]. Es ist aber interessanterweise mit 5,9% in der iranischen Bevölkerung vertreten [182]. Schon an diesen wenigen Beispielen und ohne die möglichen Ursachen hier näher beleuchten zu wollen, wird deutlich, dass eine herkunftsgetrennte Betrachtung bei genetischen Analysen elementar ist. Dies ist bei der vorliegenden Stichprobe gewährleistet.

Auf Grund des explorativen Charakters der vorgelegten Untersuchung wurde trotz relativ vieler Analysen keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Durch das kleine Kollektiv vorbehandelter Patienten waren die zu erwartenden Effekte ebenfalls eher klein und wären dann vermutlich nicht mehr zu erfassen gewesen.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich die Haplotypwahrscheinlichkeiten in den Subgruppenberechnungen zum Teil wenig unterscheiden. Nichtsdestotrotz sind die zusätzlich zu den Polymorphismen- erfolgten Haplotypanalysen ein wichtiges Element der Studie, was auch für andere größere Analysen als wichtiges zu verfolgendes Prinzip anzusehen ist.

Interessant ist die von der Verteilung in der europäischen Allgemeinbevölkerung signifikant abweichende Genotyp- und Allelfrequenz des rs5573-Polymorphismus. Hier könnte eine Zufallsverteilung aufgrund der Samplegröße eine Rolle spielen, wobei letztere auf die Verteilung der weiteren Polymorphismen (rs16147, rs5574 und rs16475) anscheinend keine Auswirkungen hatte. Ferner ist es möglich, dass der Unterschied durch die Grunderkrankung bedingt ist. Zur weiteren Bewertung ist entweder eine Vergrößerung der Patientenzahl oder eine Erweiterung der Studie um gesunde Probanden notwendig.

## **4.4 Alternative Lösungsansätze und weiterführende Anregungen**

Um der Entstehung einer antipsychotika-induzierten GWZ so früh wie möglich – im Idealfall vor dessen Entstehen – adäquat begegnen zu können, ist die Entwicklung pharmakogenetischer Testverfahren unumgänglich. In Deutschland sind aktuell im Rahmen der personalisierten Medizin zu 31 meist in der Onkologie verwendeten Wirkstoffen Tests möglich. Bei 24 dieser Wirkstoffe ist ein diagnostischer Vortest sogar vorgeschrieben, bei den übrigen 7 Wirkstoffen empfohlen [183]. Ein Beispiel für einen empfohlenen Test ist der TPMT-Test, der die Aktivität des Enzyms Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) misst. TPMT ist für die Metabolisierung von Azathioprin, einem Immunsuppressivum, das u.a. nach Organtransplantationen oder bei

Leukämie eingesetzt wird, verantwortlich. Ist die Aktivität vermindert, darf es folglich nur in reduzierten Dosen gegeben werden; fehlt die Aktivität, darf Azathioprin aufgrund des hohen Nebenwirkungsrisikos nicht eingesetzt werden.

Auch in der Psychiatrie zeichnet sich der kommende Einsatz pharmakogenetischer Testverfahren zunehmend ab. Beispiele sind die Tests GeneSight® der Firma Assurex Health. So analysiert z.B. der Test GeneSight® Psychotropic Gene, die die Reaktion des jeweiligen Patienten auf Antidepressiva und Antipsychotika beeinflussen können. Hierfür nutzt der Test Gene des Cytochrom-P450-Systems und Gene mit Bezug zum serotoninergeren System [184]. Erste, allerdings nicht unabhängige, Studien zum erfolgreichen Einsatz des Testverfahrens bei depressiven Patienten liegen vor [185,186]. Eine Studie zum Einsatz bei Patienten mit einer Antipsychotikatherapie wurde soweit bekannt noch nicht publiziert. Da eine antipsychotika-induzierte GWZ multifaktoriell bedingt ist und für die Prädiktion dieser noch kein Testverfahren im Bereich der individualisierten Medizin verfügbar ist, ist für die Vorbeugung bzw. Behandlung einer GWZ auch die Forschung an alternativen Lösungsansätzen notwendig.

Pharmakologisch scheint es schwierig, auf eine antipsychotika-induzierte GWZ zu reagieren, da die meisten sich in der Forschung befindlichen Substanzen über Eingriffe in das noradrenerge, dopaminerge oder serotoninerge System mit meist den Antipsychotika entgegengesetzten Mechanismen wirken und daher die Gefahr einer Exacerbation der Grunderkrankung besteht [1].

Ein Ansatz ist die Hinzunahme einer Komedikation zum Begrenzen des Ausmaßes einer antipsychotika-induzierten GWZ. So scheinen interessanterweise Ziprasidon und Aripiprazol protektive Effekte in Bezug auf eine Olanzapin-induzierte Hyperphagie bei Ratten zu haben [75,187]. Diese Beobachtung konnte in klinischen Studien repliziert werden [188,189]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist hierbei unbekannt.

Auch für weitere, nicht den Antipsychotika zugehörige Medikamente liegen interessante Ergebnisse vor. So nahm unter einer Kombinationstherapie aus Olanzapin und Metformin kein Patient mehr als 7% zu [190]. Bei bestehender Olanzapintherapie zeigten sich nach Hinzunahme von Metformin signifikante Verbesserungen bezüglich des Körpergewichts, der Insulinsensitivität sowie der Glukose-, Triglycerid- und Insulinplasmaspiegel [191]. Diese Ergebnisse sind insbesondere auch in Hinblick auf den eingangs erwähnten Umstand, dass bereits ohne antipsychotische Therapie bei schweren psychischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus bzw. ein metabolisches Syndrom vorliegt, vielversprechend.

Bei notwendiger antidiabetischer und antipsychotischer Therapie könnte auf Grund der Studienlage eine Kombinationstherapie aus Metformin und Olanzapin therapeutisch sinnvoll sein. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine aktuelle Metaanalyse [192]. Ein weiteres, sehr viel neueres, aber daher auch weniger untersuchtes Zweitlinien-Antidiabetikum ist Liraglutid (Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-Analogon), das nur als Add-on zu einer antidiabetischen Therapie mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon zugelassen ist. Auch hier scheint eine Komedikation eine Olanzapin-induzierte GWZ deutlich zu verringern [193]. Auf Grund der unklaren Langzeitsicherheit sowie des Nebenwirkungsprofils mit möglichem karzinogenem Potential ist jedoch der Nutzen als Add-on zu einer Antipsychotikatherapie mehr als fraglich.

Auch Antikonvulsiva wie Topiramate und Zonisamid und das Psychostimulanz Modafinil scheinen sich positiv auf eine antipsychotika-induzierte GWZ auszuwirken [18]. Auf Grund der bei schizophrenen Patienten meist fehlenden Indikation für diese Substanzen und der vorhandenen Nebenwirkungen ist der klinische Nutzen kritisch zu sehen. Für Modafinil sind psychotische Vorerkrankungen sogar eine Kontraindikation. Auch die Untersuchung weiterer Substanzen wie Melatonin und  $\alpha$ -Liponsäure, die sich ebenfalls positiv auf eine antipsychotika-induzierte GWZ auswirken [18], hat noch zu keinen klinischen Empfehlungen geführt.

Eine vielversprechende Substanz ist Oleoyl-L-Valinolamid, ein neu synthetisiertes Acylethanolamid, das bislang keine toxischen Nebenwirkungen aufweist und sowohl oral als auch intravenös wirksam zu sein scheint. Bei Untersuchungen an Mäusen wurde eine dosisabhängige Gewichtsreduktion durch eine Verminderung der Nahrungsaufnahme und Erhöhung des Energieverbrauchs über Eingriffe in das Melanocortinsystem (weniger NPY, mehr POMC / CART) beschrieben [194]. Im Hinblick auf die in der vorliegenden Studie gefundenen möglichen Zusammenhänge zwischen einer antipsychotika-induzierten GWZ und Polymorphismen des NPY-Gens, sollte, bei positiv verlaufender Weiterentwicklung, auch der mögliche Einsatz als Add-on zu einer Antipsychotikatherapie geprüft werden. Nach Entwicklung eines pharmakogenetischen Testverfahrens für eine antipsychotika-induzierte GWZ wäre dies insbesondere für Patienten interessant, bei denen sich bei der Testung ein erhöhtes Risiko für eine GWZ unter einer bestimmten Therapien zeigt, jedoch nur unter dieser Medikation ein ausreichendes therapeutisches Ansprechen erzielt werden kann.

