

Aus dem
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie (CC15)
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte
Direktor: Prof. Dr.med. Dr.phil. Andreas Heinz

Habilitationsschrift

Pharmakogenetische Einflüsse auf Wirkung und Nebenwirkungen von Antidepressiva und Antipsychotika

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr.med. Eva Janina Brandl

Eingereicht: 03/2018

Dekan: Prof. Dr.med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Fallgatter, Tübingen

2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Reif, Frankfurt

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungen	2
1. Einleitung	4
1.1 Pharmakogenetik von Antipsychotika	6
1.2 Pharmakogenetik von Antidepressiva	10
1.3 Hinführung zum Thema der Arbeit	13
2. Eigene Arbeiten	14
2.1 Der Einfluss des <i>ITIH3</i> rs2535629-Polymorphismus auf Antipsychotika-Response	14
2.2 Genetische Variation in <i>CYP3A43</i> ist mit dem Ansprechen auf Antipsychotika assoziiert	22
2.3 Genomweite Assoziationsstudie zu Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme in der CATIE-Stichprobe	30
2.4 Varianten in <i>GCG</i> und <i>GLP1R</i> und ihr Einfluss auf Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme	38
2.5 Der Einfluss von <i>CYP2D6</i> - und <i>CYP2C19</i> -Variation auf das Ansprechen auf Antidepressiva bei Patienten mit Zwangsstörungen	49
3. Diskussion	58
4. Zusammenfassung	67
5. Literatur	70
Danksagung	80
Erklärung	81

Abkürzungsverzeichnis

5-HTTLPR	Serotonintransporter-linked polymorphic region
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette, subfamily B member 1
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AIWG	Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme
<i>BDNF</i>	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CNV	Kopienzahlvariation
<i>COMT</i>	Catechyl-O-Methyltransferase
CPIC	Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPP4	Dipeptidylpeptidase 4
<i>DRD2</i>	Dopamin D2-Rezeptor
EM	Extensive Metabolizer
<i>FKBP5</i>	FK506-binding protein 5
<i>GCG</i>	Glucagon-like peptide 1-Gen
GENDEP	Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
<i>GLP1R</i>	Glucagon-like peptide 1 Rezeptor
<i>GRIK4</i>	Glutamate-receptor ionotropic kainite 4 receptor KA1
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie(n)
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
<i>HTR2A</i>	Serotoninrezeptor 2A
<i>HTR2C</i>	Serotoninrezeptor 2C
IM	Intermediate Metabolizer
<i>ITIH3</i>	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3
<i>LEP</i>	Leptin
MARS	Munich Antidepressant Response Signature
<i>MC4R</i>	Melanocortin 4-Rezeptor

Met	Methionin
MRT	Magnetresonanztomographie
<i>OGFRL1</i>	Opioid Growth Factor Receptor-like 1
PGC	Psychiatric Genomics Consortium
PGRN	Pharmacogenetics Research Network
PharmGKB	Pharmacogenomic Knowledge Base
PM	Poor Metabolizer
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
STin2	Variable number tandem repeat polymorphism in intron 2
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
TESI	treatment emergent suicide ideation
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UM	Ultrarapid Metabolizer
Val	Valin

1. Einleitung

Die Therapie mit Psychopharmaka stellt eine der Kernsäulen der psychiatrischen Behandlung dar. Insbesondere bei Erkrankungen wie der Schizophrenie und schweren depressiven oder manischen Episoden steht die Pharmakotherapie zumindest bei Behandlungsbeginn gegenüber anderen Therapieverfahren wie Psycho- oder Ergotherapie meist im Vordergrund. Eine längerfristige, oft jahre- bis lebenslange Einnahme der Medikation ist häufig erforderlich, um eine zufriedenstellende Symptomkontrolle oder eine Vorbeugung neuer Krankheitsepisoden zu erzielen. Daher sind in der Behandlung psychiatrisch erkrankter Personen sowohl eine hohe Wirksamkeit als auch eine gute Verträglichkeit der Medikamente von großer Wichtigkeit. Andernfalls können Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) und erneute Krankheitsepisoden mit den damit verbundenen negativen individuellen und sozialen Auswirkungen drohen. Dies verdeutlicht die außerordentliche Relevanz der richtigen Auswahl eines Medikamentes für jede Patientin und jeden Patienten, um eine suffiziente Therapieadhärenz und Wirksamkeit der Medikation zu erzielen. Zusätzlich zur großen Variabilität der klinischen Symptomatik auch innerhalb der gleichen Erkrankung, bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf die Medikation und im Auftreten von Nebenwirkungen. Zuverlässige Prognosen zur individuellen Eignung und Wirksamkeit von Medikamenten vor Behandlungsbeginn sind heutzutage nur bedingt möglich. Hinzu kommt, dass einzelne Medikamentengruppen längst nicht mehr nur spezifisch für die Behandlung bestimmter Erkrankungen eingesetzt werden. Beispielsweise werden Antipsychotika, neben der „klassischen“ Indikation bei Schizophrenie und anderen Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, heutzutage auch zur Behandlung von affektiven Störungen, Zwangsstörungen oder zur Behandlung von Verhaltensstörungen z.B. im Rahmen demenzieller Erkrankungen verwendet. Somit besteht eine große Heterogenität bezüglich der Zielsymptome und des zu erwartenden Ansprechens auf die Therapie. Es existieren zwar einige demographische (z.B. Alter, Geschlecht, Ethnizität), klinische (z.B. Dauer der Krankheitsepisode vor Beginn der Behandlung) und weitere Lebensstil- und Umgebungsfaktoren (z.B. Nikotinkonsum, Ernährungsweise), die einen Einfluss auf das Therapieansprechen z.B. auf Antidepressiva oder Antipsychotika ausüben (1, 2). Diese Einflussfaktoren erlauben jedoch keine zuverlässige Prädiktion des Behandlungserfolges bei einem individuellen Patienten.

Der Mangel an suffizienten klinischen Prädiktoren für das individuelle Ansprechen auf psychopharmakologische Behandlung hat in den letzten Jahrzehnten zu einem großen Interesse an biologischen Einflussfaktoren und intensiven Forschungsbemühungen im Bereich der personalisierten Medizin geführt. Die Pharmakogenetik ist einer der bedeutsamsten Bereiche zur Erforschung biologischer Grundlagen des Ansprechens auf psychotrope Medikation. Deren Ursprünge reichen bis in die 1950er Jahre zurück. Damals wurde, noch vor Entwicklung der heute gebräuchlichen molekulargenetischen Labormethoden, durch Entdeckungen wie individuelle Variation der Primaquin-Sensitivität, Butyrylcholinesterase-Defizienz und langsame Isoniazid-Acetylierung, erstmalig ein Einfluss genetischer Variation auf das Ansprechen auf Medikamente vermutet (3). Mit dem Aufkommen modernerer genetischer Methoden erfolgte vor allem in den vergangenen 20 Jahren eine intensivere Forschung im Bereich der Pharmakogenetik in verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen einschließlich der Psychiatrie. In der pharmakogenetischen Forschung werden unterschiedliche Ansätze genutzt: die meisten Studien verfolgen einen sogenannten Kandidatengenansatz, in dem hypothesengeleitet einzelne oder mehrere Einzelnucleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism; SNP) in bzw. nahe Kandidatengenen mit wahrscheinlichem Einfluss auf das Ansprechen auf Medikation untersucht werden. Auch Veränderungen in der Kopienanzahl (CNV, copy number variation) einzelner Gene oder Genabschnitte können Einfluss auf das Ansprechen auf Medikation nehmen, weshalb mehrere Studien CNVs auch im Bereich der psychiatrischen Pharmakogenetik untersucht haben (z.B. (4)). Demgegenüber stehen hypothesenfreie genomweite Assoziationsstudien (GWAS), die mehrere Hunderttausend bis einige Millionen SNPs im gesamten Genom untersuchen. Durch Entwicklung kostengünstigerer Methoden zur Sequenzierung einzelner Gene, des gesamten Genoms oder einzelner Abschnitte des Genoms, wurden in den letzten Jahren auch einige Studien mit dieser Technologie durchgeführt, z.B. (5), wobei insbesondere für Next-Generation Sequencing Schwierigkeiten bei der Sequenzierung von in der Psychiatrie relevanten Genen beschrieben wurden (6). Relevant, jedoch noch nicht so intensiv untersucht wie Veränderungen der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Stränge, sind auch epigenetische Veränderungen, z.B. Veränderungen der DNA-Methylierung oder Histon-Modifizierungen, welche das Ansprechen auf Psychopharmaka beeinflussen können, z.B. (7, 8). Somit besteht eine Vielzahl möglicher (epi-)genetischer Veränderungen, die mit interindividuellen

Unterschieden im Ansprechen auf die psychopharmakologische Behandlung verbunden sein können. Pharmakogenetische Einflüsse können dabei grundsätzlich im Bereich der Pharmakokinetik liegen, also Resorption, Distribution, Metabolisierung oder Elimination von Arzneimitteln betreffen, oder im Bereich der Pharmakodynamik, wo die pharmakologische Wirkung im Körper, z.B. über Veränderungen in den Rezeptoren für eine Substanz, beeinflusst wird.

Im Bereich der psychiatrischen Pharmakogenetik wurden besonders viele Studien zu Antidepressiva und Antipsychotika durchgeführt, wobei es auch vielversprechende Daten zu anderen Substanzen wie z.B. Lithium gibt (9). Im Folgenden werden die wichtigsten gegenwärtig vorliegenden Befunde zur Pharmakogenetik von Antipsychotika und Antidepressiva zusammengefasst.

1.1 Pharmakogenetik von Antipsychotika

Unzureichendes Ansprechen auf Antipsychotika (Non-Response) ist bei 40-60% der Patientinnen und Patienten zu beobachten und stellt ein dementsprechend großes klinisches Problem dar. Aufgrund des antidopaminergen Effektes von Antipsychotika sowohl der 1. als auch der 2. Generation als angenommenen hauptsächlich Wirkmechanismus, insbesondere durch Blockade von Dopamin D2-Rezeptoren (10), wurden Kandidatengene aus dem Dopaminsystem besonders häufig in pharmakogenetischen Studien zum Ansprechen auf Antipsychotika untersucht. Für den rs1799732-Polymorphismus im Dopamin D2-Rezeptor-Gen, *DRD2*, konnte metaanalytisch ein signifikanter Einfluss auf das Ansprechen auf Antipsychotika gezeigt werden (11). Auch für den rs1800497 (TaqIA)-Polymorphismus existieren vielversprechende Befunde, allerdings war eine Metaanalyse zu diesem SNP negativ (11). Im Dopamin D3-Rezeptor-Gen, *DRD3*, zeigte sich in einer Metaanalyse ein vielversprechender, aber nicht signifikanter Trend für eine Assoziation von rs6280 mit Ansprechen auf Antipsychotika (12). Die Catechol-O-Methyltransferase, durch das *COMT*-Gen kodiert, spielt im Dopamin-Metabolismus eine zentrale Rolle. Der funktionelle rs4680 SNP in *COMT* führt zu einem Valin/Methionin (Val/Met) Austausch an Aminosäureposition 158/108 (Val158Met). Hier zeigte sich metaanalytisch ein signifikant besseres Ansprechen auf Antipsychotika in homozygoten Trägern der Met-Variante (13).

Aufgrund der hohen Affinität verschiedener Antipsychotika zu Serotoninrezeptoren wurden auch serotonerge Gene in verschiedenen Studien zum Ansprechen auf Antipsychotika untersucht. Hier zeigten vor allem rs6314 und 6313 im Gen für den Serotoninrezeptor 2A, *HTR2A*, interessante Befunde (14, 15). Auch für einen Insertions-/Deletions-Polymorphismus in der Promoterregion des Serotonintransporters, 5-HTTLPR, wurde ein Einfluss auf das Ansprechen auf Antipsychotika beschrieben, wobei sich, ähnlich wie bei Studien zum Ansprechen auf Antidepressiva, vor allem ein schlechteres Ansprechen in Trägern des kurzen Allels (s-Allels) zeigte (16-18) .

Da fast alle Antipsychotika durch Enzyme des Cytochrom P 450-Systems metabolisiert werden, haben verschiedene Studien hauptsächlich den Einfluss genetischer Varianten in den Enzymen CYP2D6, CYP1A2 und CYP3A4, welche einen Großteil der eingesetzten Substanzen metabolisieren, untersucht. Hier zeigten sich konsistent höhere Plasmaspiegel von Antipsychotika bei Trägern von Genvarianten in *CYP2D6*, die mit reduzierter Enzymaktivität verbunden sind, jedoch kein starker Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Behandlung (9, 19). Für die mit einer stärkeren Induzierbarkeit (z.B. durch Rauchen) verbundene *1F-Variante in *CYP1A2* konnten einige Untersuchungen ein schlechteres Ansprechen auf die über CYP1A2 metabolisierten Antipsychotika wie Olanzapin und Clozapin zeigen (20, 21), während der Einfluss von *CYP3A4*-Polymorphismen auf das Ansprechen auf Antipsychotika eher gering zu sein scheint (1). Das kodierende Gen für P-Glycoprotein, das als Effluxtransporter am Transport verschiedener Medikamente und anderer Substrate über die Blut-Hirn-Schranke beteiligt ist, *ABCB1*, wurde ebenfalls in einigen pharmakokinetischen Untersuchungen zum Ansprechen auf Antipsychotika untersucht. Hier zeigten sich trotz einiger positiver Ergebnisse jedoch insgesamt eher heterogene Befunde (1, 9, 22).

Eine Vielzahl an weiteren Kandidatengenstudien zum Ansprechen auf Antipsychotika wurde in den letzten Jahren durchgeführt. Es fanden sich jedoch teils widersprüchliche Befunde und zahlreiche negative Ergebnisse. Auch sind unabhängige Replikationen vieler vorliegender positiver Ergebnisse derzeit noch ausstehend (1, 23, 24).

Bezüglich Nebenwirkungen von Antipsychotika wurden die meisten pharmakogenetischen Studien zu extrapyramidalmotorischen Störungen wie Spätdyskinesien, welche vor allem bei Antipsychotika der 1. Generation ein häufiges und gravierendes Problem darstellen, sowie zu

Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme, die vor allem bei Antipsychotika der 2. Generation auftritt, und Agranulozytose unter Clozapin durchgeführt.

Spätdyskinesien treten pro Jahr bei ca. 3-5% der mit Antipsychotika der 1. Generation behandelten Patientinnen und Patienten auf. Das Risiko ist bei Antipsychotika der 2. Generation mit ca. 0,5% pro Jahr deutlich geringer, jedoch weiterhin vorhanden. Aufgrund der hohen Stigmatisierung der Betroffenen durch Spätdyskinesien fokussierten zahlreiche pharmakogenetische Studien auf genetische Einflüsse auf diese UAW. Die meist replizierten pharmakodynamischen Risikovarianten sind Varianten, die auch mit Ansprechen auf Antipsychotika assoziiert waren. Insbesondere liegen hier positive Befunde für *DRD2* (rs1800497) und *DRD3* (rs6280) (25, 26), aber auch für *HTR2A* (rs6313) vor (27). Auch für rs4680 in *COMT* und für rs4880 im Superoxid-Dismutase 2 Gen zeigte eine Metaanalyse eine Assoziation mit Spätdyskinesien (28). Des Weiteren gilt das Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen bei Personen mit langsamem Metabolisiererstatus für *CYP2D6* (poor metabolizer, PM), welcher durch das Tragen zweier funktionsloser *CYP2D6*-Allele verursacht wird, unter durch dieses Enzym metabolisierten Antipsychotika, z.B. Haloperidol, als erhöht (29, 30), auch wenn eine ältere Metaanalyse keinen signifikanten Effekt finden konnte und teils widersprüchliche Ergebnisse vorliegen (31).

Eine relevante Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme (antipsychotic-induced weight gain; AIWG), üblicherweise als Gewichtszunahme von mehr als 7% gegenüber dem Ausgangsgewicht definiert, tritt bei ca. 30% der Patientinnen und Patienten auf, die mit Antipsychotika der 2. Generation behandelt werden. Adipositas, Glucosetoleranzstörungen bis hin zu Diabetes mellitus, andere Folgeerkrankungen und eine teilweise erhebliche Stigmatisierung sind relevante potentielle Folgen von AIWG. Hochgradig problematisch ist auch die nicht seltene Non-Compliance von mit Antipsychotika behandelten Patienten, welche häufig aufgrund von AIWG auftritt. Das Risiko für AIWG ist bei Antipsychotika der 1. Generation im Allgemeinen deutlich geringer als bei Antipsychotika der 2. Generation, es bestehen jedoch auch innerhalb dieser Gruppe erhebliche substanzspezifische Unterschiede im Risiko für AIWG. Das höchste Ausmaß an AIWG wird unter Behandlung mit Olanzapin und Clozapin beobachtet (32). Außer diesen Unterschieden zwischen einzelnen Substanzen gibt es jedoch eine hochgradige interindividuelle Variabilität im Ausmaß der Gewichtszunahme,

für die bislang keine suffizienten klinischen Prädiktoren bestehen. Zwillingsstudien wiesen auf einen genetischen Einfluss auf AIWG hin, z.B. (33). Es wurden zahlreiche Kandidatengenstudien durchgeführt mit dem Ziel, zukünftig Personen mit sehr hohem Risiko für AIWG möglichst vor Behandlungsbeginn identifizieren zu können.

Die meist replizierten genetischen Assoziationsbefunde für AIWG finden sich in Genen mit Einfluss auf Energiehomöostase und Nahrungsaufnahme. Hier stellt der rs3813929 (-759C/T)- Polymorphismus in der Promoterregion des Serotoninrezeptor 2C-Gens *HTR2C* bis heute die best untersuchte Risikovariante dar, wobei das C-Allel mit höherem Risiko für AIWG verbunden ist (34-36). Anderen SNPs in *HTR2C* zeigten ebenfalls vielversprechende Befunde, auch in eigenen Untersuchungen (37). Neben *HTR2C* ist das Leptin-Gen, *LEP*, ein gut untersuchtes Kandidatengen für AIWG. Hier zeigte der rs7799039-SNP (-2548A/G) in der Promoterregion Assoziation mit AIWG in zahlreichen Studien, es liegen jedoch teilweise widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Risikoallels und Untersuchungen mit Negativergebnis, auch in eigenen Arbeiten, für diesen Polymorphismus vor (37, 38). Auch für zahlreiche weitere Kandidatengene, die beispielsweise direkt in die Wirkmechanismen von Antipsychotika involviert sind oder einen Einfluss auf die Energiehomöostase haben, ohne direkte Angriffspunkte von Antipsychotika zu sein, existieren teilweise vielversprechende Ergebnisse, jedoch ebenso eine Vielzahl an nicht replizierten oder negativen Befunden (1, 39, 40).

Für Agranulozytose, die bei bis zu 1% der mit Clozapin behandelten Patienten auftritt, existieren zahlreiche Befunde zu Varianten im humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-System. Vor allem der rs113332494-SNP (HLA-DQB1) zeigte sich sowohl in Kandidatengenstudien als auch in GWAS mit Agranulozytose bzw. Neutropenie assoziiert (41, 42).

Mehrere GWAS wurden in den letzten Jahren zum Ansprechen auf bzw. Nebenwirkungen unter Antipsychotika durchgeführt. Neben anderen Stichproben wurden die meisten Untersuchungen, einschließlich einer der im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorgestellten eigenen Arbeiten, in der Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)-Studie durchgeführt. Hier fanden sich verschiedene Trends und einige Assoziationen zu verschiedenen Phänotypen wie Ansprechen auf die Medikation, Verbesserung kognitiver

Defizite und metabolische Nebenwirkungen in unterschiedlichen Studien (zusammengefasst z.B. in (1)), jedoch steht eine Replikation dieser Befunde in anderen Stichproben aus. Eine GWAS in einer Stichprobe von Kindern und Jugendlichen fand einen signifikanten Einfluss von rs498693 nahe des Melanocortin 4-Rezeptor-Gens, *MC4R*, mit AIWG. Diese Assoziation wurde in mehreren Stichproben repliziert und stellt einen der interessantesten Befunde zu genetischen Einflüssen auf AIWG dar (43, 44).

1.2 Pharmakogenetik von Antidepressiva

Etwa 40-60% der Personen mit depressiver Episode sprechen nicht ausreichend auf ein Antidepressivum an, wobei Ansprechen auf die Behandlung meist als Symptomreduktion von mehr als 50% in klinischen Skalen definiert wird. Bei weniger als 40% lässt sich durch die Behandlung eine Vollremission erreichen (45). Zusätzliche Probleme bestehen durch sinkende Therapieerfolge bei weiteren Behandlungsversuchen, wenn die erste medikamentöse Behandlung versagt hat (46). Ähnlich wie bei Antipsychotika fehlen für Antidepressiva suffiziente klinische Prädiktoren des Ansprechens auf die Medikation. Ein großer genetischer Einfluss auf das Ansprechen mit Erklärung von bis zu 42% der interindividuellen Varianz im Ansprechen auf die Medikation wurde postuliert (47).

Durch die besondere Rolle des Serotoninsystems sowohl bei der Pathophysiologie als auch in der Behandlung der Depression, mit dem Serotonintransporter als Hauptangriffspunkt der meisten Antidepressiva, wurden Kandidatengene im Serotoninsystem besonders häufig in pharmakogenetischen Studien zu Antidepressiva untersucht. Hier liegen die vielversprechendsten Befunde für den 5-HTTLPR Polymorphismus vor. Durch einen SNP in der langen (l) Variante, rs25531, dessen G-Allel die Expression des Serotonintransporters auf mit der Expression bei Trägern der kurzen (s) Variante vergleichbare Level reduziert, wird dieser Polymorphismus als triallelisch betrachtet (48), wobei dies nicht in allen pharmakogenetischen Studien zu 5-HTTLPR berücksichtigt wurde. Metaanalysen weisen auf ein besseres Ansprechen von l-Allel-Trägern bei Patienten europäischer Herkunft hin, vor allem bei Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin-reuptake inhibitor, SSRI), wobei die Effektstärke insgesamt jedoch eher moderat zu sein scheint (49, 50). Auch eine andere Variante im Serotonintransporter-Gen, der Variable number tandem repeat polymorphism in intron 2 (STin2), wurde, ebenso wie

Polymorphismen in verschiedenen Serotoninrezeptor-Genen, z.B. rs7997012, rs6311 und rs6313 in *HTR2A* und rs6295 in *HTR1A*, mit dem Ansprechen auf Antidepressiva, jedoch mit gemischten Befunden, assoziiert (2, 51).

Vielversprechende Daten liegen auch für einen relevanten Einfluss von Polymorphismen im *FKBP5* (FK506-binding protein 5)-Gen vor. Das Genprodukt ist ein Glucocorticoidrezeptor-Co-Chaperon und damit in die Regulation von Stresshormonen involviert. Verschiedene Polymorphismen in *FKBP5* wurden bisher mit dem Ansprechen auf Antidepressiva assoziiert. Metaanalysen bestätigten eine Assoziation von rs3800373, rs1360780 und rs4713916 mit Antidepressiva-Response (52, 53).

Auch im glutamatergen System finden sich Hinweise für einen Einfluss auf das Ansprechen auf Antidepressiva. Eine Metaanalyse konnte eine Assoziation des rs1954787-SNPs in *GRIK4*, das für den Glutamate-receptor ionotropic kainite 4 receptor KA1 kodiert, mit Antidepressiva-Response finden (54).

In zahlreichen Studien wurde auch der funktionelle rs6265 (Val66Met)-SNP im Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*)-Gen untersucht. BDNF spielt bei verschiedenen Prozessen im Nervensystem eine Rolle. Trotz widersprüchlicher Assoziationsbefunde einzelner Studien fand eine Metaanalyse signifikant besseres Ansprechen auf Antidepressiva bei heterozygoten Personen auf SSRI, insbesondere bei Personen asiatischer Herkunft (52, 55).

Hinsichtlich pharmakokinetischer Varianten ist ein Einfluss von Variation in Cytochrom-Genen, vor allem für *CYP2D6* und *CYP2C19*, auf Plasmaspiegel von verschiedenen Antidepressiva gut belegt (19). Bezüglich den Ansprechens auf Antidepressiva liegen bisher eher gemischte Befunde vor, die teilweise auf ein schlechteres Ansprechen bei UM-Status hinweisen, jedoch findet sich in vielen Untersuchungen keine signifikante Assoziation genetischer Variation von Cytochromen mit Antidepressiva-Response (2, 51, 56). Auch für *ABCB1*-SNPs liegen gemischte Ergebnisse verschiedener Studien vor, zwei Metaanalysen konnten jedoch einen signifikanten Einfluss von rs2032582 und rs2032583 auf das Ansprechen auf Antidepressiva finden (52, 57). Somit ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Datenlage bezüglich einer Assoziation von *ABCB1* mit dem Ansprechen auf Antidepressiva etwas vielversprechender als bezüglich einer Assoziation mit dem Ansprechen auf Antipsychotika.

Ähnlich wie bei Antipsychotika wurden auch für Antidepressiva zahlreiche weitere genetische Assoziationen mit dem Ansprechen auf die Medikation untersucht, wobei positive Befunde unter anderem im serotonergen und dopaminergen System, in Genen der Hypophysen-Nebennieren-Achse und in inflammatorischen Genen vorliegen (Review siehe z.B. in (2, 9, 51)).

Ein breites Spektrum von Antidepressiva-Nebenwirkungen, einschließlich allgemeiner Nebenwirkungslast, sexueller Funktionsstörungen, Antidepressiva-induzierter Manie, Antidepressiva-induzierter Suizidalität (treatment emergent suicide ideation, TESI), Gewichtszunahme, Elektrolytstörungen, Störungen im Knochenmetabolismus, Übelkeit und anderen, wurde in pharmakogenetischen Studien zu Antidepressiva untersucht. Hier fanden sich großteils gemischte Ergebnisse. Eine Metaanalyse fand einen signifikanten Einfluss des 5-HTTLPR sowie von rs6311 in *HTR2A* auf das Risiko für Nebenwirkungen, wobei sich die signifikantesten Effekte für mit SSRI behandelte Personen zeigte (58). Der 5-HTTLPR wurde auch metaanalytisch mit Antidepressiva-induzierter Manie assoziiert, wenn auch eher mit geringer Effektstärke (59, 60). Weitere Assoziationen, jedoch ohne metaanalytische Evidenz, finden sich z.B. für einen Einfluss von 5-HTTLPR auf gestörte Knochenformation (61), für eine Assoziation von *STIN2* mit Nebenwirkungsraten (62) oder von *FKBP5*-SNPs mit TESI (63, 64). Für Cytochrom-Varianten liegen Hinweise auf schlechtere Verträglichkeit von Antidepressiva bei Trägern von mit reduzierter Enzymaktivität verbundenen Varianten vor, z.B. für *2 in *CYP2C19* (65). Die Datenlage ist insgesamt, wie für pharmakodynamische Varianten, jedoch eher heterogen (2, 51).

Genomweite Untersuchungen zum Ansprechen auf Antidepressiva und deren Nebenwirkungen wurden in mehreren Stichproben durchgeführt. Dabei wurden drei Stichproben besonders detailliert untersucht: Die Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)-Stichprobe (66), die Munich Antidepressant Response Signature (MARS)-Stichprobe (67) und die Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP)-Stichprobe (68). Zu Antidepressiva-Response fanden sich in den einzelnen Studien teilweise suggestive Assoziationsbefunde, jedoch wurden die jeweiligen Befunde nicht repliziert. Auch eine Metaanalyse von MARS, GENDEP und STAR*D konnte kein genomweit

signifikantes Ergebnis finden (69), ebenso wie Metaanalysen unter Einbeziehung weiterer Stichproben, z.B. der des International SSRI Pharmacogenomics Consortium (70).

Bezogen auf Nebenwirkungen wurde eine genomweit signifikante Assoziation von rs17135437 mit Seh- und Hörstörungen und Assoziation eines Haplotyps mit der generellen Nebenwirkungslast unter Citalopram in STAR*D beschrieben (71), das Ergebnis wurde jedoch bislang nicht repliziert. GWAS zu anderen Nebenwirkungen wie TESI zeigten suggestive p-Werte zu einigen SNPs, jedoch ohne genomweite Signifikanz (2). Somit sind replizierte oder metaanalytisch belegte genomweit signifikante Assoziationen mit Antidepressiva-Response und Nebenwirkungen aktuell noch ausstehend.