Bei multifaktoriellen Prozessen wie der antipsychotika-induzierten GWZ ist für eine zufriedenstellende Prädiktion die Verknüpfung vieler einzelner Informationen essentiell. Einen

interessanten Ansatz hierfür liefert eine Arbeitsgruppe, die sich mit Fuzzylogik der Thematik nähert. Fuzzylogik bietet die Möglichkeit, ohne ein mathematisch exakt definiertes Modell auf Basis vorhandener Fakten Vorhersagen zu treffen. In der durchgeführten Arbeit gelang es unter Verwendung bekannter demographischer, klinischer und genetischer Daten bei 93% der schizophrenen Patienten eine GWZ ( $\pm 5\%$ ) einen Monat nach Beginn einer Antipsychotikatherapie korrekt vorherzusehen [195]. Eine Zuordnung nach Medikationen war auf Grund der Größe des untersuchten Kollektivs nicht möglich. Problematischerweise würde durch Hinzunahme weiterer Patienten die Variablenanzahl steigen und somit die Aussagekraft des Modells sinken. Außerdem kann der erzeugte Vorhersagealgorithmus nicht ohne weiteres auf eine andere Patientengruppe übertragen werden. Eine andere Arbeitsgruppe hat die Möglichkeit der Verwendung künstlicher neuronaler Netze (artificial neural network) bei der Vorhersage des Ansprechens auf eine Clozapintherapie geprüft und durchaus interessante Resultate erzielt [196]. Das künstliche neuronale Netz wurde mit klinischen und pharmakogenetischen Daten „trainiert“. Die besten Ergebnisse wurden für die Kombination der Datensätze beider Datenbanken erzielt. Die Verwendung ausschließlich pharmakogenetischer Daten erbrachte ebenfalls gute Ergebnisse. Einer breiten klinischen Anwendung stehen Schwierigkeiten bei der Entwicklung suffizienter Netze und vor allem die – auch bei der Fuzzylogik – unklare Berechnungs- bzw. Entscheidungsgrundlage für die Ergebnisse entgegen. Nichtsdestotrotz unterstreichen die mit Netzen erzielten Ergebnisse die Relevanz der Pharmakogenetik für die Prädiktion.

Ein weiteres, in der individualisierten Medizin bislang – soweit bekannt – kaum berücksichtigtes Forschungsgebiet ist die Epigenetik. Hier werden Faktoren untersucht, die die Genexpressionen – u. a. in Antwort auf Umwelteinflüsse – beeinflussen. Obwohl die Epigenetik noch viele Fragen aufwirft und sich Untersuchungen in diesem Bereich schwierig gestalten, sind im Rahmen einer individualisierten Medizin entsprechende Studien anzuregen.

Zusammenfassend ist eine Komedikation zur Begrenzung des Ausmaßes einer antipsychotika-induzierten GWZ z.B. mit Metformin zwar für ausgewählte Patientengruppen, die die entsprechenden Begleiterkrankungen aufweisen, durchaus eine mögliche Option. Für die Mehrheit der Patienten steht jedoch keine pharmakologische Therapie der antipsychotika-induzierten GWZ zur Verfügung, und die GWZ lediglich mit Ernährung und Bewegung einzugrenzen, ist kaum zu realisieren. Am Beispiel der GenoSight®-Tests werden das große Potential genetischer Testverfahren und eine erste technische Umsetzung sichtbar. Von der

gelingenen Umsetzung eines pharmakogenetischen Testverfahrens für eine antipsychotika-induzierte GWZ würden nicht nur die Hochrisikopatienten profitieren. Auch bei Patienten, für die sich im Test kein erhöhtes Risiko für eine antipsychotika-induzierte GWZ ergibt, würde sich die Compliance erhöhen lassen, da sie ohne eine ausgeprägte GWZ befürchten zu müssen eine Clozapin- oder Olanzapinmedikation erhalten könnten.

## 4.5 Fazit und Ausblick

Eine GWZ unter Antipsychotikatherapie ist eine äußerst problematische Nebenwirkung unter vielen, da sie durch Stigmatisierung und Folgeerkrankungen schnell zu einer Non-Compliance bezüglich der Medikation führt, die Lebensqualität erheblich einschränkt und sogar die Lebenserwartung eines Patienten verkürzen kann. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer GWZ kann sicherlich nur teilweise bei der Wahl einer Medikation berücksichtigt werden; umso wichtiger ist es daher, jede Möglichkeit zu nutzen, das Ausmaß einer GWZ besser abschätzen oder beeinflussen zu können, um über eine gut verträgliche Medikation die Compliance des Patienten zu verbessern.

Ähnlich anderer komplexer Merkmalsausprägungen ist davon auszugehen, dass der genetisch bedingte Teil der antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme durch mehrere Gene beeinflusst wird, wobei jedes für sich nur einen kleinen Teil zum Gesamtbild beiträgt [35]. Auf Grund dessen kann es sein, dass die Untersuchungen von Polymorphismen eines einzelnen Gens die durchaus vorhandenen Auswirkungen einer antipsychotika-induzierten GWZ nicht aufdecken können bzw. gefundene Effekte unter- oder überschätzt werden.

Die eingangs aufgestellte These, dass Polymorphismen des NPY-Gens einen Einfluss auf die antipsychotika-induzierten GWZ haben, wird durch die in dieser Studie gewonnenen ersten Ergebnisse zu den Polymorphismen rs16147, rs10551063 und rs5573 gestützt. Um die klinische Relevanz der erhobenen Befunde klarer einordnen zu können, sind weitere, möglichst prospektive, Studien, idealerweise mit Patienten, die Atypika erstmals nehmen, bei denen Ernährungsgewohnheiten erfasst werden und bei denen insbesondere Träger des C-Allels des 16147-Polymorphismus mit Nichtträgern verglichen werden, wünschenswert.

Doch auch nach der Identifikation der für die antipsychotika-induzierte GWZ relevanten Genloci wäre bei der Entwicklung genetischer Testverfahren für den klinischen Alltag das Erreichen der notwendigen Spezifität und Sensitivität eine noch zu lösende Aufgabe, wobei zusätzlich zu den

genetischen auch soziale und demographische Variablen berücksichtigt werden sollten.

Die Marktreife eines Tests zur Prädiktion der antipsychotika-induzierten GWZ würde dem behandelnden Arzt zusätzliche objektive Informationen bei der Auswahl einer zum Patienten passenden Medikation liefern. Die Verwendung des Testverfahrens, zusätzlich zum Abwägen der bisher erforschten Wirkung und Nebenwirkungen in Bezug auf die klinische Situation, würde für den einzelnen Patienten voraussichtlich u.a. durch eine bessere Beherrschung der Krankheitssymptome über eine Steigerung der Compliance (z.B. regelmäßige Einnahme der Medikation) zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen und könnte sogar eine Erhöhung der Lebenserwartung bedeuten.

Wenn die Forschung auf dem Gebiet der individualisierten Medizin – wie zum Beispiel bei der Prädiktion antipsychotika-induzierter GWZ – weiter mit Nachdruck vorangetrieben wird und die fortschreitenden technischen und strategischen (z.B. genomweite Kopplungsstudien) Möglichkeiten sowie das sich stetig erweiternde Wissen genutzt werden, darf man – trotz einiger noch bestehender Herausforderungen – optimistisch die Weiterentwicklung individualisierter Testverfahren verfolgen.

## 5. Quellenverzeichnis

1. Allison D. B., Mentore J. L., Heo M., et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. Nov 1999; 156 (11): 1686-96.
2. Gebhardt S., Theisen F. M., Haberhausen M., et al. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotische twin and sib pair study. *J Clin Pharm Ther*. Apr 2010; 35 (2): 207-11.
3. Teff K. L., Kim S. F. Atypical antipsychotics and the neural regulation of food intake and peripheral metabolism. *Physiol Behav*. Sep 26 2011; 104 (4): 590-8.
4. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie. 2005; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html>. Accessed 30.04.2011.
5. van Os J., Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. Aug 22 2009; 374 (9690): 635-45.
6. Tiwari A. K., Zai C. C., Muller D. J., Kennedy J. L. Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci*. 2010; 12 (3): 289-303.
7. Kapur S., Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Oct 2003; 27 (7): 1081-90.
8. Delay J., Deniker P., Harl J. M. [Therapeutic method derived from hiberno-therapy in excitation and agitation states]. *Ann Med Psychol (Paris)*. Jul 1952; 110 (2:2): 267-73.
9. Jansen P. *The butyrophenone story*. In: Ayd FJ, Blackwell B, ed. Discoveries in biological psychiatry. Lippincott, Philadelphia; 1970:187 - 214.
10. Divry P., Bobon J., Collard J., Pinchard A., Nols E. Study and clinical trial of R 1625 or haloperidol, a new neuroleptic and so-called neurodysleptic agent. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. Mar 1959; 59 (3): 337-66.
11. Schmutz J., Eichenberger E. In: Bindra JS, Ledmicer D, ed. *Chronicles of Drug Discovery*. Vol 1. Wiley, New York; 1982:39 - 59.
12. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. Sep 1988; 45 (9): 789-96.
13. Karow T., Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 13. Auflage. Köln, 2005; 535 - 43.
14. Nasrallah H. A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. Jan 2008; 13 (1): 27-35.
15. Akam E., Strange P. G. Inverse agonist properties of atypical antipsychotic drugs. *Biochem Pharmacol*. Jun 1 2004; 67 (11): 2039-45.

16. Leucht S., Pitschel-Walz G., Engel R. R., Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. Feb 2002; 159 (2): 180-90.
17. Leucht S., Cipriani A., Spineli L., et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. Sep 14 2013; 382 (9896): 951-62.
18. Coccorello R., Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther*. Sep 2010; 127 (3): 210-51.
19. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. Dec 2 2000; 321 (7273): 1371-6.
20. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Jan 2003; 160 (1): 13-23.
21. Boyda H. N., Tse L., Procyshyn R. M., Honer W. G., Barr A. M. Preclinical models of antipsychotic drug-induced metabolic side effects. *Trends Pharmacol Sci*. Oct 2010; 31 (10): 484-97.
22. Uçok A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*. Feb 2008; 7 (1): 58-62.
23. Pramyothin P., Khaodhjar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Oct 2010; 17 (5): 460-6.
24. Lieberman J. A., Stroup T. S., McEvoy J. P., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. Sep 22 2005; 353 (12): 1209-23.
25. Kahn R. S., Fleischhacker W. W., Boter H., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. Mar 29 2008; 371 (9618): 1085-97.
26. Patel J. K., Buckley P. F., Woolson S., et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res*. Jun 2009; 111 (1-3): 9-16.
27. Radzun H. J. Übergewicht und die Folgen. 2005; [http://www.med.uni-goettingen.de/media/global/tag\\_der\\_medizin/tdm2005\\_uebergewicht\\_u\\_folgen.pdf](http://www.med.uni-goettingen.de/media/global/tag_der_medizin/tdm2005_uebergewicht_u_folgen.pdf). Accessed 17.08.2011.
28. Weiden P. J., Mackell J. A., McDonnell D. D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*. Jan 1 2004; 66 (1): 51-7.
29. Emsley R., Chiliza B., Schoeman R. Predictors of long-term outcome in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. Mar 2008; 21 (2): 173-7.

30. Reynolds G. P., Kirk S. L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-- pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* Jan 2010; 125 (1): 169-79.
31. Muller D. J., Peter C., Puls I., et al. Genetics of weight gain associated with antipsychotic medications. *Nervenarzt.* May 2009; 80 (5): 556-63.
32. Ellingrod V. L., Miller D., Schultz S. K., Wehring H., Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet.* Mar 2002; 12 (1): 55-8.
33. Lane H. Y., Liu Y. C., Huang C. L., et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol.* Apr 2006; 26 (2): 128-34.
34. Kuzman M. R., Medved V., Bozina N., et al. The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* Sep 30 2008; 160 (3): 308-15.
35. Lett T. A., Wallace T. J., Chowdhury N. I., et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry.* Mar 2012; 17 (3): 242-66.
36. Muller D. J., Muglia P., Fortune T., Kennedy J. L. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacol Res.* Apr 2004; 49 (4): 309-29.
37. Muller D. J., Zai C. C., Sicard M., et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics J.* Aug 17 2010.
38. Hong C. J., Liou Y. J., Bai Y. M., et al. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Pharmacogenet Genomics.* Jun 2010; 20 (6): 359-66.
39. Lencz T., Robinson D. G., Napolitano B., et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics.* Sep 2010; 20 (9): 569-72.
40. Houston J. P., Kohler J., Bishop J. R., et al. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* Aug 2012; 73 (8): 1077-86.
41. De Luca V., Mueller D. J., de Bartolomeis A., Kennedy J. L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* Oct 2007; 10 (5): 697-704.
42. Sicard M. N., Zai C. C., Tiwari A. K., et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis. *Pharmacogenomics.* Nov 2010; 11 (11): 1561-71.
43. Wu R., Zhao J., Shao P., Ou J., Chang M. Genetic predictors of antipsychotic-induced weight gain: a case-matched multi-gene study. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* Aug 2011; 36 (8): 720-3.

44. Ujike H., Nomura A., Morita Y., et al. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study. *J Clin Psychiatry*. Sep 2008; 69 (9): 1416-22.
45. Park Y. M., Chung Y. C., Lee S. H., et al. Weight gain associated with the alpha2a-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. Jun 5 2006; 141B (4): 394-7.
46. Wang Y. C., Bai Y. M., Chen J. Y., et al. Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain. *J Neural Transm*. Nov 2005; 112 (11): 1463-8.
47. Sickert L., Muller D. J., Tiwari A. K., et al. Association of the alpha 2A adrenergic receptor -1291C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European-Americans. *Pharmacogenomics*. Jul 2009; 10 (7): 1169-76.
48. Liu Y. R., Loh E. W., Lan T. H., et al. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Pharmacogenomics J*. Feb 2010; 10 (1): 30-9.
49. Muller D. J., Kennedy J. L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics*. Sep 2006; 7 (6): 863-87.
50. Muller D. J., Klempan T. A., De Luca V., et al. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett*. May 6 2005; 379 (2): 81-9.
51. Musil R., Spellmann I., Riedel M., et al. SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*. Oct 2008; 42 (12): 963-70.
52. Templeman L. A., Reynolds G. P., Arranz B., San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics*. Apr 2005; 15 (4): 195-200.
53. Ellingrod V. L., Bishop J. R., Moline J., Lin Y. C., Miller D. D. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 2007; 40 (1): 57-62.
54. Zhang X. Y., Tan Y. L., Zhou D. F., et al. Association of clozapine-induced weight gain with a polymorphism in the leptin promoter region in patients with chronic schizophrenia in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol*. Jun 2007; 27 (3): 246-51.
55. Brandl E. J., Frydrychowicz C., Tiwari A. K., et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Aug 7 2012; 38 (2): 134-41.
56. Ruano G., Goethe J. W., Caley C., et al. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients. *Mol Psychiatry*. May 2007; 12 (5): 474-82.