1.3 Hinführung zum Thema der Arbeit

Aufgrund erheblicher interindividueller Unterschiede im Ansprechen auf Psychopharmaka und im Risiko für Nebenwirkungen bei nur unzureichend vorhandenen klinischen Prädiktoren besteht ein hohes Interesse an biologischen Einflussfaktoren. Unter anderem legen Zwillingsstudien genetische Einflüsse auf das Ansprechen auf Medikamente nahe. Trotz einiger vielversprechender Untersuchungsergebnisse früherer Studien sind die genetischen Grundlagen veränderten Ansprechens oder schwerer Nebenwirkungen unter psychopharmakologischer Behandlung jedoch gegenwärtig nicht ausreichend verstanden. Viele bisher identifizierte genetische Assoziationen weisen eine zu geringe Effektstärke auf, um klinisch signifikante Einflüsse auf das Ansprechen auf Medikation oder Nebenwirkungen auszuüben. Auch besteht eine hohe Zahl nicht replizierter und negativer Ergebnisse. Ebenso sind noch nicht alle potentiellen Mechanismen ausreichend untersucht und verstanden, welche einen Einfluss auf das Ansprechen auf die Behandlung oder UAW ausüben können. Eine aussagekräftige Anwendung der Ergebnisse pharmakogenetischer Studien in der psychiatrischen Behandlung ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich, und weitere Untersuchungen zur Verbesserung des Verständnisses genetischer Grundlagen sind erforderlich. In den hier zusammengefassten Arbeiten wurden daher zur Erweiterung des bisherigen Kenntnisstandes genetische Einflüsse sowohl auf das Ansprechen auf Antipsychotika als auch auf Antidepressiva und unter der Behandlung auftretende UAW mittels Kandidatengenansatz, wobei der Fokus auf bisher nicht oder nur wenig untersuchten Kandidatengenen lag, und mit einer GWAS untersucht. In zwei Arbeiten wurden Kandidatengenstudien zum Ansprechen auf Antipsychotika durchgeführt. AIWG wurde

ebenfalls in zwei Arbeiten untersucht, wobei eine GWAS und eine Kandidatengenstudie erfolgten. Schließlich wurde eine Studie zum Einfluss genetischer Variation in Cytochrom-Enzymen auf das Ansprechen auf Antidepressiva in einer Stichprobe von Patientinnen und Patienten mit Zwangsstörungen durchgeführt.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Der Einfluss des *ITIH3* rs2535629-Polymorphismus auf Antipsychotika-Response

Genetische Varianten, die mit Schizophrenie und anderen psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind, haben wiederholt einen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen auf Antipsychotika gezeigt, z.B.(72-74). Hohe polygenetische Risikoscores für Schizophrenie sind mit Therapieresistenz gegenüber antipsychotischer Behandlung verbunden (75). Aufgrund dieser vielversprechenden Befunde für Schizophrenie-Risikovarianten wurde daher in der ersten Arbeit (76) der Einfluss eines mit Schizophrenie und anderen Erkrankungen assoziierten Polymorphismus auf das Ansprechen auf antipsychotische Behandlung untersucht. Der rs2535629-Polymorphismus ist in einem Intron im Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3 (*ITIH3*) –Gen auf Chromosom 3p21.1 lokalisiert, welches 22 Exons auf insgesamt 14 kb umfasst (77). *ITIH3* gehört der Familie der Inter-Alpha-Trypsin Inhibitoren an, welche vor allem in der extrazellulären Matrixstabilisierung eine Rolle spielen, und wird u.a. im Gehirn exprimiert, wo ein Einfluss auf neuronale Stammzellendifferenzierung angenommen wird (78). Im Rahmen einer großen GWAS des Psychiatric Genomics Consortium (PGC) wurden gemeinsame genetische Einflüsse auf Schizophrenie, Autismus-Spektrum-Erkrankungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, Bipolare Störung und Depression untersucht (79). Der rs2535629-SNP war hochsignifikant die Top-Variante für Assoziation mit diesen Erkrankungen. In einer japanischen Stichprobe zeigte sich ebenfalls eine Assoziation mit Schizophrenie (80). Auch andere Varianten im Gen Cluster, in dem *ITIH3* lokalisiert ist (*NEK-ITIH1-ITIH3-ITIH4-Cluster*), zeigten eine Assoziation mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen (81-85), was die Relevanz dieser Region für psychiatrische Erkrankungen verdeutlicht.

Aus einer Gesamtstichprobe von N=256 von im Rahmen von vier prospektiven Studien in Deutschland und den USA mit verschiedenen Antipsychotika behandelten Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung (beschrieben z.B. in (86, 87)) wurden mit Clozapin behandelte Personen europäischer (N=105) oder afroamerikanischer (N=38) Ethnizität ausgewählt. Das Ansprechen auf die Medikation wurde für bis zu sechs

Monate erhoben. Dafür wurden die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) sowie ihre Subskalen für Positiv- und Negativsymptome zur Beurteilung des Ansprechens auf Antipsychotika verwendet, wobei wir Personen mit Reduktion von 25% oder mehr gegenüber der BPRS-Punktzahl bei Beginn der Behandlung als „Responder“ einstufen (88). Die statistische Analyse erfolgte mittels eines Generalisierten Linearen Modells unter Einbeziehung von Stichprobe, Behandlungsdauer und BPRS bei Behandlungsbeginn als Kovariaten, bzw. mit Pearson's Chi Square oder Fisher's Exact Test für kategoriale Variablen. Korrektur für multiples Testen erfolgte mit Bonferroni-Korrektur.

Wir fanden eine signifikante Assoziation von rs2535629 mit der Verbesserung von Negativsymptomen nach sechsmonatiger Clozapin-Behandlung in Patienten europäischer Abstammung ($p_{\text{koriert}}=0,032$). Dabei fand sich das beste Ansprechen auf Clozapin bei homozygoten Trägern und Trägerinnen des A-Allels von rs2535629. Dagegen bestand kein signifikanter Einfluss auf das Ansprechen auf Clozapin bei Personen afroamerikanischer Ethnizität. Auch auf die Gesamt-Reduktion der BPRS-Punktzahl bzw. das Eintreten einer mindestens 25% BPRS-Reduktion fand sich weder in der Gesamtstichprobe noch in der mit Clozapin behandelten Subgruppe ein Einfluss von rs2535629.

Obwohl sich kein Einfluss auf die Gesamt-BPRS Reduktion unter Clozapin fand, weist unsere Studie auf einen Einfluss von rs2535629 auf das Ansprechen von Negativsymptomen auf die Behandlung mit Clozapin hin. Dabei fand sich das beste Ansprechen bei Personen mit AA-Genotyp. Das mit schlechterem Ansprechen auf die Behandlung verbundene G-Allel zeigte sich in früheren Studien als das Risiko-Allel für psychiatrische Erkrankungen, vor allem Schizophrenie (79, 80). Ein größerer Einfluss auf die Verbesserung von Negativsymptomen wurde auch für andere Polymorphismen beschrieben, z.B. für Varianten in den Abelson helper integration site 1- (89), Dopaminrezeptor D2- (90) und Neurexin 1-(87) Genen. Basierend auf diesen vorangegangenen Ergebnissen und den Ergebnissen dieser Arbeit kann die Hypothese aufgestellt werden, dass es unterschiedliche genetische Einflüsse auf die Verbesserung von Negativ- gegenüber Positivsymptomen während antipsychotischer Behandlung gibt. Diese Hypothese erfordert jedoch weitere zukünftige Untersuchungen. Auch ein detaillierteres Verständnis der biologischen Funktion von rs2535629 ist erforderlich. Es existieren erste Hinweise auf einen Einfluss auf die Expression des insbesondere im Gehirn hoch exprimierten Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 Gens ebenso wie des Glycosyltransferase 8 domain-containing protein 1 Gens (80), allerdings ist

durch das hohe Kopplungsungleichgewicht im *NEK-ITIH1-ITIH3-ITIH4*-Cluster nicht sicher auszuschließen, dass andere Polymorphismen die eigentlichen funktionellen Varianten darstellen.

Trotz dieser und weiterer Einschränkungen, z.B. der Stichprobengröße, liefert die Studie einen wichtigen Beitrag zum Verständnis genetischer Einflüsse auf das Ansprechen auf Antipsychotika. Falls das Ergebnis durch andere Studien repliziert wird, kann Genotypisierung von rs2535629 -neben anderen Polymorphismen- z.B. zur frühen Identifizierung von Individuen, bei denen gutes oder besonders schlechtes Ansprechen von Negativsymptomen auf die Behandlung zu erwarten ist, beitragen.

Brandl EJ, Lett TA, Chowdhury NI, Tiwari AK, Bakanidze G, Meltzer HY, Potkin SG, Lieberman JA, Kennedy JL, Müller DJ. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response. Schizophr Res. 2016 Oct;176(2-3):131-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.032>

Brandl EJ, Lett TA, Chowdhury NI, Tiwari AK, Bakanidze G, Meltzer HY, Potkin SG, Lieberman JA, Kennedy JL, Müller DJ. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response. Schizophr Res. 2016 Oct;176(2-3):131-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.032>

Brandl EJ, Lett TA, Chowdhury NI, Tiwari AK, Bakanidze G, Meltzer HY, Potkin SG, Lieberman JA, Kennedy JL, Müller DJ. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response. Schizophr Res. 2016 Oct;176(2-3):131-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.032>

Brandl EJ, Lett TA, Chowdhury NI, Tiwari AK, Bakanidze G, Meltzer HY, Potkin SG, Lieberman JA, Kennedy JL, Müller DJ. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response. Schizophr Res. 2016 Oct;176(2-3):131-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.032>

Brandl EJ, Lett TA, Chowdhury NI, Tiwari AK, Bakanidze G, Meltzer HY, Potkin SG, Lieberman JA, Kennedy JL, Müller DJ. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response. Schizophr Res. 2016 Oct;176(2-3):131-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.032>

2.2 Genetische Variation in *CYP3A43* ist mit dem Ansprechen auf Antipsychotika assoziiert

Wie in der Einleitung beschrieben, ist ein Einfluss genetischer Varianten in verschiedenen Cytochromenzymen auf die Plasmaspiegel von Antipsychotika gut belegt (19). Vor allem für *CYP2D6* wurden darüber hinaus auch andere Effekte, wie z.B. ein Einfluss auf das Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen, beschrieben (56). Andere Cytochromenzym-Gene wurden weniger ausführlich untersucht, stellen jedoch ebenfalls möglicherweise interessante Kandidatengene für Wirkung und UAW von Antipsychotika dar. In dieser Arbeit (91) wurde daher das *CYP3A43*-Gen und dessen Einfluss auf das Ansprechen auf Antipsychotika untersucht.

Als Mitglied der *CYP3A4*-Familie war *CYP3A43* Gegenstand einer früheren Untersuchung zu Pharmakokinetik und Ansprechen auf Olanzapin in der CATIE-Stichprobe (92). Hier fand sich eine signifikante Assoziation von rs472660 mit Olanzapin-Clearance. Träger des mit höherer Clearance assoziierten Genotyps zeigten schlechteres Ansprechen auf Olanzapin, während Träger des Genotyps mit niedrigerer Clearance häufiger die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Der rs472660-SNP erklärte in dieser Studie auch Differenzen in der Olanzapin-Clearance zwischen Personen europäischer und afroamerikanischer Ethnizität. Weitere Varianten in *CYP3A43* wurden im Zusammenhang mit Ansprechen auf Antipsychotika bisher nicht untersucht. Während die Expression von *CYP3A43* in der Leber verglichen mit *CYP3A4* und *CYP3A5* gering ist, ist diese im Gehirn deutlich höher, und ein Einfluss auf den zentralnervösen Alprazolam-Metabolismus konnte gezeigt werden (93). Genetische Variation in *CYP3A43* wurde mit verschiedenen Fehlbildungen und Tumoren assoziiert (94-96). Verschiedene funktionelle Polymorphismen in dem Gen sind bekannt, u.a. die rs680055 missense-Variante. Auch wenn die genaue funktionelle Rolle von *CYP3A43* noch weiterer Untersuchungen bedarf, wurden in der hier vorliegenden Studie aufgrund der vielversprechenden Befunde von Bigos et al. (92) sowohl der in deren Arbeit mit Olanzapin-Clearance und Ansprechen untersuchte rs472660- als auch der funktionelle rs680055-SNP auf Assoziation mit Ansprechen auf Antipsychotika untersucht. Hierzu genotypisierten wir beide SNPs in N=152 Patientinnen und Patienten europäischer Ethnizität mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung, die in Deutschland und den USA mit verschiedenen Antipsychotika behandelt wurden und deren Ansprechen auf die Medikation für bis zu sechs Monate untersucht wurde (87, 97, 98). Die Behandlungs-Response wurde mittels Änderung in % des Ausgangswertes in der BPRS bestimmt. Personen mit mehr als 25% Reduktion in der

Punktzahl der BPRS wurden als „Responder“ gewertet. Für die statistische Auswertung erfolgte eine Kovarianzanalyse mit Studienort, Behandlungsdauer und BPRS bei Baseline als Kovariaten.

Die rs472660 und rs680055 SNPs waren in hohem Kopplungsungleichgewicht mit für eine europäische Population erwarteten Allelfrequenzen (Frequenz des selteneren Allels 11,4% für rs680055 und 20,4% für rs472660). Während sich für rs472660 allein keine signifikante Assoziation mit Ansprechen auf die Behandlung fand, war das seltenere G-Allel von rs680055 signifikant mit besserem Ansprechen auf Antipsychotika assoziiert, wobei sich sowohl beim Vergleich von Respondern und Non-Respondern ($p=0,013$) als auch bezüglich der absoluten BPRS-Punktzahl am Ende der Studie ($p=5,9 \times 10^{-4}$) und der prozentualen BPRS-Änderung gegenüber Baseline ($p=0,003$) ein signifikantes Ergebnis fand. Die Assoziation bestand in beiden Teilstichproben und in beiden Geschlechtern (alle $p < 0,020$). Auch der rs680055G-rs472660A-Haplotyp war signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung anzusprechen verbunden ($p=0,016$).

Der in unserer Studie mit Ansprechen auf Antipsychotika assoziierte rs680055-SNP führt zu einem Austausch von Prolin gegen Alanin an Position 340 im CYP3A43-Protein (99). Träger des G-Allels haben ein erhöhtes Risiko für Prostata-Karzinome bzw. eine erhöhte Mortalität, z.B. (95, 100). Hinsichtlich psychiatrischer Phänotypen liegen bisher keine anderen Studien zu diesem SNP vor.

Auch wenn wir das Ergebnis von Bigos et al. (92) nicht vollständig replizieren konnten, was zumindest teilweise durch Unterschiede im Studiendesign und Unterschiede bezüglich der untersuchten Ethnizitäten bedingt sein kann, stützt unsere Studie einen Einfluss von *CYP3A43* auf das Ansprechen auf Antipsychotika. Einschränkend müssen bei der Interpretation des Ergebnisses die Größe und Heterogenität der Stichprobe sowie die Tatsache, dass uns keine Plasmaspiegel für eine weitergehende Untersuchung der Rolle von *CYP3A43* vorlagen, bedacht werden. Dennoch leistet die Studie durch einen weiteren Hinweis auf einen Einfluss von Cytochromenzymen auf das Ansprechen auf Antipsychotika einen Beitrag zum Verständnis der Rolle pharmakokinetischer Varianten in der Behandlung mit Antipsychotika.

Brandl EJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Lett TA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. J Neural Transm (Vienna). 2015 Jan;122(1):29-34. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1298-8>

Brandl EJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Lett TA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. J Neural Transm (Vienna). 2015 Jan;122(1):29-34. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1298-8>

Brandl EJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Lett TA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. J Neural Transm (Vienna). 2015 Jan;122(1):29-34. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1298-8>

Brandl EJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Lett TA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. J Neural Transm (Vienna). 2015 Jan;122(1):29-34. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1298-8>

Brandl EJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Lett TA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. J Neural Transm (Vienna). 2015 Jan;122(1):29-34. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1298-8>

Brandl EJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Lett TA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. J Neural Transm (Vienna). 2015 Jan;122(1):29-34. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1298-8>

2.3 Genomweite Assoziationsstudie zu Antipsychotika-induzierter Gewichtszunahme in der CATIE-Stichprobe

Obwohl zahlreiche Kandidatengenstudien vielversprechende Ergebnisse zum Verständnis der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme (AIWG) geliefert haben, sind die zugrundeliegenden Mechanismen nicht ausreichend verstanden. Daher kann ein genomweiter Ansatz in der Untersuchung genetischer Faktoren von AIWG hilfreich sein, um auch bisher unbekannte Einflüsse zu detektieren. Wie einleitend beschrieben, lieferte eine vorangegangene GWAS zu AIWG bei Kindern und Jugendlichen ein in mehreren Stichproben repliziertes Ergebnis zum Einfluss einer Variante nahe *MC4R* (43, 44, 101) was demonstriert, dass der GWAS-Ansatz zur Untersuchung von AIWG vielversprechend ist. Eine der größten klinischen Studien zum Ansprechen auf Antipsychotika bei Erwachsenen mit umfassender Erhebung von Nebenwirkungen, einschließlich AIWG, und vorliegenden genomweiten Daten ist die CATIE-Studie. Diese war jedoch nicht primär als pharmakogenetische Studie insbesondere zu AIWG geplant, weshalb chronisch erkrankte Patienten gemischer Ethnizitäten und mit gemischter Medikation eingeschlossen wurden, ebenso Personen, die Komedikation mit Einfluss auf das Körpergewicht erhielten, Personen, die Medikation mit sehr geringem Einfluss auf das Gewicht als Studienmedikation hatten oder Personen, die vor Studieneinschluss bereits unter anderen Medikamenten wie Olanzapin und Clozapin ein hohes Ausmaß an AIWG gezeigt hatten. Diese Faktoren führten zu einem insgesamt sehr geringen Ausmaß an AIWG in der CATIE-Stichprobe und im Wesentlichen negativen Befunden vorangegangener genetischer Untersuchungen -einschließlich genomweiter und Kandidatengen-Ansätze- zu AIWG in diesem Kollektiv (102-104). Aufgrund dieser Limitationen der vorigen Studien zur Genetik von AIWG in CATIE führten wir für diese vorliegende Arbeit (105) eine Re-Analyse des Datensatzes mit einer homogeneren Teilstichprobe durch.