57. Souza R. P., De Luca V., Muscettola G., et al. Association of antipsychotic induced weight gain and body mass index with GNB3 gene: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Dec 12 2008; 32 (8): 1848-53.
58. Zhang X. Y., Zhou D. F., Wu G. Y., et al. BDNF levels and genotype are associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. Aug 2008; 33 (9): 2200-5.
59. Zai G. C., Zai C. C., Chowdhury N. I., et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Oct 1 2012; 39 (1): 96-101.
60. Tsai A., Liou Y. J., Hong C. J., et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and body weight change in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Neuromolecular Med*. Dec 2011; 13 (4): 328-33.
61. Kao A. C., Muller D. J. Genetics of antipsychotic-induced weight gain: update and current perspectives. *Pharmacogenomics*. Dec 2013; 14 (16): 2067-83.
62. Tiwari A. K., Zai C. C., Likhodi O., et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. May 2010; 35 (6): 1315-24.
63. Le Hellard S., Theisen F. M., Haberhausen M., et al. Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? *Mol Psychiatry*. Mar 2009; 14 (3): 308-17.
64. Chagnon Y. C., Bureau A., Gendron D., et al. Possible association of the pro-melanin-concentrating hormone gene with a greater body mass index as a side effect of the antipsychotic olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. Dec 5 2007; 144B (8): 1063-9.
65. Malhotra A. K., Correll C. U., Chowdhury N. I., et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry*. Sep 2012; 69 (9): 904-12.
66. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. Association of the common MC4R rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain. *J Clin Psychopharmacol*. Feb 2013; 33 (1): 74-9.
67. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? *Int J Neuropsychopharmacol*. Oct 2013; 16 (9): 2103-9.
68. Chowdhury N. I., Tiwari A. K., Souza R. P., et al. Genetic association study between antipsychotic-induced weight gain and the melanocortin-4 receptor gene. *Pharmacogenomics J*. Jun 2013; 13 (3): 272-9.

69. Brandl E. J., Tiwari A. K., Lett T. A., et al. Exploratory study on association of genetic variation in TBC1D1 with antipsychotic-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol.* Mar 2013; 28 (2): 183-7.
70. Bray M. S., Boerwinkle E., Hanis C. L. Linkage analysis of candidate obesity genes among the Mexican-American population of Starr County, Texas. *Genet Epidemiol.* 1999; 16 (4): 397-411.
71. Tatemoto K., Carlquist M., Mutt V. Neuropeptide Y--a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature.* Apr 15 1982; 296 (5858): 659-60.
72. Tatemoto K. Neuropeptide Y: complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Sep 1982; 79 (18): 5485-9.
73. Heilig M., Widerlov E. Neuropeptide Y: an overview of central distribution, functional aspects, and possible involvement in neuropsychiatric illnesses. *Acta Psychiatr Scand.* Aug 1990; 82 (2): 95-114.
74. Parker J. A., Bloom S. R. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology.* Jul 2012; 63 (1): 18-30.
75. Kirk S. L., Neill J. C., Jones D. N., Reynolds G. P. Ziprasidone suppresses olanzapine-induced increases in ingestive behaviour in the rat. *Eur J Pharmacol.* Nov 28 2004; 505 (1-3): 253-4.
76. Lundberg J. M., Terenius L., Hokfelt T., Goldstein M. High levels of neuropeptide Y in peripheral noradrenergic neurons in various mammals including man. *Neurosci Lett.* Dec 2 1983; 42 (2): 167-72.
77. Allen J. M., Adrian T. E., Polak J. M., Bloom S. R. Neuropeptide Y (NPY) in the adrenal gland. *J Auton Nerv Syst.* Nov 1983; 9 (2-3): 559-63.
78. Gu J., Polak J. M., Adrian T. E., et al. Neuropeptide tyrosine (NPY)--a major cardiac neuropeptide. *Lancet.* May 7 1983; 1 (8332): 1008-10.
79. Allen J. M., Bircham P. M., Edwards A. V., Tatemoto K., Bloom S. R. Neuropeptide Y (NPY) reduces myocardial perfusion and inhibits the force of contraction of the isolated perfused rabbit heart. *Regul Pept.* Jul 1983; 6 (3): 247-53.
80. Lundberg J. M., Hua X. Y., Franco-Cereceda A. Effects of neuropeptide Y (NPY) on mechanical activity and neurotransmission in the heart, vas deferens and urinary bladder of the guinea-pig. *Acta Physiol Scand.* Aug 1984; 121 (4): 325-32.
81. Groneberg D. A., Folkerts G., Peiser C., Chung K. F., Fischer A. Neuropeptide Y (NPY). *Pulm Pharmacol Ther.* 2004; 17 (4): 173-80.
82. Eaton K., Sallee F. R., Sah R. Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. *Curr Top Med Chem.* 2007; 7 (17): 1645-59.
83. Zhou Z., Zhu G., Hariri A. R., et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature.* Apr 24 2008; 452 (7190): 997-1001.

84. Clark J. T., Kalra P. S., Crowley W. R., Kalra S. P. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*. Jul 1984; 115 (1): 427-9.
85. Stanley B. G., Chin A. S., Leibowitz S. F. Feeding and drinking elicited by central injection of neuropeptide Y: evidence for a hypothalamic site(s) of action. *Brain Res Bull*. Jun 1985; 14 (6): 521-4.
86. Chronwall B. M., DiMaggio D. A., Massari V. J., et al. The anatomy of neuropeptide-Y-containing neurons in rat brain. *Neuroscience*. Aug 1985; 15 (4): 1159-81.
87. Morris B. J. Neuronal localisation of neuropeptide Y gene expression in rat brain. *J Comp Neurol*. Dec 15 1989; 290 (3): 358-68.
88. Kaiyala K. J., Woods S. C., Schwartz M. W. New model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr*. Nov 1995; 62 (5 Suppl): 1123S-34S.
89. Sahu A., Kalra P. S., Kalra S. P. Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides*. Jan-Feb 1988; 9 (1): 83-6.
90. Brady L. S., Smith M. A., Gold P. W., Herkenham M. Altered expression of hypothalamic neuropeptide mRNAs in food-restricted and food-deprived rats. *Neuroendocrinology*. Nov 1990; 52 (5): 441-7.
91. O'Shea R. D., Gundlach A. L. Preproneuropeptide Y Messenger Ribonucleic Acid in the Hypothalamic Arcuate Nucleus of the Rat is Increased by Food Deprivation or Dehydration. *J Neuroendocrinol*. Feb 1 1991; 3 (1): 11-4.
92. Beck B., Jhanwar-Uniyal M., Burlet A., et al. Rapid and localized alterations of neuropeptide Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status. *Brain Res*. Oct 1 1990; 528 (2): 245-9.
93. Kalra S. P., Dube M. G., Sahu A., Phelps C. P., Kalra P. S. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 1 1991; 88 (23): 10931-5.
94. Wang J., Yuan Z., Dong J., et al. Neuropeptide Y loses its orexigenic effect in rats with lesions of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocr Res*. 2013; 38 (1): 8-14.
95. Draper S., Kirigiti M., Glavas M., et al. Differential gene expression between neuropeptide Y expressing neurons of the dorsomedial nucleus of the hypothalamus and the arcuate nucleus: microarray analysis study. *Brain Res*. Sep 2 2010; 1350: 139-50.
96. Yang L., Scott K. A., Hyun J., et al. Role of dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y in modulating food intake and energy balance. *J Neurosci*. Jan 7 2009; 29 (1): 179-90.
97. Chao P. T., Yang L., Aja S., Moran T. H., Bi S. Knockdown of NPY expression in the dorsomedial hypothalamus promotes development of brown adipocytes and prevents diet-induced obesity. *Cell Metab*. May 4 2011; 13 (5): 573-83.

98. Egawa M., Yoshimatsu H., Bray G. A. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol.* Feb 1991; 260 (2 Pt 2): R328-34.
99. Menendez J. A., McGregor I. S., Healey P. A., Atrens D. M., Leibowitz S. F. Metabolic effects of neuropeptide Y injections into the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res.* May 14 1990; 516 (1): 8-14.
100. Billington C. J., Briggs J. E., Grace M., Levine A. S. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol.* Feb 1991; 260 (2 Pt 2): R321-7.
101. Rohner-Jeanrenaud F., Cusin I., Sainsbury A., Zakrzewska K. E., Jeanrenaud B. The loop system between neuropeptide Y and leptin in normal and obese rodents. *Horm Metab Res.* Dec 1996; 28 (12): 642-8.
102. Konturek P. C., Konturek J. W., Czesnikiewicz-Guzik M., et al. Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.* Dec 2005; 56 Suppl 6: 5-25.
103. Stanley B. G., Leibowitz S. F. Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: a powerful stimulant of feeding behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jun 1985; 82 (11): 3940-3.
104. Kalra S. P., Kalra P. S. NPY and cohorts in regulating appetite, obesity and metabolic syndrome: beneficial effects of gene therapy. *Neuropeptides.* Aug 2004; 38 (4): 201-11.
105. Stanley B. G., Daniel D. R., Chin A. S., Leibowitz S. F. Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides.* Nov-Dec 1985; 6 (6): 1205-11.
106. Leibowitz S. F. Hypothalamic neuropeptide Y, galanin, and amines. Concepts of coexistence in relation to feeding behavior. *Ann N Y Acad Sci.* 1989; 575: 221-33; discussion 33-5.
107. Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* Jul 29 2006; 361 (1471): 1159-85.
108. Coll A. P., Yeo G. S., Farooqi I. S., O'Rahilly S. SnapShot: the hormonal control of food intake. *Cell.* Oct 31 2008; 135 (3): 572 e1-2.
109. Broberger C., Johansen J., Johansson C., Schalling M., Hokfelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 8 1998; 95 (25): 15043-8.
110. de Backer M. W., la Fleur S. E., Adan R. A. Both overexpression of agouti-related peptide or neuropeptide Y in the paraventricular nucleus or lateral hypothalamus induce obesity in a neuropeptide- and nucleus specific manner. *Eur J Pharmacol.* Jun 11 2011; 660 (1): 148-55.

111. Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D., Jr., Seeley R. J., Baskin D. G. Central nervous system control of food intake. *Nature*. Apr 6 2000; 404 (6778): 661-71.
112. Mercer R. E., Chee M. J., Colmers W. F. The role of NPY in hypothalamic mediated food intake. *Front Neuroendocrinol*. Oct 2011; 32 (4): 398-415.
113. Wikberg J. E., Mutulis F. Targeting melanocortin receptors: an approach to treat weight disorders and sexual dysfunction. *Nat Rev Drug Discov*. Apr 2008; 7 (4): 307-23.
114. Frederiksen S. O., Ekman R., Gottfries C. G., Widerlov E., Jonsson S. Reduced concentrations of galanin, arginine vasopressin, neuropeptide Y and peptide YY in the temporal cortex but not in the hypothalamus of brains from schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand*. Apr 1991; 83 (4): 273-7.
115. Kuromitsu J., Yokoi A., Kawai T., et al. Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Res Gene Expr Patterns*. Aug 2001; 1 (1): 17-21.
116. Gabriel S. M., Davidson M., Haroutunian V., et al. Neuropeptide deficits in schizophrenia vs. Alzheimer's disease cerebral cortex. *Biol Psychiatry*. Jan 15 1996; 39 (2): 82-91.
117. Beal M. F., Svendsen C. N., Bird E. D., Martin J. B. Somatostatin and neuropeptide Y are unaltered in the amygdala in schizophrenia. *Neurochem Pathol*. Jun 1987; 6 (3): 169-76.
118. Ak M., Sezlev D., Sutçigil L., et al. The investigation of leptin and hypothalamic neuropeptides role in first attack psychotic male patients: olanzapine monotherapy. *Psychoneuroendocrinology*. Mar 2013; 38 (3): 341-7.
119. Obuchowicz E., Krysiak R., Herman Z. S. Does neuropeptide Y (NPY) mediate the effects of psychotropic drugs? *Neurosci Biobehav Rev*. Oct 2004; 28 (6): 595-610.
120. Pelletier G., Simard J. Dopaminergic regulation of pre-proNPY mRNA levels in the rat arcuate nucleus. *Neurosci Lett*. Jun 10 1991; 127 (1): 96-8.
121. Lin J. Y., Li C. S., Pan J. T. Effects of various neuroactive substances on single-unit activities of hypothalamic arcuate neurons in brain slices. *Brain Res Bull*. 1993; 31 (5): 587-94.
122. Dryden S., Wang Q., Frankish H. M., Pickavance L., Williams G. The serotonin (5-HT) antagonist methysergide increases neuropeptide Y (NPY) synthesis and secretion in the hypothalamus of the rat. *Brain Res*. Nov 13 1995; 699 (1): 12-8.
123. Secher A., Husum H., Holst B., Egerod K. L., Møllerup E. Risperidone treatment increases CB1 receptor binding in rat brain. *Neuroendocrinology*. 2010; 91 (2): 155-68.
124. Davoodi N., Kalinichev M., Korneev S. A., Clifton P. G. Hyperphagia and increased meal size are responsible for weight gain in rats treated sub-chronically with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)*. May 2009; 203 (4): 693-702.

125. Ferno J., Varela L., Skrede S., et al. Olanzapine-Induced Hyperphagia and Weight Gain Associate with Orexigenic Hypothalamic Neuropeptide Signaling without Concomitant AMPK Phosphorylation. *PLoS One*. 2011; 6 (6): e20571.
126. Weston-Green K., Huang X. F., Deng C. Alterations to melanocortinerig, GABAergic and cannabinoid neurotransmission associated with olanzapine-induced weight gain. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e33548.
127. Kirk S. L., Cahir M., Reynolds G. P. Clozapine, but not haloperidol, increases neuropeptide Y neuronal expression in the rat hypothalamus. *J Psychopharmacol*. Jul 2006; 20 (4): 577-9.
128. Raposo N. R., Ferreira A. S., Gattaz W. F. Body mass index increase, serum leptin, adiponectin, neuropeptide Y and lipid levels during treatment with olanzapine and haloperidol. *Pharmacopsychiatry*. Jul 2011; 44 (5): 169-72.
129. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N., et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. Apr 1 2004; 428 (6982): 569-74.
130. Dhillon S. S., McFadden S. A., Chalmers J. A., et al. Cellular leptin resistance impairs the leptin-mediated suppression of neuropeptide Y secretion in hypothalamic neurons. *Endocrinology*. Nov 2011; 152 (11): 4138-47.
131. Andersson U., Filipsson K., Abbott C. R., et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem*. Mar 26 2004; 279 (13): 12005-8.
132. Kubota N., Yano W., Kubota T., et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. Jul 2007; 6 (1): 55-68.
133. Martins P. J., Haas M., Obici S. Central nervous system delivery of the antipsychotic olanzapine induces hepatic insulin resistance. *Diabetes*. Oct 2010; 59 (10): 2418-25.
134. Kim S. F., Huang A. S., Snowman A. M., Teuscher C., Snyder S. H. From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 27 2007; 104 (9): 3456-9.
135. Wade G. N., Schneider J. E. Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci Biobehav Rev*. Summer 1992; 16 (2): 235-72.
136. Fitzgerald P. B., Scaffidi A., Morris M. J., de Castella A. R., Kulkarni J. The relationship of changes in leptin, neuropeptide Y and reproductive hormones to antipsychotic induced weight gain. *Hum Psychopharmacol*. Oct 2003; 18 (7): 551-7.
137. Takeuchi T., Gumucio D. L., Yamada T., et al. Genes encoding pancreatic polypeptide and neuropeptide Y are on human chromosomes 17 and 7. *J Clin Invest*. Mar 1986; 77 (3): 1038-41.
138. Minth C. D., Andrews P. C., Dixon J. E. Characterization, sequence, and expression of the cloned human neuropeptide Y gene. *J Biol Chem*. Sep 15 1986; 261 (26): 11974-9.