Die Gesamtstichprobe wurde bereits in anderen Publikationen ausführlich beschrieben, z.B. in (106). Diese multizentrische, doppelblinde, multiphasische Studie wurde zwischen 2001 und 2004 an insgesamt 57 Zentren in den USA durchgeführt. Insgesamt N=1460 Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie wurden mit Olanzapin, Perphenazin, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon behandelt und insgesamt für bis zu 18 Monate auf das Ansprechen auf die Medikation und Nebenwirkungen der Behandlung untersucht.

Um eine homogenere Stichprobe für unsere Untersuchung zu kreieren, wählten wir aus dem Gesamtdatensatz von N=767 Personen mit verfügbaren Daten zum Körpergewicht Teilnehmer nach folgenden Kriterien aus: Studienmedikation mit mindestens mittlerem Risiko für AIWG (Risperidon, Quetiapin, Olanzapin), BMI bei Studieneintritt $<40\text{m}^{-2}$, keine Medikation mit hohem Risiko für Gewichtszunahme für mindestens 14 Tage vor Studieneintritt, europäische oder afroamerikanische Ethnizität und mindestens eine Gewichtsmessung nach Studieneintritt, wobei aufgrund eines Plateaueffektes nur Gewichtsdaten bis 190 Tage ab Studieneintritt berücksichtigt wurden. Dies resultierte zunächst in einer Stichprobe von N=358 Personen. Aufgrund der geringen Anzahl von Personen afroamerikanischer Ethnizität (N=107) erfolgte die GWAS ausschließlich in Personen europäischer Herkunft. Die Stichprobe enthielt nach Kontrolle für Populationsstratifizierung N=189 Personen. Zur weiteren Untersuchung der Top-Varianten aus der GWAS wurden N=86 Patientinnen und Patienten europäischer Herkunft, die mit Olanzapin oder Clozapin behandelt und für AIWG evaluiert wurden, aus einer Gesamtstichprobe von N=218 mit verschiedenen Antipsychotika behandelten, an drei verschiedenen Standorten rekrutierten Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung (107) ausgewählt. Die Genotypisierung der CATIE-Stichprobe war bereits im Vorfeld durch Perlegen Sciences mittels Affymetrix 500 K 'A' Chip sowie dem Perlegen 164 K Chip erfolgt. Für die CATIE-Stichprobe lagen Genotypen von insgesamt 495.172 SNPs vor. Zur statistischen Auswertung wurde in der CATIE-Teilstichprobe ein gemischtes Modell unter Einbeziehung relevanter Kovariaten berechnet. Eine Hauptkomponentenanalyse erfolgte mit PLINK 1.9, die GWAS wurde mit dem R-Paket „nlme“ durchgeführt. Nach Qualitätskontrolle waren 321.290 SNPs in der GWAS enthalten. Die Genotypisierung für die Top-Varianten aus der Teilstichprobe aus CATIE in der Replikationsstichprobe erfolgte mit TaqMan-Assays. In der Replikationsstichprobe wurde eine lineare Regression mit Einbeziehung relevanter Kovariaten und der Top-SNPs durchgeführt. Die Ergebnisse beider Stichproben wurden mittels einer Metaanalyse in METAL kombiniert.

Es fand sich in der Teilstichprobe aus CATIE kein SNP mit genomweiter Signifikanz ($p < 5 \times 10^{-8}$) für einen Einfluss auf AIWG, vier SNPs erreichten jedoch suggestive p-Werte von $p < 2 \times 10^{-5}$ (rs9346455 nahe dem Opioid Growth Factor Receptor-like 1 Gen *OGFRL1*, rs7336345 auf Chromosom 13, rs1012650 auf Chromosom 16 und rs1059778 im Iron-Sulfur Cluster

Assembly Homolog-Gen). Der Top-SNP aus der CATIE-Teilstichprobe, rs9346455, zeigte auch in der Replikationsstichprobe signifikante Assoziation mit AIWG mit gleichem Risikoallel (G-Allel, $p=0,005$).

Das *OGRFL1-Gen* kodiert für ein Paralog des Opioid Growth Factor Receptor und scheint in der Entwicklung von Axonen und Synapsen eine Rolle zu spielen (108, 109). Ein Einfluss auf Körpergewicht und Energiehomöostase ist bisher nicht bekannt, weshalb weitere Untersuchungen zu diesem Gen erforderlich sind. Trotz der Einschränkungen des Ergebnisses durch die unbekannt Funktion des rs9346455-SNPs, die Stichprobengröße und die fehlende genomweite Signifikanz des Ergebnisses in der CATIE-Teilstichprobe leistet die Arbeit durch Identifizierung potentiell relevanter neuer Risikovarianten für AIWG einen Beitrag zur Forschung in diesem Gebiet.

Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Nurmi EL, Chowdhury NI, Arenovich T, Sanches M, Goncalves VF, Shen JJ, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in the CATIE sample. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16(4):352-6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.59>

Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Nurmi EL, Chowdhury NI, Arenovich T, Sanches M, Goncalves VF, Shen JJ, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in the CATIE sample. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16(4):352-6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.59>

Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Nurmi EL, Chowdhury NI, Arenovich T, Sanches M, Goncalves VF, Shen JJ, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in the CATIE sample. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16(4):352-6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.59>

Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Nurmi EL, Chowdhury NI, Arenovich T, Sanches M, Goncalves VF, Shen JJ, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in the CATIE sample. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16(4):352-6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.59>

Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Nurmi EL, Chowdhury NI, Arenovich T, Sanches M, Goncalves VF, Shen JJ, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in the CATIE sample. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16(4):352-6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.59>

2.4 Varianten in *GCG* und *GLP1R* und ihr Einfluss auf Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme

Während zahlreiche Kandidatengenstudien zu Polymorphismen im Leptin-Melanocortin-System vorliegen, wurden andere genetische Einflüsse, z.B. inflammatorische Varianten und Varianten im Glucosestoffwechsel, auf Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme deutlich weniger ausführlich untersucht. Peptide, die an der peripheren Glucoseregulation beteiligt sind, beeinflussen Nahrungsaufnahme und damit das Körpergewicht. Auch liegen vielversprechende eigene Vorbefunde zur Assoziation eines Kandidatengens mit Einfluss auf die periphere Glucoseregulation, dem TBC1 Domain Family Member 1 Gen (110), mit AIWG vor. Daher wurde für die hier vorliegende Arbeit (111) eine Untersuchung zur Assoziation der Gene für Glucagon-like peptide 1 (GLP-1, Gen: *GCG*) und dessen Rezeptor, *GLP1R*, mit AIWG durchgeführt. GLP-1 ist ein Inkretin das aus intestinalen L-Zellen nach Nahrungsaufnahme sezerniert wird. Es bindet an den G-Protein gekoppelten *GLP1R*, der in verschiedenen Geweben exprimiert wird, u.a. im Zentralnervensystem, im Pankreas und in der Niere (112). GLP-1 reduziert die Nahrungsaufnahme und interagiert im Tiermodell mit dem Leptin-Melanocortin-System (113, 114), außerdem führt GLP-1 zu verzögerter Magenentleerung und hemmt die Glucagon-Sekretion (112). Bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten wurde eine gestörte GLP-1-Sekretion beschrieben (115). GLP-1-Analoga werden in der Behandlung von Diabetes eingesetzt. Für GLP-1-Analoga wurde im Tiermodell ein Antipsychotika-ähnlicher Effekt postuliert (116), und Antipsychotika mit hohem Risiko für AIWG reduzierten die GLP-1-Spiegel (117). Im Tiermodell konnte auch ein positiver Effekt der Gabe von GLP-1-Analoga auf AIWG beschrieben werden (118). Klinische Studien zeigten eine gewichtsreduzierende Wirkung von GLP-1-Analoga sowohl in Personen mit als auch ohne Diabetes mellitus (119, 120), was auch einen potentiellen positiven Einfluss auf AIWG nahelegt.

Da keine früheren Untersuchungen zur Rolle von genetischer Variation im kodierenden Gen, *GCG*, und im Gen für den GLP-1-Rezeptor, *GLP1R*, bei AIWG vorliegen, untersuchten wir in dieser Studie insgesamt 216 Patientinnen und Patienten, die im Rahmen von drei Studien mit verschiedenen Antipsychotika behandelt wurden (107) und bei denen AIWG für bis zu 14 Wochen erfasst wurde, den Einfluss von vier SNPs in oder nahe *GCG* und 33 SNPs in oder nahe *GLP1R* auf AIWG. Um eine homogenere Stichprobe zu kreieren, wurden aus den 216 Personen für weiterführende Analysen diejenigen ausgewählt, die mit Olanzapin oder

Clozapin behandelt wurden und europäischer Herkunft waren (N=87). Die Genotypisierung erfolgte mittels eines GoldenGate Genotyping Assays von Illumina, Kalifornien. AIWG wurde in % des Ausgangsgewichtes gemessen. Es erfolgte eine Kovarianzanalyse mit Ausgangsgewicht und Behandlungsdauer als Kovariaten. Zusätzlich zu einzelnen Polymorphismen wurden der Einfluss von Haplotypen auf AIWG sowie eine potentielle Gen-Gen-Interaktion untersucht.

Der rs13429709-SNP nahe *GCG* war in der verfeinerten Stichprobe von Patienten europäischer Herkunft, die Olanzapin oder Clozapin erhielten, auch nach Korrektur für multiples Testen mit Gewichtszunahme assoziiert ($p_{\text{koriert}}=0,044$). Haplotypen ließen sich in *GCG* wegen des niedrigen Kopplungsungleichgewichtes zwischen den ausgewählten SNPs nicht kalkulieren. In *GLP1R* fand sich nach Korrektur für multiples Testen weder für einzelne SNPs noch für verschiedene Haplotypen signifikante Assoziation mit AIWG in der Gesamtstichprobe oder in der verfeinerten Teilstichprobe. Der interessanteste nicht-signifikante Trend fand sich für rs2268639, welchen wir für eine explorative Gen-Gen-Interaktionsanalyse zusammen mit rs13429709 nahe *GCG* auswählten. Hier fand sich ein signifikant höheres Ausmaß von AIWG bei Trägern des C-Allels in rs13429709 und des T-Allels in rs2268639 ($p_{\text{koriert}}=0,018$), wobei das Risiko für AIWG mit Anzahl der Risikoallele stieg ($p<0,0001$).

Bei der Interpretation des Ergebnisses sind die bisher unbekannt Funktion von rs13429709 und rs22686639 und die limitierte Größe sowie die Heterogenität der untersuchten Stichproben zu beobachten. Auch wäre möglich, dass der rs13429709 nicht GLP-1, sondern eines der durch Spaltung entstehenden drei anderen möglichen Genprodukte von *GCG* beeinflusst (Glucagon, Oxyntomodulin, GLP-2). Während eine Studie einen moderaten Einfluss von *GCG*-SNPs auf Insulinspiegel, Gewicht und Größe sowie Diabetes mellitus Typ 2 in der Allgemeinbevölkerung fand (121), wurden in Studien in der Allgemeinbevölkerung keine positiven Befunde für *GLP1R*-Varianten und einen Einfluss auf Diabetes mellitus gefunden, z.B. (122). Auch in unserer Untersuchung fand sich in *GLP1R* allein kein signifikantes Assoziationsergebnis, jedoch eine interessante Interaktion mit *GCG*. Obwohl der Befund weiterer Untersuchung in zukünftigen Studien bedarf, unterstreicht das Ergebnis unserer Studie die potentielle Rolle des Glucosestoffwechsels bei Gewichtszunahme unter Antipsychotika.

Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics*. 2014 Mar;15(4):423-31. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.247>

Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. Pharmacogenomics. 2014 Mar;15(4):423-31. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.247>

Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. Pharmacogenomics. 2014 Mar;15(4):423-31. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.247>

Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. Pharmacogenomics. 2014 Mar;15(4):423-31. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.247>

Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. Pharmacogenomics. 2014 Mar;15(4):423-31. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.247>

Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. Pharmacogenomics. 2014 Mar;15(4):423-31. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.247>

Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. Pharmacogenomics. 2014 Mar;15(4):423-31. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.247>

Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. Pharmacogenomics. 2014 Mar;15(4):423-31. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.247>

Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. Pharmacogenomics. 2014 Mar;15(4):423-31. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.247>

2.5 Der Einfluss von *CYP2D6*- und *CYP2C19*-Variation auf das Ansprechen auf Antidepressiva bei Patienten mit Zwangsstörungen

Zwangsstörungen betreffen ca. 2 % der Bevölkerung und erzeugen durch vorliegende Zwangsgedanken und/oder -handlungen einen hohen Leidensdruck für die betroffenen Personen. Die Behandlung erfolgt in erster Linie mit Psychotherapie, wobei sich vor allem die kognitive Verhaltenstherapie als wirksame Strategie erwiesen hat, sowie mit Antidepressiva, wobei die überzeugendsten Daten für SSRI sowie das Trizyklikum Clomipramin vorliegen. Auch andere Antidepressiva oder Antipsychotika kommen zur pharmakologischen Behandlung von Zwangsstörungen zum Einsatz (123). Dennoch zeigen nur 40-60% der Patientinnen und Patienten ein zufriedenstellendes Ansprechen auf die Medikation (124). Generell sind höhere Dosierungen und längere Behandlungsdauern als bei anderen mit Antidepressiva behandelten Erkrankungsbildern erforderlich, um ein zufriedenstellendes Ansprechen auf die Medikation zu erreichen. Aufgrund dieser Schwierigkeiten in der Behandlung sowie aufgrund der Tatsache, dass Zwangsstörungen einem starken genetischen Einfluss unterliegen, gibt es ein großes Interesse an pharmakogenetischen Untersuchungen zu Antidepressiva-Response bei Personen mit Zwangsstörungen, auch wenn Untersuchungen nicht in vergleichbarer Vielzahl wie z.B. bei Depression vorliegen. Vielversprechende Befunde finden sich zum Beispiel für den 5-HTTLPR-Polymorphismus, sowie für *BDNF* und *COMT* (125, 126). Die in pharmakogenetischen Studien zum Ansprechen auf Antidepressiva bei der Behandlung von Depression vielfach einbezogenen *CYP2D6*- und *CYP2C19*-Gene wurden im Rahmen der Behandlung von Zwangsstörungen bislang nicht ausführlich untersucht. Eine eigene Pilotstudie (127) mit 35 Schizophrenie- und 39 Zwangsstörungs-Patientinnen und -Patienten zeigte vielversprechende Befunde für ein schlechteres Ansprechen auf Behandlung bei Personen mit Zwangsstörungen, bei denen ein nicht-extensiver klinischer Metabolisiererstatus vorlag. Daher erweiterten wir mit der vorliegenden Untersuchung (128) die vorangegangenen Pilotdaten in einer größeren Stichprobe von insgesamt 184 Personen (39 Personen aus der Pilotstudie eingeschlossen). Für alle Teilnehmer lagen retrospektive Daten zu vorangegangenen pharmakologischen Behandlungsversuchen vor, wobei generell die Behandlungsversuche mindestens 10 Wochen in mindestens mittlerer Dosierung umfassen mussten. Das Ansprechen auf die jeweiligen Behandlungsversuche wurde retrospektiv mit der Clinical Global Impressions-Global Improvement-Scale erfasst, des Weiteren wurden Nebenwirkungen der jeweiligen

Medikamente erhoben. Die Genotypisierung erfolgte für *CYP2D6**3, *4, *10, *17, *41 sowie *CYP2C19**2,*3 und *17 mittels TaqMan-Assays, für Kopienzahlvariationen in *CYP2D6* (*5) mittels eines Kopienzahlen-Assays (CopyCaller, Applied Biosystems). Basierend auf den vorliegenden Genotypen wurde eine Klassifizierung der Probanden als Poor Metabolizer (PM, fehlende Enzymaktivität), Intermediate Metabolizer (IM, reduzierte Enzymaktivität), Extensive Metabolizer (EM, normale Enzymaktivität) sowie Ultrarapid Metabolizer (UM, gesteigerte Enzymaktivität) vorgenommen. Zusätzlich wurden der *CYP2D6*-Aktivitätsscore nach Gaedigk et al. (129) für die jeweils vorliegenden Allele vergeben sowie der *CYP2D6*-Inhibitorscore nach Borges et al. (130) berechnet, um den *CYP2D6*-inhibitorischen Effekt einiger eingesetzter Medikamente (z.B. Paroxetin, Fluoxetin) in den finalen Aktivitätsscore einzubeziehen.

Weder bezogen auf das Gesamtansprechen auf alle früheren Behandlungsversuche noch für die einzelnen Medikamente fand sich ein signifikanter Effekt der genotypbasiert erwarteten klinischen *CYP2D6*- oder *CYP2C19*-Aktivität, auch nicht nach Klassifizierung nach einzelnen Medikamentengruppen oder nach Einteilung nach Aktivitätsscore. Auch für das Auftreten von Nebenwirkungen fand sich kein signifikanter Effekt. In Patienten mit non-EM-Status von *CYP2D6* zeigte sich jedoch, dass insbesondere Personen mit UM- oder PM-Status in der Vergangenheit signifikant mehr verschiedene Medikamente als EM erhalten hatten, auch wenn Geschlecht und Erkrankungsdauer als Kovariaten einbezogen wurden ($p=0,009$). Insbesondere signifikant mehr non-EM als EM hatten vier oder mehr verschiedene Antidepressiva in der Vorgeschichte angegeben (non-EM: 13/27, EM: 34/150, $p=0007$).

Obwohl kein signifikanter Einfluss von *CYP2D6*- und *CYP2C19*- Variation auf das Ansprechen auf einzelne Antidepressiva oder unter Behandlung aufgetretene Nebenwirkungen gefunden werden konnte, weist die Studie durch die signifikant höhere Anzahl von in der Vorgeschichte eingenommenen Medikamenten in *CYP2D6*-non-EM auf problematischere Krankheitsverläufe dieser Patienten hin. Die Untersuchung wird durch die retrospektive Analyse und eigenanamnetische Angaben der Teilnehmer limitiert. Des Weiteren wurden nicht alle bekannten Varianten in *CYP2D6* und *CYP2C19* genotypisiert, so dass ein Einfluss insbesondere seltener Polymorphismen auf den klinischen Metabolisiererstatus nicht ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus fanden wir in der Stichprobe mehr Personen mit UM-Status und weniger Personen mit PM-Status als in einer vorrangig kaukasischen Stichprobe zu erwarten wäre. Dies könnte u.a. durch eine für einige psychiatrische

Erkrankungen und Symptome, z.B. Essstörungen (131), bereits beschriebene Überrepräsentation von UM in Zwangsstörungspatienten hervorgerufen sein. Für eine abschließende Beurteilung sind jedoch weitere Studien erforderlich.

Trotz dieser Limitationen ist die vorliegende Arbeit nach bestem Wissen die größte Studie zum Einfluss von *CYP2D6* und *CYP2C19* auf das Ansprechen auf Antidepressiva bei Patienten mit Zwangsstörungen. Nur eine andere Arbeitsgruppe (132) hat spezifisch den Einfluss dieser Gene auf das Ansprechen auf Antidepressiva bei Zwangsstörungen untersucht und kein signifikantes Ergebnis berichtet, wohingegen mehrere Studien signifikante Effekte auf Ansprechen und Nebenwirkungen bei Personen mit Depression gefunden haben, wenn auch teilweise mit widersprüchlichen Ergebnissen (56). Daher sind für eine abschließende Beurteilung des Einflusses der *CYP2D6*- und *CYP2C19*-Aktivität auf Ansprechen auf und Nebenwirkungen von Antidepressiva in der Behandlung von Zwangsstörungen weitere Studien, insbesondere prospektive Untersuchungen, erforderlich.

Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Müller DJ, Richter MA. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014 Apr;14(2):176-81. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.12>

Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Müller DJ, Richter MA. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014 Apr;14(2):176-81. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.12>

Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Müller DJ, Richter MA. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014 Apr;14(2):176-81. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.12>

Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Müller DJ, Richter MA. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014 Apr;14(2):176-81. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.12>

Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Müller DJ, Richter MA. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014 Apr;14(2):176-81. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.12>

**Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Müller DJ, Richter MA. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014 Apr;14(2):176-81.
<https://doi.org/10.1038/tpj.2013.12>**

3. Diskussion

In den für diese Habilitationsschrift zusammengefassten Studien wurden mit unterschiedlichen Ansätzen pharmakogenetische Einflüsse auf das Ansprechen und auf Nebenwirkungen sowohl von Antipsychotika als auch von Antidepressiva untersucht.

In der ersten und zweiten Arbeit lag der Fokus auf den Einfluss genetischer Variation auf das Ansprechen auf Antipsychotika. Die erste Arbeit (76) beschäftigte sich mit dem Einfluss des genomweit hochsignifikant mit Schizophrenie und anderen psychiatrischen Erkrankungen assoziierten *ITIH3*-Polymorphismus rs2535629 auf das Ansprechen auf Clozapin. Hier fand sich insgesamt ein moderater Einfluss des SNPs auf das Ansprechen auf die Behandlung, wobei sich eine signifikante Assoziation mit der Verbesserung von Negativsymptomen nachweisen ließ, jedoch keine Assoziation mit der Reduktion der Gesamt-Punktzahl im BPRS. In der zweiten Arbeit (91) wurden zwei Varianten im *CYP3A43*-Gen und deren Einfluss auf das Ansprechen auf verschiedene Antipsychotika untersucht, wobei eine der Varianten bereits in einer früheren Studie mit Ansprechen auf Olanzapin assoziiert worden war (92). Die vorbeschriebene Assoziation von rs472660 mit dem Ansprechen auf die antipsychotische Behandlung ließ sich in der vorliegenden Studie nicht replizieren, es fand sich jedoch ein signifikanter Einfluss des funktionellen rs680055-SNPs auf die Änderung der BRPS-Punktzahl. Auch ließ sich eine Assoziation des rs680055G-rs472660A-Haplotyps mit Ansprechen auf die Behandlung nachweisen.

Die dritte und vierte Arbeit beschäftigten sich mit genetischen Einflüssen auf Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme. Dabei wurde in der dritten Arbeit (105) mittels eines GWAS-Ansatzes der Datensatz aus der CATIE-Studie re-analysiert. Es wurden jedoch nur diejenigen Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie in die Analysen eingeschlossen wurden, welche für die Durchführung pharmakogenetischer Studien zu Gewichtszunahme unter Antipsychotika aufgrund der Studienmedikation und der Eingangsbedingungen in die Studie, z.B. Ausschluss bereits bei Untersuchungsbeginn vorliegender schwerer Adipositas, besonders geeignet waren. Obwohl für keinen SNP eine Assoziation mit AIWG mit genomweiter Signifikanz gefunden wurde, fanden sich in der GWAS mehrere SNPs mit suggestiven p-Werten. Hier war die interessanteste Variante rs9346455 nahe *OGFRL1*. Das G-Allel dieses SNPs war sowohl in der CATIE-Teilstichprobe als auch in der

Replikationsstichprobe von mit Olanzapin und Clozapin behandelten Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko für AIWG verbunden, wobei das Ergebnis in der Replikationsstichprobe statistisch signifikant war.

Die vierte Arbeit (111) untersuchte mittels Kandidatengenansatz den Einfluss genetischer Variation in den Genen für GLP-1, *GCG*, und dessen Rezeptor, *GLP1R*, auf AIWG. GLP-1 spielt im Glucosestoffwechsel eine zentrale Rolle und die Gabe von GLP-1-Analoga hatte im Tiermodell einen positiven Einfluss auf AIWG (118). In Patientinnen und Patienten europäischer Herkunft, die mit Olanzapin oder Clozapin behandelt wurden, fand sich ein signifikanter Einfluss von rs13429709 nahe *GCG* auf das Ausmaß der Gewichtszunahme, während sich für die *GLP1R*-Varianten zwar einige Trends, insgesamt aber keine signifikanten Assoziationen fanden. In einer explorativen Gen-Gen-Interaktionsanalyse konnte jedoch nachgewiesen werden, dass eine Interaktion von rs2268639 in *GLP1R* mit rs13429709 in *GCG* vorlag, und es mit steigender Anzahl von Risikoallelen zu höherer Gewichtszunahme unter der Behandlung kam.

In der fünften Arbeit (128) wurde schließlich der Einfluss von Variation in den *CYP2D6*- und *CYP2C19*-Genen auf das Ansprechen auf die Behandlung mit Antidepressiva bei Patientinnen und Patienten mit Zwangsstörungen untersucht, nachdem wir in einer vorangegangenen Pilotstudie (127) vielversprechende Hinweise auf einen Einfluss auf das Ansprechen gefunden hatten. Ansprechen auf die Medikation, Nebenwirkungen und Anzahl der Behandlungsversuche wurden retrospektiv erfasst. Zusätzlich zur genotyp-basierten Prädiktion des klinischen Aktivitätsstatus beider Enzyme erfolgte die Vergabe eines Aktivitätsscores für *CYP2D6* basierend auf der verabreichten Medikation und deren inhibitorischen Effekten. Bei Personen mit UM- oder PM-Status für *CYP2D6* hatten in der Vergangenheit signifikant mehr unterschiedliche Behandlungsversuche stattgefunden als bei Personen mit EM-Status. Auf das Ansprechen und das Auftreten von Nebenwirkungen unter den einzelnen Medikamenten fand sich jedoch weder für *CYP2D6* noch für *CYP2C19* ein signifikanter Einfluss, so dass aus den vorliegenden retrospektiven Daten eine nur moderate Rolle genetischer Varianten dieser Enzyme beim Ansprechen auf Antidepressiva bei Patientinnen und Patienten mit Zwangsstörungen angenommen werden kann.

Die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studien unterliegt einigen gemeinsamen Limitationen. Die Untersuchungen wurden an zumeist naturalistischen, klinisch heterogenen

Stichproben durchgeführt. Diese setzten sich, bezogen auf die Untersuchungen zu Antipsychotika, aus an bis zu vier verschiedenen Standorten im Rahmen unterschiedlicher Studiendesigns rekrutierten Personen zusammen. Für die jeweiligen Studien wurde versucht, die Stichproben nach Möglichkeit zu homogenisieren, z.B. in Bezug auf Ethnizität und Studienmedikation. So wurde in der ersten Arbeit beispielsweise der Fokus auf das Ansprechen auf die Therapie von mit Clozapin behandelten Patienten gelegt. Die beiden Arbeiten zur Genetik von AIWG konzentrierten sich auf Personen, die Olanzapin und Clozapin, die beiden mit dem höchsten Risiko für Gewichtszunahme verbundenen Antipsychotika (39), als Studienmedikation erhielten. Des Weiteren wurden die Studien zum Ansprechen auf Antipsychotika und zu AIWG an großteils überlappenden, bereits in anderen früheren pharmakogenetischen Studien untersuchten Stichproben durchgeführt, auch wenn unterschiedliche Fragestellungen und Messzeitpunkte untersucht wurden. Darüber hinaus sind die untersuchten Stichproben durch die eher kleine Fallzahl limitiert, allerdings wiesen die durchgeführten Poweranalysen auf ausreichende statistische Power (>80%) für die jeweiligen Untersuchungen hin. Außerdem steht eine unabhängige Replikation der meisten hier erhobenen Befunde und damit eine abschließende Bewertung noch aus. Schließlich müssen die zumeist geringen bis moderaten Effektstärken der untersuchten genetischen Varianten bei der Interpretation der Befunde bedacht werden.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen leisten die vorliegenden Arbeiten einen wichtigen Beitrag zur Untersuchung pharmakogenetischer Einflüsse im Rahmen der Behandlung mit Antidepressiva und Antipsychotika. Obwohl in den letzten Jahren eine Vielzahl an Studien zu psychiatrischer Pharmakogenetik publiziert wurden, sind deren Ergebnisse mit dem heutigen Kenntnisstand jedoch noch nicht in der breiten klinischen Praxis anwendbar. Hierfür sind neben den beobachteten geringen Effektstärken der untersuchten Varianten zahlreiche weitere Gründe denkbar. Unabhängige Replikationen für positive Assoziationsbefunde bezüglich eines Einflusses auf Antipsychotika- oder Antidepressiva-Response sind bislang nur für einige wenige, in der Einleitung dargestellte, Varianten gelungen. Sehr heterogene Studiendesigns, überwiegend kleine Fallzahlen, heterogene Ethnizitäten verschiedener Stichproben und die Komplexität der Interaktionen unterschiedlicher Einflüsse sind einige der potentiellen Ursachen für die mangelnden Replikationen. So sind beispielsweise Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen bislang

unzureichend untersucht und verstanden. Angesichts dessen, dass das Ansprechen auf Pharmakotherapie und die damit verbundenen UAW komplexe Phänotypen darstellen, welche durch multiple genetische und Umweltfaktoren beeinflusst sind, können Interaktionen der beeinflussenden Faktoren auf zahlreichen Ebenen angenommen werden. Beispielsweise scheint der *ss*-Genotyp des 5-HTTLPR mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Depression nach hoher präpartaler Stressbelastung der Mutter oder frühkindlicher Traumatisierung (133) verbunden zu sein. Hier waren sowohl die genetischen als auch die umweltbedingten Risikofaktoren mit einer niedrigeren Expression des Serotonintransporters verbunden. Eine Pilotstudie mit 52 Patientinnen und Patienten zeigte wiederum, dass kindliche Traumatisierung einen Einfluss auf das Ansprechen auf Antidepressiva in Abhängigkeit von deren Affinität zum Serotonintransporter hatte (134). Allerdings zeigten Personen mit Trauma in der Anamnese nur dann ein schlechteres Ansprechen, wenn sie Medikation mit niedriger Affinität zum Serotonintransporter erhielten. Auch epigenetische Faktoren spielen hier eine zusätzliche Rolle. Dabei war in einer Studie z.B. der Methylierungsstatus des Serotonintransporter-Gens nicht durch den 5-HTTLPR-Genotyp beeinflusst, es zeigten sich aber unter Behandlung unterschiedliche Methylierungsänderungen bei Patienten mit gutem versus schlechtem Ansprechen auf die Medikation. Kindliche Traumatisierung wiederum hatte einen Einfluss auf die Methylierungsprofile unter Medikation (135). Somit ist von einem hohen Komplexitätsgrad der Interaktion zwischen genetischen, epigenetischen und biographischen Faktoren sowie des Medikamententyps auszugehen, welcher bislang nur unzureichend verstanden ist. Eine Interaktion von Genotyp, kindlicher Traumatisierung und Ansprechen auf Antidepressiva konnte auch für andere Gene, beispielsweise für das Tryptophan Hydroxylase 2-Gen, gezeigt werden (136). Zusätzlich sind wiederum Gen-Gen-Interaktions-Effekte, wie sie beispielsweise für den Einfluss von 5-HTTLPR und *HTR1A*-Varianten auf das Ansprechen auf Mirtazapin (137) und in einer der hier vorgestellten Arbeiten für eine Interaktion von *GCG* und *GLP1R* bei AIWG (76) gezeigt werden konnten, mit einem hohen Grad an Komplexität und innerhalb bzw. zwischen verschiedenen genetischen Netzwerken anzunehmen, jedoch bislang unzureichend erforscht.

Trotz dieser und vermutlich noch weiterer Komplexitäten pharmakogenetischer Untersuchungen in der Psychiatrie gibt es Bestrebungen, erste genetische Tests und

Anwendungsempfehlungen für die klinische Praxis zu entwickeln. Hier haben sich die Bemühungen der vergangenen Jahre vorwiegend auf die *CYP2D6*- und *CYP2C19*-Gene konzentriert. Es wurde bereits frühzeitig versucht, beispielsweise durch Kirchheiner et al. im Jahr 2004 (138), erste Empfehlungen zu einer Berücksichtigung des genetisch vorhergesagten Metabolisierstatus in der Behandlung mit Antipsychotika und Antidepressiva, beispielsweise als niedrigere Startdosis in PM für durch *CYP2D6* metabolisierte Medikamente, auszusprechen. Mehrere nationale und internationale Expertengruppen haben sich in den letzten Jahren um detailliertere Empfehlungen für den klinischen Einsatz von *CYP2D6*- und *CYP2C19*-Testungen bemüht, z.B. in (9) zusammengefasst. In Deutschland hat beispielsweise die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) die Genotypisierung dieser Enzyme unter bestimmten Bedingungen in der aktualisierten Konsensusleitlinie in Ergänzung zu therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) empfohlen (139), beispielsweise bei Verwendung von Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite, wiederholten von der Erwartung abweichenden gemessenen Plasmaspiegeln oder lebenslanger erforderlicher Behandlung bei chronischen Erkrankungen. Gleichzeitig wurde, sofern der Metabolisiererstatus bekannt ist, durch die AGNP bei PM und UM ein engmaschigeres TDM verglichen mit EM empfohlen.

An internationalen Expertengruppen sind vor allem die Pharmacogenomic Knowledge Base (PharmGKB), welche regelmäßig die Datenlage zu pharmakogenetischen Assoziationsbefunden aktualisiert, sowie das Pharmacogenetics Research Network (PGRN), das international Kollaborationen im Bereich der Pharmakogenetik fördert, zu nennen. Das Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC), aktuell die größte weltweite Expertengruppe, wurde von PGRN und PharmGKB gegründet und untersucht fortlaufend pharmakogenetische Studien zu verschiedenen Substanzklassen, einschließlich Psychopharmaka. Basierend auf der detaillierten Literaturrecherche des CPIC werden regelmäßig aktualisierte Empfehlungen zum Einsatz pharmakogenetischer Untersuchungen herausgegeben. Beispielsweise wurden durch CPIC in den letzten Jahren Empfehlungen zur Berücksichtigung von *CYP2D6*- und *CYP2C19*-Genotypen bei Behandlung mit Trizyklika (140, 141) und SSRI (142) herausgegeben, wobei die Empfehlungen basierend auf der vorliegenden Literatur mit unterschiedlicher Stärke, z.B., „stark“, „moderat“ oder „optional“ ausgesprochen werden. Unter anderem wurde eine Vermeidung von Amitriptylin und

Nortryptilin bei bekanntem CYP2D6-PM-Status bzw, wenn eine Behandlung nicht vermeidbar ist, eine ca. 50-prozentige Reduktion der Startdosis empfohlen, um das Risiko für UAW zu minimieren. Hier ist zu beachten, dass sich die gegenwärtigen Empfehlungen auf bereits vorliegende Genotypisierungsergebnisse beziehen und die Genotyp-basierte Dosisanpassung vor allem bei Initiierung der Behandlung empfohlen wird, nicht jedoch nach längerfristiger, stabil eingestellter Therapie. Unter Berücksichtigung der Komplexität additiver Effekte von der Norm abweichender Aktivität beider Enzyme sowie möglicher alternativer Metabolisierungswege, wurden ebenfalls vorsichtige Empfehlungen für eine Einbeziehung des kombinierten CYP2C19- und CYP2D6-Metabolisiererstatus in die Behandlungsplanung z.B. mit Amitriptylin abgegeben (141).

Die von verschiedenen Expertengruppen erarbeiteten Empfehlungen werden derzeit von den regulierenden Behörden einzelner Länder unterschiedlich umgesetzt. Beispielsweise fordert die US Food and Drug Administration eine Testung von *CYP2D6* bei Verordnung von Pimozid in Dosierungen über 0,05 mg/kg bei Kindern bzw. über 4 mg/Tag für Erwachsene, wobei diese angegebenen Dosierungen für *CYP2D6*-PM die Tageshöchst Dosen darstellen um UAW zu vermeiden. Die Gendiagnostik-Kommission des Bundesgesundheitsministeriums misst dagegen zwar der Genotypisierung von *CYP2D6* und *CYP2C19* bei Gabe von Trizyklika eine Bedeutung bei, hat jedoch bisher keine Empfehlung für die Testung von *CYP2D6* bei mit Pimozid behandelten Personen ausgesprochen (9). Somit bestehen derzeit zusammenfassend keine Empfehlungen für einen breiten Einsatz von pharmakogenetischer Testung in der Psychiatrie, und die existierenden Empfehlungen beziehen sich in der Regel eher auf bereits vorliegende genetische Informationen und spezielle Situationen, beispielsweise wiederholt von der Erwartung abweichende Plasmaspiegel bei einem Patienten, statt sich explizit für die Durchführung dieser Tests auszusprechen.

Dennoch sind zahlreiche kommerzielle pharmakogenetische Tests für einen Einsatz in der psychiatrischen Behandlung auf dem Markt. Diese werden in Deutschland nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen und sind mit dem gegenwärtigen pharmakogenetischen Kenntnisstand eher zurückhaltend zu beurteilen bzw. gegenüber TDM als nachrangig bewertet worden (143). So sind nicht in allen kommerziellen Tests Varianten mit vom PharmGKB als hoch beurteiltem Evidenzlevel enthalten. Beispielsweise hat

PharmGKB *CYP2D6* und *CYP2C19* als Gene mit Evidenzlevel 1A eingestuft (durch CPIC oder andere Expertengruppen empfohlen oder in Gesundheitssystemen bereits etabliert), während *ABCB1*, *CYP1A2* und *DRD3* derzeit nur mit Level 3 (ausstehende Replikationen oder unklare Evidenz) bewertet werden, dennoch aber Bestandteile einiger kommerziellen Tests sind (144). Gegenwärtig für einen Einsatz in der Psychiatrie existierende pharmakogenetische Tests untersuchen des Weiteren zumeist nur einzelne Gene bzw. Polymorphismen und die oben diskutierten anzunehmenden Interaktionseffekte finden bislang kaum Berücksichtigung. Für eine weiterführende Beurteilung des Einsatzes pharmakogenetischer Tests in der Psychiatrie sind weitere prospektive Untersuchungen zum Einfluss auf das Behandlungsergebnis sowie dem auch unter gesundheitspolitischen Gesichtspunkten zu beachtenden Kosten-Nutzen-Verhältnis erforderlich. Hier finden sich bislang nur einzelne positive Berichte. Beispielsweise konnten Herbild et al. (145) zeigen, dass in einer Stichprobe von Personen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis Genotyp-geleitete Pharmakotherapie bei UM und PM für *CYP2D6* zu einer deutlichen Reduktion von Behandlungskosten und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen verglichen zu PM und UM, welche keine Genotyp-geleitete Behandlung erhalten hatten, führte. Es existieren auch Untersuchungen, die reduzierte Behandlungskosten (146) und bessere Behandlungsergebnisse bei Personen mit Angststörungen und Depressionen (147) bei prospektivem Einsatz kommerzieller Tests mit Panels verschiedener Gene zeigten, wobei bezüglich der beiden letztgenannten Studien einschränkend bedacht werden muss, dass sie von den Herstellern bzw. unter Beteiligung der Hersteller durchgeführt wurden.

Erste Versuche, genetische Testungen im psychiatrischen Alltag zu etablieren, wurden mit vorsichtig optimistisch stimmendem Ergebnis durchgeführt. Beispielsweise wurde in der Pharmacogenetics Research Clinic in Toronto die Durchführung einer genetischen Testung von *CYP2D6* und *CYP2C19* mit Interpretationshilfe für das Testergebnis angeboten und sowohl von Behandlern als auch Patienten positiv aufgenommen (56, 148). Auch andere Untersuchungen konnten eine eher positive Einstellung zu pharmakogenetischen Tests in der Psychiatrie zeigen (149, 150). Ein laufendes Projekt, die "Individualizing Medicine: Pharmacogenetics Assessment and Clinical Treatment"-Studie, in Ontario, Kanada, durchgeführt, untersucht die Möglichkeiten und Herausforderungen einer breiteren

Anwendung pharmakogenetischer Tests in einer großen Studienpopulation (151). Die Ergebnisse dieser und anderer Untersuchungen zur Implementierung genetischer Tests in der psychiatrischen Praxis werden zukünftig zeigen, ob deren Durchführung zu einer Verbesserung der Behandlung und einem günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis führen.

Neben diesen Studien zur breiteren Anwendung pharmakogenetischer Tests ist auch die zukünftige Weiterentwicklung bestehender Testverfahren bzw. Entwicklung neuer Methoden insbesondere zur Einbeziehung multipler Einflussfaktoren auf das Ansprechen auf die Behandlung oder UAW erforderlich. Beispielsweise wird an Machine learning-Modellen für die Vorhersage des Ansprechens auf Medikation gearbeitet (152), mit welchen versucht wird, die Komplexität genetischer Faktoren und der Phänotypen stärker als bisher zu berücksichtigen.

Weitere vielversprechende Ansätze für zukünftige Studien zu pharmakogenetischen Einflüssen auf das Ansprechen auf psychotrope Medikation stellen Untersuchungen dar, die funktionelle Auswirkungen der genetischen Varianten stärker einbeziehen. Hier sind beispielsweise Imaging Genetics-Studien zu nennen, welche genetische Marker, strukturelle und funktionelle Variation z.B. in der Magnetresonanztomographie (MRT) sowie klinische Parameter einbeziehen. Erste positive Ergebnisse, v.a. zum 5-HTTLPR und dessen Einfluss auf MRT-Parameter wie beispielsweise frontolimbischer Konnektivität sowie deren Änderung unter Antidepressiva-Behandlung, liegen vor (2).

Die Einbeziehung solcher intermediärer Phänotypen könnte zu einem verbesserten Verständnis biologischer Auswirkungen genetischer Varianten führen. Zukünftige Untersuchungen sollten in großen, gut charakterisierten klinischen Stichproben unter Anwendung etablierter und neuerer genetischer Methoden wie Sequenzierung und Berücksichtigung epigenetischer Faktoren durchgeführt werden, um ein detaillierteres Verständnis der Rolle genetischer Variation in der psychiatrischen Pharmakotherapie und damit eine potentielle zukünftige breitere Anwendung in der klinischen Praxis zu erreichen.

Die im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorgestellten Arbeiten sind eingebettet in nationale und internationale Forschungsbemühungen im Bereich der psychiatrischen Pharmakogenetik. Auch wenn eine klinische Anwendung der hier vorgestellten genetischen Befunde, mit Ausnahme der aktuell unter Einschränkungen von verschiedenen

Expertengruppen empfohlenen Testung von *CYP2D6* und *CYP2C19* noch nicht möglich ist und für eine abschließende Bewertung der erhobenen Ergebnisse unabhängige Replikationsstudien in möglichst größeren, homogenen Stichproben erforderlich ist, leisten die durchgeführten Studien einen Beitrag zur Erforschung genetischer Einflüsse auf das Ansprechen und UAW von Antipsychotika und Antidepressiva.

4. Zusammenfassung

Psychopharmaka sind ein wichtiger Baustein in der Behandlung einer Vielzahl psychiatrischer Erkrankungen. Die Therapie wird jedoch häufig durch unzureichendes Ansprechen auf die Medikation oder teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen erschwert, so dass oft Wechsel der medikamentösen Behandlungsstrategie erforderlich sind. Auch Non-Compliance ist eine verbreitete Folge dieser Einschränkungen der Pharmakotherapie. Eine individuelle Vorhersage, wie eine Person auf ein Medikament ansprechen und ob es zu Nebenwirkungen kommen wird, ist derzeit mit klinischen Prädiktoren nicht möglich. Daher besteht ein großes Interesse an potentiellen biologischen Markern, durch welche eine individualisierte Behandlung ermöglicht werden könnte. Ein wichtiger und vielversprechender Ansatz ist die Pharmakogenetik, welche darauf zielt, genetische Varianten mit relevantem Einfluss auf das Ansprechen auf die Medikation und deren Nebenwirkungen zu identifizieren. In den vorliegenden Arbeiten wurden daher pharmakogenetische Einflüsse auf das Ansprechen auf Antipsychotika und Antidepressiva bzw. Nebenwirkungen der Behandlung untersucht.