139. Allen J. M. Molecular structure of neuropeptide Y. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 611: 86-98.
140. Gehlert D. R. Introduction to the reviews on neuropeptide Y. *Neuropeptides.* Aug 2004; 38 (4): 135-40.
141. Cerda-Reverter J. M., Larhammar D. Neuropeptide Y family of peptides: structure, anatomical expression, function, and molecular evolution. *Biochem Cell Biol.* 2000; 78 (3): 371-92.
142. Zhang K., Rao F., Miramontes-Gonzalez J. P., et al. Neuropeptide Y (NPY): genetic variation in the human promoter alters glucocorticoid signaling, yielding increased NPY secretion and stress responses. *J Am Coll Cardiol.* Oct 23 2012; 60 (17): 1678-89.
143. Amstadter A. B., Koenen K. C., Ruggiero K. J., et al. NPY moderates the relation between hurricane exposure and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety.* Mar 2010; 27 (3): 270-5.
144. Shah S. H., Freedman N. J., Zhang L., et al. Neuropeptide Y gene polymorphisms confer risk of early-onset atherosclerosis. *PLoS Genet.* Jan 2009; 5 (1): e1000318.
145. Kim N. S., Oh S. M., Ko M. M., et al. Association of the C-399T promoter polymorphism of neuropeptide Y with susceptibility to ischemic stroke. *Clin Biochem.* Nov 2009; 42 (16-17): 1699-704.
146. Yu J. T., Yu N. N., Gao S. S., et al. Neuropeptide Y polymorphisms and ischemic stroke in Chinese population. *Clin Chim Acta.* Feb 2010; 411 (3-4): 242-5.
147. Jaakkola U., Kakko T., Juonala M., et al. Neuropeptide Y polymorphism increases the risk for asthma in overweight subjects; protection from atherosclerosis in asthmatic subjects--the cardiovascular risk in young Finns study. *Neuropeptides.* Dec 2012; 46 (6): 321-8.
148. Mutschler J., Abbruzzese E., von der Goltz C., et al. Genetic Variation in the Neuropeptide Y Gene Promoter Is Associated with Increased Risk of Tobacco Smoking. *Eur Addict Res.* May 15 2012; 18 (5): 246-52.
149. Zhang X., Qi Q., Liang J., et al. Neuropeptide y promoter polymorphism modifies effects of a weight-loss diet on 2-year changes of blood pressure: the preventing overweight using novel dietary strategies trial. *Hypertension.* Nov 2012; 60 (5): 1169-75.
150. Crescenti A., Sola R., Valls R. M., Anguera A., Arola L. Polymorphisms in LEP and NPY genes modify the response to soluble fibre *Plantago ovata* husk intake on cardiovascular risk biomarkers. *Genes Nutr.* Jan 2013; 8 (1): 127-36.
151. Hohmann S., Buchmann A. F., Witt S. H., et al. Increasing association between a neuropeptide Y promoter polymorphism and body mass index during the course of development. *Pediatr Obes.* Dec 2012; 7 (6): 453-60.
152. Olza J., Gil-Campos M., Leis R., et al. Influence of variants in the NPY gene on obesity and metabolic syndrome features in Spanish children. *Peptides.* Jul 2013; 45: 22-7.

153. Mutschler J., Abbruzzese E., Wiedemann K., et al. Functional Polymorphism in the Neuropeptide Y Gene Promoter (rs16147) Is Associated with Serum Leptin Levels and Waist-Hip Ratio in Women. *Ann Nutr Metab.* May 4 2013; 62 (4): 271-6.
154. Lindberg C., Koefoed P., Hansen E. S., et al. No association between the -399 C > T polymorphism of the neuropeptide Y gene and schizophrenia, unipolar depression or panic disorder in a Danish population. *Acta Psychiatr Scand.* Jan 2006; 113 (1): 54-8.
155. Domschke K., Dannlowski U., Hohoff C., et al. Neuropeptide Y (NPY) gene: Impact on emotional processing and treatment response in anxious depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* May 2010; 20 (5): 301-9.
156. Witt S. H., Buchmann A. F., Blomeyer D., et al. An interaction between a neuropeptide Y gene polymorphism and early adversity modulates endocrine stress responses. *Psychoneuroendocrinology.* Aug 2011; 36 (7): 1010-20.
157. Sommer W. H., Lidstrom J., Sun H., et al. Human NPY promoter variation rs16147:T>C as a moderator of prefrontal NPY gene expression and negative affect. *Hum Mutat.* Aug 2010; 31 (8): E1594-608.
158. Mickey B. J., Zhou Z., Heitzeg M. M., et al. Emotion processing, major depression, and functional genetic variation of neuropeptide Y. *Arch Gen Psychiatry.* Feb 2011; 68 (2): 158-66.
159. Inoue Y., Shinkai T., Utsunomiya K., et al. No association between a functional polymorphism in the promoter region of the neuropeptide Y gene (-485C>T) and schizophrenia. *Neurosci Lett.* Mar 6 2009; 452 (1): 72-4.
160. Itokawa M., Arai M., Kato S., et al. Association between a novel polymorphism in the promoter region of the neuropeptide Y gene and schizophrenia in humans. *Neurosci Lett.* Aug 28 2003; 347 (3): 202-4.
161. Deeb S. S., Brunzell J. D. The Role of the PGC1alpha Gly482Ser Polymorphism in Weight Gain due to Intensive Diabetes Therapy. *PPAR Res.* 2009; 2009: 649286.
162. Du H., Vimalaswaran K. S., Angquist L., et al. Genetic polymorphisms in the hypothalamic pathway in relation to subsequent weight change--the DiOGenes study. *PLoS One.* 2011; 6 (2): e17436.
163. Wetherill L., Schuckit M. A., Hesselbrock V., et al. Neuropeptide Y receptor genes are associated with alcohol dependence, alcohol withdrawal phenotypes, and cocaine dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* Dec 2008; 32 (12): 2031-40.
164. Okubo T., Harada S. Polymorphism of the neuropeptide Y gene: an association study with alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res.* Jun 2001; 25 (6 Suppl): 59S-62S.
165. Benoit S. C., Schwartz M. W., Lachey J. L., et al. A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences. *J Neurosci.* May 1 2000; 20 (9): 3442-8.

166. De Hert M., van Winkel R., Van Eyck D., et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006; 2: 14.
167. Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. Oct 2007; 64 (10): 1123-31.
168. Blouin M., Tremblay A., Jalbert M. E., et al. Adiposity and eating behaviors in patients under second generation antipsychotics. *Obesity (Silver Spring)*. Aug 2008; 16 (8): 1780-7.
169. Kluge M., Schuld A., Himmerich H., et al. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. Dec 2007; 27 (6): 662-6.
170. Nordman S., Ding B., Ostenson C. G., et al. Leu7Pro polymorphism in the neuropeptide Y (NPY) gene is associated with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Swedish men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. May 2005; 113 (5): 282-7.
171. Mason-Garcia M., Weill C. L., Beckman B. S. Rapid activation by erythropoietin of protein kinase C in nuclei of erythroid progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun*. Apr 30 1990; 168 (2): 490-7.
172. Lahiri D. K., Nurnberger J. I., Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*. Oct 11 1991; 19 (19): 5444.
173. Saiki R. K., Scharf S., Faloona F., et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*. Dec 20 1985; 230 (4732): 1350-4.
174. Barrett J. C., Fry B., Maller J., Daly M. J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. Jan 15 2005; 21 (2): 263-5.
175. Stephens M., Smith N. J., Donnelly P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet*. Apr 2001; 68 (4): 978-89.
176. Zaykin D. V., Westfall P. H., Young S. S., et al. Testing association of statistically inferred haplotypes with discrete and continuous traits in samples of unrelated individuals. *Hum Hered*. 2002; 53 (2): 79-91.
177. Lander E., Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet*. Nov 1995; 11 (3): 241-7.
178. Bai Y. M., Lin C. C., Chen J. Y., et al. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry*. Jul 2006; 163 (7): 1276-9.
179. Gupta S., Masand P. S., Virk S., et al. Weight decline in patients switching from olanzapine to quetiapine. *Schizophr Res*. Sep 1 2004; 70 (1): 57-62.

180. Tiwari A. K., Brandl E. J., Weber C., et al. Association of a functional polymorphism in neuropeptide y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol.* Feb 2013; 33 (1): 11-7.
181. Ding B. Distribution of the NPY 1128C allele frequency in different populations. *J Neural Transm.* Nov 2003; 110 (11): 1199-204.
182. Masoudi-Kazemabad A., Jamialahmadi K., Moohebbati M., et al. High frequency of Neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism in an Iranian population and its association with coronary artery disease. *Gene.* Mar 15 2012; 496 (1): 22-7.
183. vfa. Die forschenden Pharmaunternehmen. In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die personalisierte Medizin. Apr 2013; <http://www.vfa.de/de/arszneimittel-forschung/datenbanken-zu-arszneimitteln/individualisierte-medizin.html>. Accessed 10.05.2013.
184. AssureRx Health Inc GeneSight. 2014; <http://assurexhealth.com/products/>. Accessed 19.03.2014.
185. Hall-Flavin D. K., Winner J. G., Allen J. D., et al. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics.* Oct 2013; 23 (10): 535-48.
186. Winner J. G., Carhart J. M., Altar C. A., Allen J. D., Dechairo B. M. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med.* Nov 2013; 16 (89): 219-27.
187. Snigdha S., Thumbi C., Reynolds G. P., Neill J. C. Ziprasidone and aripiprazole attenuate olanzapine-induced hyperphagia in rats. *J Psychopharmacol.* Jul 2008; 22 (5): 567-71.
188. Chen C. H., Huang M. C., Lu M. L. Aripiprazole improves metabolic adversity in olanzapine-treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* Oct 2007; 27 (5): 516-7.
189. Masopust J., Tuma I., Libiger J. Adjunctive aripiprazole decreased metabolic side effects of clozapine treatment. *Neuro Endocrinol Lett.* Aug 2008; 29 (4): 435-7.
190. Wu R. R., Zhao J. P., Guo X. F., et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* Mar 2008; 165 (3): 352-8.
191. Chen C. H., Chiu C. C., Huang M. C., et al. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* May 15 2008; 32 (4): 925-31.
192. Mizuno Y., Suzuki T., Nakagawa A., et al. Pharmacological Strategies to Counteract Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Adverse Effects in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* Mar 17 2014.

193. Lykkegaard K., Larsen P. J., Vrang N., et al. The once-daily human GLP-1 analog, liraglutide, reduces olanzapine-induced weight gain and glucose intolerance. *Schizophr Res.* Aug 2008; 103 (1-3): 94-103.
194. Avraham Y., Katzhendler J., Vorobeiv L., et al. Novel acylethanolamide derivatives that modulate body weight through enhancement of hypothalamic pro-opiomelanocortin (POMC) and/or decreased neuropeptide Y (NPY). *J Med Chem.* Mar 14 2013; 56 (5): 1811-29.
195. Lan T. H., Loh E. W., Wu M. S., et al. Performance of a neuro-fuzzy model in predicting weight changes of chronic schizophrenic patients exposed to antipsychotics. *Mol Psychiatry.* Dec 2008; 13 (12): 1129-37.
196. Lin C. C., Wang Y. C., Chen J. Y., et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data. *Comput Methods Programs Biomed.* Aug 2008; 91 (2): 91-9.

## 6. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Einschluss- und Ausschlusskriterien	... 26
<b>Tabelle 2:</b>	Studienablaufprotokoll	... 28
<b>Tabelle 3:</b>	Items der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	... 29
<b>Tabelle 4:</b>	Charakterisierung der Polymorphismen des NPY-Gens	... 31
<b>Tabelle 5:</b>	Analysen zur Studiendauer und zum Alter beim gesamten Kollektiv sowie nach Geschlecht getrennt	... 36
<b>Tabelle 6:</b>	Analysen zu den PANSS-, CGI- und GAS-Werten beim gesamten Kollektiv sowie nach Geschlecht getrennt	... 37/38
<b>Tabelle 7:</b>	Gewichtsanalysen bei Studienbeginn und -ende beim gesamten Kollektiv sowie nach Geschlecht getrennt	... 38
<b>Tabelle 8:</b>	BMI-Analysen bei Studienbeginn und -ende beim gesamten Kollektiv sowie nach Geschlecht getrennt	... 38
<b>Tabelle 9:</b>	Darstellung der Gewichtsveränderung nach Medikationsgruppen aufgeschlüsselt im Gesamtkollektiv	... 40
<b>Tabelle 10:</b>	Darstellung der Gewichtsveränderung nach Medikationsgruppen aufgeschlüsselt nach Ausmaß der Gewichtszunahme (<7% vs. >7%)	... 41
<b>Tabelle 11:</b>	Darstellung der Medikationsverteilung in den einzelnen Subgruppen mit einer GWZ >7%	... 42
<b>Tabelle 12:</b>	Darstellung der Gewichtsveränderung nach Medikationsgruppen aufgeschlüsselt nach Ausmaß der Gewichtsveränderung ( $\leq 0$ kg vs. $> 0$ kg)	... 43
<b>Tabelle 13:</b>	Beschreibung und Vergleich der Genotypfrequenzen in der Stichprobe und der Allgemeinbevölkerung	... 44
<b>Tabelle 14:</b>	Genotypenanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie im Gesamtkollektiv sowie nach	

	Geschlechtern getrennt in kg/Woche ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariaten/Faktoren Medikation und Ausgangsgewicht	... 47
<b>Tabelle 15:</b>	Genotypenanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie nach Medikationen getrennt in kg/Woche ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Ausgangsgewicht	... 48
<b>Tabelle 16:</b>	Genotypenanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie im Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern getrennt in prozentualer Gewichtsveränderung ausgehend vom Ausgangsgewicht ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Einschlussdauer	... 49
<b>Tabelle 17:</b>	Genotypenanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie nach Medikationen getrennt in prozentualer Gewichtsveränderung ausgehend vom Ausgangsgewicht ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Einschlussdauer	... 50
<b>Tabelle 18:</b>	Allelanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie im Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern getrennt in kg/Woche ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariaten/Faktoren Medikation und Ausgangsgewicht	... 51
<b>Tabelle 19:</b>	Allelanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie nach Medikationen getrennt in kg pro Woche ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Ausgangsgewicht	... 52
<b>Tabelle 20:</b>	Allelanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie im Gesamtkollektiv sowie nach Geschlechtern in prozentualer Gewichtsveränderung ausgehend vom Ausgangsgewicht ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Einschlussdauer	... 53
<b>Tabelle 21:</b>	Allelanalyse der Gewichtsveränderung unter Antipsychotikatherapie nach Medikationen getrennt in prozentualer Gewichtsveränderung ausgehend vom Ausgangsgewicht ohne (ANOVA) und mit (ANCOVA) Berücksichtigung der Kovariate Einschlussdauer	... 54

<b>Tabelle 22:</b>	Genotypenanalysen der > 7%-Gewichtszunahmegruppen 1 und 2	... 55
<b>Tabelle 23:</b>	Allelanalysen der > 7%-Gewichtszunahmegruppen 1 und 2	... 55
<b>Tabelle 24:</b>	Haplotypfrequenzschätzungen in PHASE für drei Polymorphismen	... 57
<b>Tabelle 25:</b>	Haplotypfrequenzschätzungen in PHASE für vier Polymorphismen	... 58
<b>Tabelle 26:</b>	Haplotypanalysen für den T-G-C- und C-A-T-Haplotyp für das Gesamtkollektiv, Männer und Frauen nach verschiedenen Gewichtskategorien sowie für die zwei Gruppen mit einer Gewichtszunahme über 7% im Vergleich zu denen unter 7%	... 59
<b>Tabelle 27:</b>	Haplotypanalysen für den --T-G-C-, GT-T-G-C- und GT-C-A-T-Haplotyp für das Gesamtkollektiv, Männer und Frauen nach verschiedenen Gewichtskategorien sowie für die zwei Gruppen mit einer Gewichtszunahme über 7% im Vergleich zu denen unter 7%	... 60
<b>Tabelle 28:</b>	Haplotypanalysen für den T-G-C- und C-A-T-Haplotyp für die einzelnen Medikationsgruppen nach verschiedenen Gewichtskategorien	... 61
<b>Tabelle 29:</b>	Haplotypanalysen für den --T-G-C-, GT-T-G-C- und GT-C-A-T-Haplotyp für die einzelnen Medikationsgruppen nach verschiedenen Gewichtskategorien	... 62

# 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	NPY im Melanocortinsystem und die Beteiligung an der Regulation des Energiehaushaltes	... 16
<b>Abbildung 2:</b>	Schematische Darstellung des humanen NPY-Gens, der davon abgelesenen mRNA und des NPY-Vorläuferpeptids (preproNPY)	... 19
<b>Abbildung 3</b>	Schematische Darstellung der Lage der untersuchten Polymorphismen	... 20
<b>Abbildung 4:</b>	Antipsychotische Medikation im Gesamtkollektiv	... 36
<b>Abbildung 5:</b>	Medikationsgruppen im Gesamtkollektiv	... 37
<b>Abbildung 6:</b>	Gewichtsveränderung in kg/Woche bei Patienten mit einer GWZ < 7% vs. > 7% vor (links) und nach (rechts) Übernahme der Ausreißer aus der Gruppe GWZ < 7% in die Gruppe GWZ > 7%	... 41
<b>Abbildung 7:</b>	P-P-Diagramm und Boxplotdiagramm zur Überprüfung von Normalverteilungen	... 45
<b>Abbildung 8:</b>	Darstellung der LD-Schätzungen in Haploview	... 57

## 8. Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-HT <sub>2A</sub>	Serotonin-2A-Rezeptor
5-HT <sub>2C</sub>	Serotonin-2C-Rezeptor
A	Adenin
ADRA <sub>1</sub>	Alpha-1-adrenerger Rezeptor
ADRB <sub>3</sub>	Beta-3-adrenerger Rezeptor
AG	Ausgangsgewicht (Tabelle)
AgRP	Agouti-related Peptide
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse); statistisches Verfahren
ARC	Nucleus arcuatus
Arg	Arginin
BAS	Barnes Akathisie Scale
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMI	Body Mass Index
Bp	Basenpaare
C	Cytosin
CAFE	Comparison of Atypicals for First Episode study
CART	cocaine and amphetamine regulated transcript (Neuropeptid)
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CGI	Clinical Global Impression
CPON	C-flanking peptide of NPY

Cys	Cystein
dbSNP	SNP-Datenbank
DdelI	Polymorphismus des SNAP 25-Gens
Del	Deletion
DMN	dorsomedialer Nucleus des Hypothalamus
DANN	Desoxyribonukleinsäure
DRD2	Dopamin-D2-Rezeptor
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
FAM	Fluoreszenzfarbstoff 6-Carboxy-Fluorescein
FRET	Förster-Resonanzenergietransfer/ Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer
FTND	Fagerström-Test für Nicotine Dependence
G	Guanin
GAS	Global Assessment Scale
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
GWV	Gewichtsveränderung (Tabelle)
GWZ	Gewichtszunahme
H1-Rezeptor	Histaminrezeptor Typ 1
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision
Ins	Insertion
Kb	Kilobase / Kilobase
kDa	Kilodalton
LD	linkage disequilibrium (Kopplungsungleichgewicht)
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
Leu	Leucin

LHA	Lateraler Hypothalamus
LOD	logarithm of the odds (dekadischer Logarithmus der Likelihood-Ratio)
Lys	Lysin
MC4R	Melanokortin-4-Rezeptor
Met	Methionin
MnII	Polymorphismus des SNAP 25-Gens
m-RNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert (Tabellen)
N	Number / Anzahl; hier Patienten
NPY	Neuropeptide Y
NSA-16	Negative Symptom Assessment
Cytochrom P450	Cytochrom Pigment (P) mit Absorption eines Teilkomplexes bei 450 nm
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PHASE	Software Package for Phylogenetics And Sequence Evolution/ Software für Haplotypen- und Rekombinationsraten-Bestimmung
POMC	Proopiomelanocortin
Pro	Prolin
PsychKG	Psychisch-Kranken-Gesetz
PVN	paraventriculären Nucleus
QT-Zeit	Messintervall im Elektrokardiogramm
RefSNP	Referenznummer der SNP-Datenbank
Rs	Abkürzung für Referenznummer der SNP-Datenbank
SD	Standard deviation / Standardabweichung (Tabelle)
Ser	Serin
SNP	Single-Nukleotid-Polymorphismus
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T	Thymin
Tail	Polymorphismus des SNAP 25-Gens

TAMRA	Fluoreszenzfarbstoff Tetramethylrhodamin
TaqIA	Polymorphismus des Dopamin-D2-Rezeptorgens, auch rs1800497-SNP
TaqMAN <sup>TM</sup>	DNA-Sonde, die nach FRET-Prinzip funktioniert
TDRS	Tardive Dyskinesia Rating Scale
TMPT	Thiopurin-S-Methyltransferase
T-Test	Statistisches Verfahren zur Prüfung einer Hypothese
Val	Valin
VIC	Fluoreszenzfarbstoff; Patent der Firma ABI (Applied Biosystems)
VMH	venteromedialen Hypothalamus
Wo	Woche

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Caroline Irene Weber, geb. Peter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Neuropeptide Y-Genvarianten auf die antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme bei Patienten mit Schizophrenie“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

# Lebenslauf

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

# Publikationsliste

## Artikel in Fachzeitschriften / Publikationen zum Thema der Arbeit

Tiwari A.K., Brandl E.J., Weber C., et al. Association of a functional polymorphism in neuropeptide y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol.* Feb 2013; 33 (1): 11-7.

Muller D. J.\*, Peter C.\*, Puls I., et al. (\*: geteilte Erstautorenschaft). Genetics of weight gain associated with antipsychotic medications. *Nervenarzt.* May 2009; 80 (5): 556-63.

## Abstracts / Präsentationen

Müller D. J., Zai C., De Souza R., Hwang R., Büttner S., Puls I., Sicard T., King N., Peter C., Sickert L., Eschweiler J., Volavka J., Czobor P., Lieberman J., Meltzer H., Kennedy J. L., Romano-Silva M. A.. Association studies with antipsychotic drug treatment induced weight changes in samples from the US and Germany. XV World Congress on Psychiatric Genetics, New York, October 7-11, 2007, Abstract book p. 165.

Muller D. J., Zai C., Hwang R., De Souza R., Tiwari A. K., Peter C., Mager M., Frydrychowicz C., Gallinat J., Puls I., Kunz D., Heinz A., Czobor P., Volavka J., Lieberman J. A., Meltzer H. Y., Kennedy J. L.: Genetics of antipsychotic induced weight gain; The dopamine D2 and AKT1 genes, American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Boca Raton, USA, 2007

Müller D. J., Zai C., De Souza R., Hwang R., Büttner S., Puls I., Sicard T., King N., Sickert L., Peter C., Eschweiler J., Volavka J., Czobor P., Lieberman J. A., Meltzer H. Y., Romano-Silva M. A., Kennedy J. L. Genetics of antipsychotic treatment weight gain in schizophrenia. 6th Annual Pharmacogenetics in Psychiatry Meeting, New York, USA, April 13-14, 2007.

# Danksagung

Ich möchte mich abschließend bei allen bedanken, die die vorliegende Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Gallinat danke ich für die Ermöglichung der Promotion an der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus. Herrn Prof. Dr. Daniel Müller danke ich für die Übernahme der Betreuung meiner Arbeit, seine Anmerkungen und die Unterstützung beim Erlernen der klinischen Fähigkeiten. Mein ganz herzlicher Dank gilt zwei Personen: Dr. Eva Brandl, für die vielen, vielen guten Anmerkungen und ein stets offenes Ohr für Fragen und Herrn Dr. Stefan Dahm, der mir bei Fragen zu meinen statistischen Auswertungen immer zu Seite stand und mich stets motivierte, mein Projekt weiter zu verfolgen.

Ferner möchte ich mich beim pflegerischen und ärztlichen Team der psychiatrischen Stationen des St. Hedwig-Krankenhauses und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie auf dem Campus Mitte in Berlin für ihre Unterstützung bedanken und dem Personal der Labore des Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Kanada, für die Durchführung der genetischen Analysen danken. Ein besonderer Dank gilt den zahlreichen Patienten, die trotz ihrer schweren psychischen Erkrankungen die Kraft fanden, sich der Wissenschaft zu öffnen.

Für ihre liebevolle Unterstützung und insbesondere die Motivation in der letzten Phase der Arbeit möchte ich meinen Eltern, Renate und Hermann Peter, danken. Meinem Bruder Nils Peter möchte ich für seine trockene Art und die Selbstverständlichkeit, mit der er von einer Beendigung der Arbeit ausging, danken. Außerdem gilt mein Dank Klaus J. Grundner für die sprachlichen Korrekturen und Dr. rer. nat Jan Weber, der mich bei der englischen Übersetzung des Abstracts beraten hat.

Schließlich möchte ich mich ganz besonders bei meinem Mann, Tim Weber, bedanken; hätte er mir nicht stets mit viel Geduld und Verständnis den Rücken freigehalten, wäre diese Arbeit definitiv nicht möglich gewesen.