In der ersten Arbeit konnte ein signifikanter Einfluss des *ITIH3*-rs2535629 Polymorphismus, welcher wiederholt in großen genomweiten Untersuchungen mit psychiatrischen Erkrankungen, v.a. Schizophrenie, assoziiert wurde, auf das Ansprechen von Negativsymptomen auf die Behandlung mit Clozapin über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten gezeigt werden. Dabei war das G-Allel, welches mit erhöhtem Risiko für psychiatrische Erkrankungen verbunden ist, mit schlechteren Ansprechen auf die Medikation assoziiert. Das Ergebnis der Studie reiht sich in frühere Untersuchungen ein, in denen wiederholt ein Einfluss von Schizophrenie-Risikovarianten auf das Ansprechen auf Antipsychotika gefunden werden konnte, wobei sich in einigen Untersuchungen ähnlich der vorliegenden vor allem ein Einfluss auf die Verbesserung von Negativsymptomen zeigte.

In der zweiten Arbeit wurden zwei Polymorphismen in *CYP3A43*, einem Gen aus der *CYP3A4*-Familie, hinsichtlich eines Einflusses auf das Ansprechen auf verschiedene Antipsychotika untersucht. Ein Polymorphismus, rs472660, war bereits in einer früheren Studie mit dem Ansprechen auf Olanzapin und Olanzapin-Clearance assoziiert worden. Die Assoziation dieses Polymorphismus mit dem Ansprechen auf Antipsychotika konnten wir nicht replizieren, fanden jedoch einen signifikanten Einfluss von rs680055, einem funktionellen *CYP3A43*-Polymorphismus, sowie des rs680055G-rs472660A-Haplotyps auf das Ansprechen auf die Behandlung.

Die dritte Arbeit untersuchte mit einem genomweiten Ansatz genetische Einflüsse auf Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme, eine häufige, mit Komplikationen verbundene und stigmatisierte Nebenwirkung der meisten Antipsychotika, vor allem der zweiten Generation. Hierzu re-analysierten wir eine verfeinerte Teilstichprobe aus der Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Studie, wobei wir ausschließlich Personen, die für die Durchführung von Untersuchungen zu Gewichtszunahme unter Antipsychotika gut geeignet waren, aus der Gesamtstichprobe auswählten. Hier fand sich eine suggestive, jedoch nicht genomweit signifikante Assoziation von rs9346455 nahe *OGFRL1* mit Gewichtszunahme unter Olanzapin, Risperidon und Quetiapin. Das mit höherer Gewichtszunahme verbundene G-Allel war in einer Replikationsstichprobe von mit Olanzapin und Clozapin behandelten Patientinnen und Patienten signifikant mit Gewichtszunahme assoziiert.

Auch in der vierten Arbeit untersuchten wir genetische Einflüsse auf Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme. Aufgrund der Rolle von Varianten in Genen mit Einfluss auf den Glucosestoffwechsel in der Gewichtsregulation wurden für diese Untersuchung Polymorphismen im Gen für Glucagon-like Peptide 1, *GCG*, und dessen Rezeptor, *GLP1R*, ausgewählt und in einer Stichprobe von mit verschiedenen Antipsychotika assoziierten Personen untersucht. Ein signifikanter Einfluss von rs13429709 nahe *GCG* auf Gewichtszunahme bei Personen europäischer Herkunft, welche mit Olanzapin oder Clozapin behandelt wurden, konnte gezeigt werden. Eine explorative Gen-Gen-Interaktionsanalyse zeigte eine signifikante Interaktion von rs2268639 in *GLP1R* mit rs13429709 in *GCG*, auch wenn kein *GLP1R*-Polymorphismus selbst einen signifikanten Einfluss auf die Gewichtszunahme hatte. Je mehr Risikoallele der beiden Polymorphismen vorlagen, desto höher war das Ausmaß der beobachteten Gewichtszunahme.

Die fünfte Arbeit beschäftigte sich mit genetischen Einflüssen auf das Ansprechen auf Antidepressiva bei Personen mit Zwangsstörungen, einer häufig schwer pharmakologisch zu behandelnden Patientengruppe. Hier untersuchten wir genetische Varianten in *CYP2D6* und *CYP2C19* und dadurch bedingten Unterschieden in der klinischen Aktivität beider Enzyme in einer Stichprobe von Patientinnen und Patienten mit Zwangsstörungen, bei denen retrospektiv das Ansprechen auf verschiedene Antidepressiva, Nebenwirkungen und die Gesamtzahl von Behandlungsversuchen erfasst wurden. Hier zeigte sich zwar kein signifikanter Einfluss von *CYP2D6* und *CYP2C19* auf das Ansprechen auf einzelne

Medikamente bzw. deren Nebenwirkungen, wir fanden jedoch signifikant mehr vorangegangene medikamentöse Behandlungsversuche bei Personen mit genetisch bedingt schneller oder langsamer klinischer CYP2D6-Aktivität.

Die vorliegenden Studien unterliegen einigen gemeinsamen Limitationen, wie limitierter Stichprobengröße, heterogenen Stichproben und nicht vorliegenden Plasmaspiegeln. Auch stehen unabhängige Replikationen der vorgestellten Ergebnisse noch aus, bevor die klinische Relevanz der Befunde abschließend beurteilt werden kann.

Dennoch leisten die vorgestellten Arbeiten einen wichtigen Beitrag zur pharmakogenetischen Forschung in der Psychiatrie. Auch wenn das Ziel einer Anwendung pharmakogenetischer Befunde in der klinischen Praxis aktuell mit wenigen Ausnahmen noch nicht erreicht ist, liegen erste vorsichtige Anwendungsempfehlungen, z.B. für die Berücksichtigung von *CYP2D6*- und *CYP2C19*-Genotypen in der Pharmakotherapie, vor. Zukünftige, größere Studien mit detaillierter Phänotypisierung und Berücksichtigung von Kosten-Nutzen-Daten werden helfen, den Stellenwert einer breiteren Anwendung von Pharmakogenetik in der psychiatrischen Behandlung zu beurteilen.

5. Literatur

1. Brandl EJ, Kennedy JL, Muller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotics. *Can J Psychiatry*. 2014;59(2):76-88.
2. Lett TA, Walter H, Brandl EJ. Pharmacogenetics and Imaging-Pharmacogenetics of Antidepressant Response: Towards Translational Strategies. *CNS Drugs*. 2016;30(12):1169-89.
3. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):521-90.
4. O'Dushlaine C, Ripke S, Ruderfer DM, Hamilton SP, Fava M, Iosifescu DV, et al. Rare copy number variation in treatment-resistant major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014;76(7):536-41.
5. Tiwari AK, Need AC, Lohoff FW, Zai CC, Chowdhury NI, Muller DJ, et al. Exome sequence analysis of Finnish patients with clozapine-induced agranulocytosis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(4):403-5.
6. Drogemoller BI, Wright GE, Niehaus DJ, Emsley R, Warnich L. Next-generation sequencing of pharmacogenes: a critical analysis focusing on schizophrenia treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(12):666-74.
7. Menke A, Binder EB. Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(3):395-404.
8. Kular L, Kular S. Epigenetics applied to psychiatry: Clinical opportunities and future challenges. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018.
9. Muller DJ, Brandl EJ, Degenhardt F, Domschke K, Grabe H, Gruber O, et al. [Pharmacogenetics in psychiatry: state of the art]. *Nervenarzt*. 2018.
10. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1081-90.
11. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):763-72.
12. Hwang R, Zai C, Tiwari A, Muller DJ, Arranz MJ, Morris AG, et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(3):200-18.
13. Huang E, Zai CC, Lisoway A, Maciukiewicz M, Felsky D, Tiwari AK, et al. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: a Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(5).
14. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res*. 1998;32(2):93-9.
15. Chen SF, Shen YC, Chen CH. HTR2A A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(2):285-92.
16. Dolzan V, Serretti A, Mandelli L, Koprivsek J, Kastelic M, Plesnicar BK. Acute antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia: association with serotonin transporter promoter genotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1562-6.

17. Vazquez-Bourgon J, Arranz MJ, Mata I, Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Medina-Gonzalez L, et al. Serotonin transporter polymorphisms and early response to antipsychotic treatment in first episode of psychosis. *Psychiatry Res.* 2010;175(3):189-94.
18. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet.* 2000;355(9215):1615-6.
19. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(5):509-33.
20. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J.* 2010;10(1):20-9.
21. Ozdemir V, Kalow W, Okey AB, Lam MS, Albers LJ, Reist C, et al. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C-->A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(6):603-7.
22. Papazisis G, Goulas A, Sarrigiannidis A, Bargiota S, Antoniadis D, Raikos N, et al. ABCB1 and CYP2D6 polymorphisms and treatment response of psychotic patients in a naturalistic setting. *Hum Psychopharmacol.* 2018;33(1).
23. Fond G, d'Albis MA, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WW, et al. The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Bull.* 2015;41(3):559-73.
24. Pouget JG, Shams TA, Tiwari AK, Muller DJ. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(4):555-66.
25. Zai CC, De Luca V, Hwang RW, Voineskos A, Muller DJ, Remington G, et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry.* 2007;12(9):794-5.
26. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(1):105-19.
27. Lerer B, Segman RH, Tan EC, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(3):411-25.
28. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry.* 2008;13(5):544-56.
29. Kobylecki CJ, Jakobsen KD, Hansen T, Jakobsen IV, Rasmussen HB, Werge T. CYP2D6 genotype predicts antipsychotic side effects in schizophrenia inpatients: a retrospective matched case-control study. *Neuropsychobiology.* 2009;59(4):222-6.
30. Liou YJ, Wang YC, Bai YM, Lin CC, Yu SC, Liao DL, et al. Cytochrome P-450 2D6*10 C188T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology.* 2004;49(4):167-73.
31. Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, Ioannidis JP. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(3):151-8.

32. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-96.
33. Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC, et al. Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatr Genet*. 2005;15(4):285-9.
34. Sicard MN, Zai CC, Tiwari AK, Souza RP, Meltzer HY, Lieberman JA, et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2010;11(11):1561-71.
35. De Luca V, Mueller DJ, de Bartolomeis A, Kennedy JL. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):697-704.
36. Wallace TJ, Zai CC, Brandl EJ, Muller DJ. Role of 5-HT(2C) receptor gene variants in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2011;4:83-93.
37. Opgen-Rhein C, Brandl EJ, Muller DJ, Neuhaus AH, Tiwari AK, Sander T, et al. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. *Pharmacogenomics*. 2010;11(6):773-80.
38. Brandl EJ, Frydrychowicz C, Tiwari AK, Lett TA, Kitzrow W, Buttner S, et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;38(2):134-41.
39. Lett TA, Wallace TJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Muller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2012;17(3):242-66.
40. Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Chowdhury NI, Lieberman JA, Meltzer HY, et al. No evidence for a role of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) and adiponectin (ADIPOQ) genes in antipsychotic-induced weight gain. *Psychiatry Res*. 2014;219(2):255-60.
41. Chowdhury NI, Remington G, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic-induced side effects and agranulocytosis. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(2):156-65.
42. Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, Alfirevic A, Duncan L, Fourches D, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun*. 2014;5:4757.
43. Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI, Muller DJ, Gregersen PK, Lee AT, et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(9):904-12.
44. Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(9):2103-9.
45. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
46. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
47. Tansey KE, Guipponi M, Hu X, Domenici E, Lewis G, Malafosse A, et al. Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biol Psychiatry*. 2013;73(7):679-82.

48. Praschak-Rieder N, Kennedy J, Wilson AA, Hussey D, Boovariwala A, Willeit M, et al. Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):327-31.
49. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007;12(3):247-57.
50. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(4):239-58.
51. Gvozdic K, Brandl EJ, Taylor DL, Muller DJ. Genetics and personalized medicine in antidepressant treatment. *Curr Pharm Des*. 2012;18(36):5853-78.
52. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;45:183-94.
53. Zou YF, Wang F, Feng XL, Li WF, Tao JH, Pan FM, et al. Meta-analysis of FKBP5 gene polymorphisms association with treatment response in patients with mood disorders. *Neurosci Lett*. 2010;484(1):56-61.
54. Kawaguchi DM, Glatt SJ. GRIK4 polymorphism and its association with antidepressant response in depressed patients: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2014;15(11):1451-9.
55. Yan T, Wang L, Kuang W, Xu J, Li S, Chen J, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry*. 2014;6(3):241-51.
56. Muller DJ, Kekin I, Kao AC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(5):554-71.
57. Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M, Muller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168B(4):274-83.
58. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010;15(5):473-500.
59. Frye MA, McElroy SL, Prieto ML, Harper KL, Walker DL, Kung S, et al. Clinical risk factors and serotonin transporter gene variants associated with antidepressant-induced mania. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(2):174-80.
60. Daray FM, Thommi SB, Ghaemi SN. The pharmacogenetics of antidepressant-induced mania: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2010;12(7):702-6.
61. Garfield LD, Muller DJ, Kennedy JL, Mulsant BH, Reynolds CF, 3rd, Teitelbaum SL, et al. Genetic variation in the serotonin transporter and HTR1B receptor predicts reduced bone formation during serotonin reuptake inhibitor treatment in older adults. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(5):404-10.
62. Staeker J, Leucht S, Laika B, Steimer W. Polymorphisms in serotonergic pathways influence the outcome of antidepressant therapy in psychiatric inpatients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(1):20-31.
63. Perroud N, Bondolfi G, Uher R, Gex-Fabry M, Aubry JM, Bertschy G, et al. Clinical and genetic correlates of suicidal ideation during antidepressant treatment in a depressed outpatient sample. *Pharmacogenomics*. 2011;12(3):365-77.
64. Brent D, Melhem N, Ferrell R, Emslie G, Wagner KD, Ryan N, et al. Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(2):190-7.

65. Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(1):1-9.
66. Garriock HA, Kraft JB, Shyn SI, Peters EJ, Yokoyama JS, Jenkins GD, et al. A genome-wide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):133-8.
67. Ising M, Lucae S, Binder EB, Bettecken T, Uhr M, Ripke S, et al. A genome-wide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(9):966-75.
68. Uher R, Perroud N, Ng MY, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *Am J Psychiatry*. 2010;167(5):555-64.
69. Investigators G, Investigators M, Investigators SD. Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies. *Am J Psychiatry*. 2013;170(2):207-17.
70. Biernacka JM, Sangkuhl K, Jenkins G, Whaley RM, Barman P, Batzler A, et al. The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment response. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e553.
71. Adkins DE, Clark SL, Aberg K, Hettema JM, Bukszar J, McClay JL, et al. Genome-wide pharmacogenomic study of citalopram-induced side effects in STAR*D. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e129.
72. Jenkins A, Apud JA, Zhang F, Decot H, Weinberger DR, Law AJ. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(9):2170-8.
73. Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, Koga M, Okochi T, Yoshimura R, et al. Identification of novel candidate genes for treatment response to risperidone and susceptibility for schizophrenia: integrated analysis among pharmacogenomics, mouse expression, and genetic case-control association approaches. *Biol Psychiatry*. 2010;67(3):263-9.
74. Porcelli S, Lee SJ, Han C, Patkar AA, Serretti A, Pae CU. CACNA1C gene and schizophrenia: a case-control and pharmacogenetic study. *Psychiatr Genet*. 2015;25(4):163-7.
75. Ruderfer DM, Charney AW, Readhead B, Kidd BA, Kahler AK, Kenny PJ, et al. Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response: a genomic medicine approach. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(4):350-7.
76. Brandl EJ, Lett TA, Chowdhury NI, Tiwari AK, Bakanidze G, Meltzer HY, et al. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):131-5.
77. Diarra-Mehrpour M, Sarafan N, Bourguignon J, Bonnet F, Bost F, Martin JP. Human inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3 gene. Genomic organization, promoter analysis, and gene linkage. *J Biol Chem*. 1998;273(41):26809-19.
78. Han D, Choi MR, Jung KH, Kim N, Kim SK, Chai JC, et al. Global transcriptome profiling of genes that are differentially regulated during differentiation of mouse embryonic neural stem cells into astrocytes. *J Mol Neurosci*. 2015;55(1):109-25.
79. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics C. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1371-9.
80. Sasayama D, Hori H, Yamamoto N, Nakamura S, Teraishi T, Tatsumi M, et al. ITIH3 polymorphism may confer susceptibility to psychiatric disorders by altering the expression levels of GLT8D1. *J Psychiatr Res*. 2014;50:79-83.

81. Scott LJ, Muglia P, Kong XQ, Guan W, Flickinger M, Upmanyu R, et al. Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(18):7501-6.
82. Psychiatric GCBWDWG. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*. 2011;43(10):977-83.
83. Hamshere ML, Walters JT, Smith R, Richards AL, Green E, Grozeva D, et al. Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):708-12.
84. Li Z, Xiang Y, Chen J, Li Q, Shen J, Liu Y, et al. Loci with genome-wide associations with schizophrenia in the Han Chinese population. *Br J Psychiatry*. 2015;207(6):490-4.
85. Finseth PI, Sonderby IE, Djurovic S, Agartz I, Malt UF, Melle I, et al. Association analysis between suicidal behaviour and candidate genes of bipolar disorder and schizophrenia. *J Affect Disord*. 2014;163:110-4.
86. Huang E, Maciukiewicz M, Zai CC, Tiwari AK, Li J, Potkin SG, et al. Preliminary evidence for association of genome-wide significant DRD2 schizophrenia risk variant with clozapine response. *Pharmacogenomics*. 2016;17(2):103-9.
87. Lett TA, Tiwari AK, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Voineskos AN, et al. The putative functional rs1045881 marker of neurexin-1 in schizophrenia and clozapine response. *Schizophr Res*. 2011;132(2-3):121-4.
88. Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kissling W, Kane JM. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2009(438):7-14.
89. Porcelli S, Pae CU, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. The influence of AHI1 variants on the diagnosis and treatment outcome in schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2015;16(2):2517-29.
90. Kang SG, Na KS, Lee HJ, Chee IS, Lee K, Lee J. DRD2 genotypic and haplotype variation is associated with improvements in negative symptoms after 6 weeks' amisulpride treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(2):158-62.
91. Brandl EJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Lett TA, Meltzer HY, Kennedy JL, et al. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(1):29-34.
92. Bigos KL, Bies RR, Pollock BG, Lowy JJ, Zhang F, Weinberger DR. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance. *Mol Psychiatry*. 2011;16(6):620-5.
93. Agarwal V, Kommaddi RP, Valli K, Ryder D, Hyde TM, Kleinman JE, et al. Drug metabolism in human brain: high levels of cytochrome P4503A43 in brain and metabolism of anti-anxiety drug alprazolam to its active metabolite. *PLoS One*. 2008;3(6):e2337.
94. Chen CP, Chang SJ, Chern SR, Wu PS, Chen YT, Su JW, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a de novo interstitial deletion of 7q (7q22.1-->q31.1). *Gene*. 2013;521(2):311-5.
95. Stone A, Ratnasinghe LD, Emerson GL, Modali R, Lehman T, Runnells G, et al. CYP3A43 Pro(340)Ala polymorphism and prostate cancer risk in African Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1257-61.
96. Justenhoven C, Winter S, Hamann U, Haas S, Fischer HP, Pesch B, et al. The frameshift polymorphism CYP3A43_74_delA is associated with poor differentiation of breast tumors. *Cancer*. 2010;116(23):5358-64.

97. Muller DJ, Klempan TA, De Luca V, Sicard T, Volavka J, Czobor P, et al. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2005;379(2):81-9.
98. Hwang R, Souza RP, Tiwari AK, Zai CC, Muller DJ, Potkin SG, et al. Gene-gene interaction analyses between NMDA receptor subunit and dopamine receptor gene variants and clozapine response. *Pharmacogenomics*. 2011;12(2):277-91.
99. Cauffiez C, Lo-Guidice JM, Chevalier D, Allorge D, Hamdan R, Lhermitte M, et al. First report of a genetic polymorphism of the cytochrome P450 3A43 (CYP3A43) gene: identification of a loss-of-function variant. *Hum Mutat*. 2004;23(1):101.
100. Zeigler-Johnson C, Friebel T, Walker AH, Wang Y, Spangler E, Panossian S, et al. CYP3A4, CYP3A5, and CYP3A43 genotypes and haplotypes in the etiology and severity of prostate cancer. *Cancer Res*. 2004;64(22):8461-7.
101. Nurmi EL, Spilman SL, Whelan F, Scahill LL, Aman MG, McDougle CJ, et al. Moderation of antipsychotic-induced weight gain by energy balance gene variants in the RUPP autism network risperidone studies. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e274.
102. Need AC, Keefe RS, Ge D, Grossman I, Dickson S, McEvoy JP, et al. Pharmacogenetics of antipsychotic response in the CATIE trial: a candidate gene analysis. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(7):946-57.
103. Tiwari HK, Patki A, Lieberman J, Stroup TS, Allison DB, Leibel RL, et al. Association of Allelic Variation in Genes Mediating Aspects of Energy Homeostasis with Weight Gain during Administration of Antipsychotic Drugs (CATIE Study). *Front Genet*. 2011;2:56.
104. Adkins DE, Aberg K, McClay JL, Bukszar J, Zhao Z, Jia P, et al. Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2011;16(3):321-32.
105. Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Nurmi EL, Chowdhury NI, Arenovich T, et al. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in the CATIE sample. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(4):352-6.
106. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
107. Tiwari AK, Brandl EJ, Weber C, Likhodi O, Zai CC, Hahn MK, et al. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(1):11-7.
108. Oeschger FM, Wang WZ, Lee S, Garcia-Moreno F, Goffinet AM, Arbones ML, et al. Gene expression analysis of the embryonic subplate. *Cereb Cortex*. 2012;22(6):1343-59.
109. Buchser WJ, Smith RP, Pardinas JR, Haddox CL, Hutson T, Moon L, et al. Peripheral nervous system genes expressed in central neurons induce growth on inhibitory substrates. *PLoS One*. 2012;7(6):e38101.
110. Brandl EJ, Tiwari AK, Lett TA, Shaikh SA, Lieberman JA, Meltzer HY, et al. Exploratory study on association of genetic variation in TBC1D1 with antipsychotic-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(2):183-7.
111. Brandl EJ, Tiwari AK, Chowdhury NI, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, et al. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics*. 2014;15(4):423-31.
112. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1243:E55-74.

113. Burmeister MA, Ayala J, Drucker DJ, Ayala JE. Central glucagon-like peptide 1 receptor-induced anorexia requires glucose metabolism-mediated suppression of AMPK and is impaired by central fructose. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(7):E677-85.
114. Poleni PE, Akieda-Asai S, Koda S, Sakurai M, Bae CR, Senba K, et al. Possible involvement of melanocortin-4-receptor and AMP-activated protein kinase in the interaction of glucagon-like peptide-1 and leptin on feeding in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;420(1):36-41.
115. Herzberg-Schafer S, Heni M, Stefan N, Haring HU, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14 Suppl 3:85-90.
116. Dixit TS, Sharma AN, Lucot JB, Elased KM. Antipsychotic-like effect of GLP-1 agonist liraglutide but not DPP-IV inhibitor sitagliptin in mouse model for psychosis. *Physiol Behav.* 2013;114-115:38-41.
117. Smith GC, Vickers MH, Cognard E, Shepherd PR. Clozapine and quetiapine acutely reduce glucagon-like peptide-1 production and increase glucagon release in obese rats: implications for glucose metabolism and food choice behaviour. *Schizophr Res.* 2009;115(1):30-40.
118. Lykkegaard K, Larsen PJ, Vrang N, Bock C, Bock T, Knudsen LB. The once-daily human GLP-1 analog, liraglutide, reduces olanzapine-induced weight gain and glucose intolerance. *Schizophr Res.* 2008;103(1-3):94-103.
119. Flint A, Kapitza C, Zdravkovic M. The once-daily human GLP-1 analogue liraglutide impacts appetite and energy intake in patients with type 2 diabetes after short-term treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(10):958-62.
120. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:d7771.
121. Torekov SS, Ma L, Grarup N, Hartmann B, Hainerova IA, Kielgast U, et al. Homozygous carriers of the G allele of rs4664447 of the glucagon gene (GCG) are characterised by decreased fasting and stimulated levels of insulin, glucagon and glucagon-like peptide (GLP)-1. *Diabetologia.* 2011;54(11):2820-31.
122. Laukkanen O, Lindstrom J, Eriksson J, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Polymorphisms in the SLC2A2 (GLUT2) gene are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes.* 2005;54(7):2256-60.
123. Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(1):107-29.
124. Jenike MA. Clinical practice. Obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* 2004;350(3):259-65.
125. Brandl EJ, Muller DJ, Richter MA. Pharmacogenetics of obsessive-compulsive disorders. *Pharmacogenomics.* 2012;13(1):71-81.
126. Zai G, Brandl EJ, Muller DJ, Richter MA, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antidepressant treatment in obsessive-compulsive disorder: an update and implications for clinicians. *Pharmacogenomics.* 2014;15(8):1147-57.
127. Muller DJ, Brandl EJ, Hwang R, Tiwari AK, Sturgess JE, Zai CC, et al. The AmpliChip(R) CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(8):897-903.

128. Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Muller DJ, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(2):176-81.
129. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(2):234-42.
130. Borges S, Desta Z, Jin Y, Faouzi A, Robarge JD, Philips S, et al. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(4):450-8.
131. Peñas-Lledó EM, Dorado P, Agüera Z, Gratacós M, Estivil IX, Fernández-Aranda F, et al. CYP2D6 polymorphisms in patients with eating disorders. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(2):173-5.
132. Van Nieuwerburgh FC, Denys DA, Westenberg HG, Deforce DL. Response to serotonin reuptake inhibitors in OCD is not influenced by common CYP2D6 polymorphisms. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2009;13(1):345-8.
133. Wankerl M, Miller R, Kirschbaum C, Hennig J, Stalder T, Alexander N. Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e402.
134. Quilty LC, Marshe V, Lobo DS, Harkness KL, Muller DJ, Bagby RM. Childhood Abuse History in Depression Predicts Better Response to Antidepressants with Higher Serotonin Transporter Affinity: A Pilot Investigation. *Neuropsychobiology*. 2016;74(2):78-83.
135. Okada S, Morinobu S, Fuchikami M, Segawa M, Yokomaku K, Kataoka T, et al. The potential of SLC6A4 gene methylation analysis for the diagnosis and treatment of major depression. *J Psychiatr Res*. 2014;53:47-53.
136. Xu Z, Reynolds GP, Yuan Y, Shi Y, Pu M, Zhang Z. TPH-2 Polymorphisms Interact with Early Life Stress to Influence Response to Treatment with Antidepressant Drugs. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(11).
137. Chang HS, Lee HY, Cha JH, Won ES, Ham BJ, Kim B, et al. Interaction of 5-HTT and HTR1A gene polymorphisms in treatment responses to mirtazapine in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):446-54.
138. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):442-73.
139. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62.
140. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Muller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2016.
141. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(5):402-8.
142. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-34.
143. Bschor T, Baethge C, Hiemke C, Muller-Oerlinghausen B. [Genetic tests for controlling treatment with antidepressants]. *Nervenarzt*. 2017;88(5):495-9.

144. Arandjelovic K, Eyre HA, Lenze E, Singh AB, Berk M, Bousman C. The role of depression pharmacogenetic decision support tools in shared decision making. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017.
145. Herbild L, Andersen SE, Werge T, Rasmussen HB, Jurgens G. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;113(4):266-72.
146. Winner J, Allen JD, Altar CA, Spahic-Mihajlovic A. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e242.
147. Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res*. 2018;96:100-7.
148. Walden LM, Brandl EJ, Changasi A, Sturgess JE, Soibel A, Notario JF, et al. Physicians' opinions following pharmacogenetic testing for psychotropic medication. *Psychiatry Res*. 2015;229(3):913-8.
149. Lanktree MB, Zai G, Vanderbeek LE, Giuffra DE, Smithson DS, Kipp LB, et al. Positive perception of pharmacogenetic testing for psychotropic medications. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(3):287-91.
150. Avey JP, Hiratsuka VY, Beans JA, Trinidad SB, Tyndale RF, Robinson RF. Perceptions of pharmacogenetic research to guide tobacco cessation by patients, providers and leaders in a tribal healthcare setting. *Pharmacogenomics*. 2016;17(4):405-15.
151. Herbert D, Neves-Pereira M, Baidya R, Cheema S, Groleau S, Shahmirian A, et al. Genetic testing as a supporting tool in prescribing psychiatric medication: Design and protocol of the IMPACT study. *J Psychiatr Res*. 2017.
152. Maciukiewicz M, Marshe VS, Hauschild AC, Foster JA, Rotzinger S, Kennedy JL, et al. GWAS-based machine learning approach to predict duloxetine response in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2018;99:62-8.

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte, für die große Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit. Sehr herzlich danke ich Prof. Dr. Meryam Schouler-Ocak, leitende Oberärztin der Psychiatrischen Institutsambulanz (PIA) der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus für die kontinuierliche Förderung meiner beruflichen Entwicklung.

Ganz besonderer Dank gilt Prof. Daniel Müller und Prof. James Kennedy, beide am Centre for Addiction and Mental Health in Toronto, Kanada, ohne deren langjährige, anhaltende Unterstützung, Supervision und intensive Zusammenarbeit im Bereich der Pharmakogenetik meine wissenschaftliche Laufbahn nicht den jetzigen Weg hätte einschlagen können.

Großer Dank gilt auch allen Kolleginnen und Kollegen aus Toronto und Berlin, die eine Vielzahl von Projekten auf vielfältige Weise tatkräftig unterstützt haben, sowie den Kollaborationspartnern früherer und aktueller Forschungsprojekte.

Ohne die uneingeschränkte Unterstützung meiner Familie, insbesondere meiner Eltern und meines Mannes, wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Meinen Kindern danke ich dafür, dass sie zwar die Fertigstellung der Habilitation nicht beschleunigt haben, aber immer für den notwendigen Ausgleich im Leben sorgen.

Großer Dank geht an Ulrich Brandl, Mirjam Brandl und Jenny Jesuthasan für ihr gründliches Korrekturlesen der Arbeit.

Allen meinen Freundinnen und Freunden danke ich für vielfältige Hilfestellungen, Mut machende Gespräche und weisen Rat in allen Lebenslagen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift