

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

DISSERTATION

Genetische Determinanten der Gewichtszunahme unter
Behandlung mit atypischen Antipsychotika -
Assoziation mit Polymorphismen des *GAD2*-, des Adiponektin-
und des *CYP2D6*-Gens

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Verena Anna Christina Faller

aus Stuttgart

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstract deutsch.....	V
Abstract englisch	VII
1. Einleitung	1
1.1. Relevanz und Auswirkungen der Gewichtszunahme unter der Therapie mit atypischen Antipsychotika.....	1
1.2. Mechanismen der Atypika-induzierten Gewichtszunahme.....	3
1.2.1. Allgemeine klinische Aspekte	3
1.2.2. Beeinflussung der zentralnervösen Regulation der Energiehomöostase.....	4
1.2.3. Genetische Grundlagen	7
1.3. Kandidatengene der Atypika-induzierten Gewichtszunahme.....	9
1.3.1. Pharmakodynamik.....	9
1.3.2. Pharmakokinetik	11
1.3.3. Hormonelle und andere molekulare Modulatoren der Energiehomöostase.....	13
1.4. Zielsetzung und Fragestellung.....	17
2. Material und Methoden.....	20
2.1. Studienplanung.....	20
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.3. Klinische Datensammlung	21
2.4. Molekulargenetische Analyse	21
2.4.1. DNA-Extraktion	21
2.4.2. TaqMan®-PCR	22
2.5. Statistische Datenanalyse.....	26
3. Ergebnisse	29
3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	29
3.2. <i>GAD2</i>	35
3.2.1. Deskriptive Statistik	35
3.2.2. (Ko-)Varianzanalysen und Post-Hoc-Tests.....	39
3.2.3. HaploView.....	41
3.3. <i>ADIPOQ</i>	43
3.3.1. Deskriptive Statistik	43
3.3.2. (Ko-)Varianzanalysen und Post-Hoc-Tests.....	49
3.3.3. HaploView.....	51
3.4. <i>CYP2D6</i>	53
3.4.1. Deskriptive Statistik	53
3.4.2. (Ko-)Varianzanalysen und Post-Hoc-Test.....	55
4. Diskussion.....	57
4.1. Kritische Betrachtung der <i>GAD2</i> -Polymorphismen	57
4.2. Kritische Betrachtung der <i>ADIPOQ</i> -Polymorphismen.....	59
4.3. Kritische Betrachtung des <i>CYP2D6</i> -Polymorphismus.....	61
4.4. Kandidatengenübergreifende Limitationen	63
4.5. Ausblick	65
5. Abbildungsverzeichnis.....	68
6. Tabellenverzeichnis	69
7. Literaturverzeichnis	70

Eidesstattliche Erklärung
Lebenslauf
Danksagung

Abstract deutsch

Unter der Therapie mit atypischen Antipsychotika wird als unerwünschte Arzneimittelwirkung häufig eine teilweise massive Gewichtszunahme beobachtet, die zu Folgeerkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulären Leiden, zu einer Stigmatisierung sowie zu Incompliance bezüglich der Medikamenteneinnahme führen kann. Ihr Ausmaß variiert interindividuell jedoch oft erheblich. Dieser Umstand kann nicht allein auf Unterschiede in der eingesetzten antipsychotischen Substanz oder andere externe Einflüsse zurückgeführt werden. Zwillingsstudien legen genetische Faktoren nahe. Ziel dieser Arbeit war es, Polymorphismen dreier in den Energiestoffwechsel bzw. die Pharmakokinetik involvierter Gene, *GAD2*, *ADIPOQ* und *CYP2D6*, hinsichtlich einer Assoziation mit der Atypika-induzierten Zunahme zu untersuchen und so langfristig zur Etablierung einer personalisierten antipsychotischen Behandlung mit Abschätzung des individuellen genetischen Risikos einer Gewichtszunahme vor Therapiebeginn beizutragen.

Die vorliegende Assoziationsstudie wurde in retrospektivem Fall-Kontroll-Design durchgeführt und beobachtete die wöchentliche Gewichtsentwicklung von 125 schizophrenen oder schizoaffektiv erkrankten Patienten der Charité-Campus Benjamin Franklin und -Campus Mitte über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen nach Einstellung auf ein Atypikum. Die molekulargenetische Analyse der ausgewählten SNPs rs2236418, rs992990 und rs928197 in *GAD2*, rs266729, rs2241766, rs1501299 und rs17366743 in *ADIPOQ* sowie rs3892097 in *CYP2D6* erfolgte mittels TaqMan®-PCR. Für die statistische Datenauswertung kamen SPSS 18.0 und HaploView 4.1 zur Anwendung. Sie umfasste im Wesentlichen (Ko-)Varianzanalysen und Chi-Quadrat-Test.

Für den Adiponektin-Polymorphismus rs266729 (-11377C/G) zeigte sich eine signifikante Assoziation mit Gewichtszunahme (ANOVA: $p=0.019$, ANCOVA: $p=0.018$), wobei sich das seltenere G-Allel gegenüber dem Wildtyp C als Risikoallel für eine mindestens 7%-ige Steigerung des Körpergewichts bis zur sechsten Beobachtungswoche erwies. G-Allelträger und für das C-Allel homozygote Studienteilnehmer unterschieden sich in ihrer prozentualen Zunahme hochsignifikant voneinander ($p=0.006$). Für die übrigen SNPs, für die in der Literatur teilweise Positiv- und/oder Negativbefunde beschrieben sind, die partiell jedoch auch noch nicht in diesem Zusammenhang untersucht wurden, konnte hier keine Korrelation mit einer Atypika-induzierten Gewichtszunahme nachgewiesen werden.

Bislang existiert keine Veröffentlichung einer signifikanten Assoziation von rs266729 mit der Gewichtszunahme unter Atypikatherapie. Das Resultat der vorgelegten Analyse steht im Widerspruch zu einem dokumentierten Negativergebnis einer anderen Studie, jedoch passt es zu der für den SNP beschriebenen Auslösung einer Hypoadiponektinämie, die mit einem erhöhten Risiko für das metabolische Syndrom einhergeht. Bezüglich der weiteren untersuchten Polymorphismen besteht aufgrund der teils widersprüchlichen bzw. dünnen Studienlage ebenfalls weiterer Forschungsbedarf, um ihre Rolle bei der Gewichtszunahme unter atypischer Behandlung abschließend beurteilen zu können.

Abstract englisch

Treatment with atypical antipsychotics can lead to massive weight gain and cause obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, stigmatization and non-compliance. The observed interindividual variability cannot be explained by the prescribed antipsychotic or other external influences alone. Twin studies suggest that genetic factors play an important role. We investigated the association of polymorphisms of three candidate genes, *GAD2*, *ADIPOQ* and *CYP2D6*, known to be involved in energy metabolism or pharmacokinetics, with antipsychotic-induced weight gain. The aim of the study was to contribute to a future personalized antipsychotic treatment by incorporating an individual's risk for weight gain in treatment decisions.

This association study was conducted in a retrospective case-control design. The weight of 125 schizophrenic or schizoaffective patients from Charité-Campus Benjamin Franklin and -Campus Mitte was recorded weekly over a period of at least six weeks after initiation of an atypical antipsychotic medication. Genotyping of the polymorphisms rs2236418, rs992990 and rs928197 in *GAD2*, rs266729, rs2241766, rs1501299 and rs17366743 in *ADIPOQ* as well as rs3892097 in *CYP2D6* was performed using established TaqMan®-assays. Statistical analyses were accomplished using SPSS 18.0 and HaploView 4.1 and mainly included analyses of (co-)variance and chi-square test.

The *ADIPOQ* variant rs266729 (-11377C/G) showed significant association with weight gain (ANOVA: $p=0.019$, ANCOVA: $p=0.018$) with the rarer G allele representing a risk factor for an increase in body weight of 7% or more after six weeks of treatment. The difference in percent weight gain between G allele carriers and patients being homozygous for the wild type C allele turned out to be highly significant ($p=0.006$). Consistent with some and contradictory to other previous studies, the other SNPs were not associated with weight gain.

To our knowledge, this is the first report that demonstrates a significant association of rs266729 with antipsychotic-related weight gain. One potential mechanism may be hypoadiponectinemia that increases the risk of developing metabolic syndrome and has been previously associated with this polymorphism. Since the results of this study are partially conflicting with previous ones and only limited information on the investigated variants is available, future research is required to further elucidate their role in antipsychotic-induced weight gain.

1. Einleitung

1.1. Relevanz und Auswirkungen der Gewichtszunahme unter der Therapie mit atypischen Antipsychotika

Mit der Einführung antipsychotisch wirkender Medikamente Mitte des letzten Jahrhunderts hat sich die Therapie psychiatrischer Erkrankungen entscheidend verbessert. Wurden die Patienten von der Antike über das Mittelalter bis in die Neuzeit hinein noch durch exzessive physische Anstrengungen, Aderlässe, Hungerkuren, Applikation von Emetika oder Laxanzien und die dadurch hervorgerufene Erschöpfung „behandelt“, so eröffneten sich im Zug der Entwicklung erster Antipsychotika völlig neue Therapieformen.¹ Besonders gegenüber den bis dahin in großen psychiatrischen Anstalten gängigen Fixierungen mittels Zwangsjacken oder künstlich hervorgerufenen Insulinkomata zur Ruhigstellung von psychisch Kranken stellten diese Pharmaka einen deutlichen Fortschritt auf dem Weg zu einer humaneren Psychiatrie dar.² Ihre Entdeckung reformierte diese und ließ die Hospitalisierungszahlen weltweit sinken, die ambulante und teilstationäre Behandlung dafür an Bedeutung gewinnen.³ Psychiatrische Erkrankungen wie die mit einer Lebenszeitprävalenz von 1% einhergehende Schizophrenie können seither effektiv und symptomorientiert behandelt werden.

Neben den Antipsychotika der ersten Generation gibt es heutzutage auch neuere, sogenannte atypische Antipsychotika. Während das klinische Wirkungsprofil beider Medikamentengenerationen die schizophrenen Störungen sowie psychiatrische Notfallsituationen mit psychomotorischen Erregungszuständen und Aggressivität umfasst, finden die Atypika u. a. auch zunehmend Anwendung bei Angst- und Zwangsstörungen, therapieresistenten depressiven bzw. bipolaren Erkrankungen und Persönlichkeitsstörungen. Für Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Amisulprid zeigte eine Metaanalyse von Leucht und Mitarbeitern sowohl eine bessere Gesamteffektivität gegenüber klassischen Neuroleptika als auch Vorteile bei der Behandlung der im Rahmen von Schizophrenien auftretenden Negativsymptomatik.⁴

Der eigentliche Wirkmechanismus der Antipsychotika ist bis heute noch weitgehend unbekannt. Gesichert ist aber ihre hemmende Wirkung auf die dopaminerge Überaktivität im Gehirn schizophrener Patienten durch die Blockade von D₂-Dopaminrezeptoren. Einige Antipsychotika agieren zusätzlich vorrangig antagonistisch an Serotonin (5-HT)-, muskarinischen Acetylcholin (mACh)-, Adreno (α₁)- und Histaminrezeptoren (H₁). Be-

sonders Clozapin, Olanzapin und Risperidon besitzen als atypische Antipsychotika eine vergleichsweise hohe Affinität zu Serotoninrezeptoren.⁵

Hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen bestehen ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen konventionellen und atypischen Antipsychotika. Auf Seiten der konventionellen Antipsychotika dominieren extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, die sich klinisch zum Beispiel in Form von Parkinsonoiden, Dystonien, Akathisie oder Früh- und Spätdyskinesien äußern. Unter Atypika treten diese Effekte signifikant seltener auf. Deren unerwünschte Wirkungen betreffen vorrangig den Metabolismus von Fetten und Kohlenhydraten. So wird unter Atypikamedikation neben Dyslipidämien und Störungen der Glucosetoleranz bis hin zum Diabetes mellitus häufig eine substantielle Gewichtszunahme beobachtet und es kommt bei den entsprechend behandelten Patienten vielfach zu Präadipositas (Body-Mass-Index=BMI ≥ 25 kg/m²) und Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²). Das Risiko der Entwicklung eines metabolischen Syndroms, zu dem nach Definition der International Diabetes Foundation (IDF) von 2005 außer einer zentralen Adipositas (Taillenumfang ≥ 94 cm bei Männern, ≥ 80 cm bei Frauen) noch mindestens zwei der nachfolgend aufgeführten Kriterien wie erhöhte Nüchternblutzuckerwerte bzw. ein bereits manifester Diabetes mellitus Typ 2, erhöhte Triglyzeridwerte, vermindertes HDL-Cholesterin oder ein arterieller Hypertonus gehören, steigt. Im Laufe des weiteren Lebens wächst somit bei Dauermedikation auch die Gefahr kardiovaskulärer Komplikationen. Schizophrene Patienten, die unter Therapie mit atypischen Antipsychotika stehen und diese metabolischen Nebenwirkungen erleiden, sind so langfristig etwa von koronarer Herzkrankheit mit konsekutivem Infarkt, zerebralen Ischämien und Neoplasien, aber auch von Gelenk- und Gallenblasenleiden sowie respiratorischen Beschwerden und eingeschränkter Fertilität bedroht.⁶ Für sie besteht also eine insgesamt erhöhte Mortalität.⁷ Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die statistische Lebenserwartung schizophrener Erkrankter sogar um bis zu 20% verringert, wobei kardiovaskuläre Leiden zu den Haupttodesursachen zählen.⁸ Zu den körperlichen Beschwerden kommt bei den Betroffenen noch der negative Einfluss der Gewichtszunahme auf die Therapieadhärenz. In einer Studie von Weiden und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme bei adipösen und sich dadurch subjektiv belastet fühlenden Patienten im Vergleich zu solchen mit normalem BMI mehr als doppelt so häufig vorkommt.⁹ Gewichtszunahme wird im Allgemeinen als äußerst beeinträchtigende Nebenwirkung empfunden und kann heutzutage als ein Prädiktor für Non-Compliance angesehen werden.

Obwohl auch herkömmliche Neuroleptika eine Gewichtszunahme induzieren können, ist ihr Ausmaß unter den Antipsychotika der zweiten Generation deutlich größer. Gleiches gilt für die Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität der Behandelten. Da in den vergangenen Jahren vermehrt neuere Substanzen eingesetzt wurden und parallel dazu die Zahl adipositasbedingter Sekundärkomplikationen gestiegen ist, findet sich heutzutage ein wachsendes Bewusstsein für die problematischen Nebeneffekte der Atypika.

Innerhalb dieser Medikamentenklasse variiert die Intensität der hervorgerufenen Gewichtszunahme zwischen den einzelnen Antipsychotika zum Teil erheblich. Während ein Review von Zimmermann et al., das mehrere Studien zu dem Thema zusammenfasst, nach den ersten zehn Wochen einer Behandlung mit Clozapin eine mittlere Zunahme um 5,3 kg gegenüber dem Ausgangsgewicht verzeichnete, betrug die Veränderung laut Allison und Mitarbeitern im gleichen Zeitraum unter Olanzapin 4,15 kg, unter Risperidon 2,1 kg und unter Ziprasidon 0,04 kg. Dieselbe Studie ermittelte nach zehn Wochen eine Gewichtsreduktion um 0,74 kg unter Placebothherapie.^{10, 11} 48% der Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden, nahmen mindestens 7% im Vergleich zu ihrem Ausgangsgewicht zu, unter Risperidontherapie waren es 17% und unter Ziprasidon nur 9% der Patienten.¹²

1.2. Mechanismen der Atypika-induzierten Gewichtszunahme

1.2.1. Allgemeine klinische Aspekte

Die spezifischen Pathomechanismen der Gewichtszunahme unter atypischer Antipsychotikatherapie sind bislang noch nicht hinreichend erforscht. Es handelt sich jedoch mit Sicherheit um eine Vielzahl bzw. Kombination zugrunde liegender Faktoren.

So zeigen an Schizophrenie erkrankte, aber unbehandelte Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen bereits metabolische Auffälligkeiten wie höhere Anteile an viszeralem Fettgewebe mit erhöhtem Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang (Waist-To-Hip-Ratio, WHR).^{13, 14} Weicht das Körpergewicht schon zu Beginn der medikamentösen Behandlung vom Normalen ab, ist auch im weiteren Verlauf der Therapie mit einem Anstieg zu rechnen. Gewichtsveränderungen im Frühstadium der Psychopharmakotherapie scheinen also die spätere Gewichtsentwicklung unter der Medikation zu prädictieren.¹⁵

Zudem sind Hospitalisationseffekte von Relevanz. Das von psychiatrischen Patienten oft im Vorfeld der Behandlung, zum Beispiel im Rahmen eines Vergiftungswahns oder aufgrund depressiver Begleitsymptomatik, verlorene Gewicht normalisiert sich hierbei unter antipsychotischer Medikation auf sein Ausgangsniveau, da die Betroffenen durch die abnehmende Wahnsymptomatik im stationären Umfeld wieder an einem geregelten Tagesablauf inklusive regelmäßiger Mahlzeiten teilnehmen können. Allerdings werden drastische Gewichtszunahmen, wie sie unter Therapie mit Atypika vorkommen, hierdurch nicht erklärt.

Ein weiterer Aspekt ist der von George et al. berichtete verminderte Nikotinkonsum unter Clozapin.¹⁶ Etwa 80% aller schizophrenen Patienten sind Zigarettenraucher, kommt es nun unter Antipsychotikatherapie zu einem eingeschränkten Rauchverhalten, steigt häufig parallel dazu das Körpergewicht an.¹⁷

Hinzukommt, dass sich der kalorische Grundumsatz bei stationärer Behandlung in der Regel reduziert. Somit führt ein unverändertes Essverhalten dann zu einer positiven Energiebilanz und letztlich zu einer Gewichtszunahme.

Oftmals gehen der medikamenteninduzierten Gewichtssteigerung auch Heißhungerattacken, sogenanntes „carbohydrate and fat craving“, mit vermehrter Nahrungsaufnahme voraus. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre ein medikamentöses Eingreifen in Feedback-Mechanismen zur Appetitkontrolle auf Ebene des zentralen Nervensystems.¹⁰ Zusätzlich kommen psychosoziale Gründe wie Langeweile, aber auch Stress als Auslöser eines gesteigerten Nahrungsmittelkonsums in Frage.

1.2.2. Beeinflussung der zentralnervösen Regulation der Energiehomöostase

Nach heutigem Kenntnisstand werden Ernährungsverhalten und Appetit durch ein komplexes Zusammenspiel von Neurotransmittersystemen, Neuromodulatoren, Zytokinen und Hormonen reguliert. In verschiedenen Arealen des Hypothalamus mündet diese Interaktion in eine Hunger bzw. Sättigung signalisierende Information, die dann an den Kortex weitergeleitet wird. In den letzten Jahren ist die Anzahl der bekannten und nachweislich an der Energiehomöostase des Körpers beteiligten Liganden und Rezeptorsysteme stetig gestiegen.¹⁰ Somit sind auch die unterschiedlichen Wechselwirkungen der verschiedenen atypischen Antipsychotika mit dem Regulationsapparat zur Kontrolle des menschlichen Energiehaushalts vielfältig und bisher erst partiell erforscht. Dass in Abhängigkeit von der antipsychotischen Substanz differente pharmakologische Wirk-

mechanismen existieren, die letztlich auch die metabolischen Nebeneffekte hervorrufen, wird in Anbetracht des uneinheitlichen Ausmaßes der Gewichtszunahme ersichtlich.

Beinahe allen Antipsychotika ist die antagonistische Wirkung an D₂-Dopaminrezeptoren gemein. Denkbar wäre daher ein Zusammenhang zwischen der pharmakologischen Modifikation des dopaminergen Systems und der Gewichtszunahme. In Tierstudien hatten lokale Dopamininjektionen in den lateralen Hypothalamus eine vermutlich über D₂-Rezeptoren vermittelte verminderte Nahrungsaufnahme zur Folge. In den zum Belohnungszentrum des Gehirns gehörenden mesolimbischen Arealen wirkte Dopamin dagegen positiv verstärkend auf das Fressverhalten der Tiere.¹⁸ Die durch das dopaminerge Rezeptorsystem hervorgerufenen Effekte auf Appetit und Ernährung werden also maßgeblich von der Rezeptorlokalisierung beeinflusst.

In einigen Fällen führt der Dopaminrezeptorantagonismus über eine geschwächte Hemmung der Prolaktinsekretion aus dem Hypophysenvorderlappen auch zu erhöhten Prolaktinspiegeln im Blut. Eine eventuelle Assoziation mit pathologischen Gewichtsveränderungen wird in der Literatur kontrovers diskutiert.¹⁹ Nach Greenman ist die Hyperprolaktinämie mit vermehrt auftretendem Übergewicht und Adipositas vergesellschaftet und könnte bei Patienten unter Behandlung mit selektiven D₂-Antagonisten wie Amisulprid zu einer Körpergewichtszunahme beitragen.²⁰ Gegen die Dopaminrezeptorblockade als alleinige und zentrale Ursache der medikamenteninduzierten Gewichtszunahme spricht jedoch u. a., dass Clozapin als stark gewichtssteigerndes Atypikum nur über eine relativ geringe Bindungsaffinität zu D₂-Dopaminrezeptoren verfügt.

Demgegenüber zeichnen sich sowohl Clozapin als insbesondere auch Olanzapin durch eine hohe Bindungsaffinität zum histaminergen H₁-Rezeptor aus.²¹ Seine Blockade korreliert nach Matsui-Sakata signifikant mit der behandlungsassoziierten Gewichtszunahme.²² Folglich könnte der verhältnismäßig geringe Gewichtszuwachs unter der Einnahme von Ziprasidon durch dessen schwächere Affinität zu diesem Rezeptorsubtyp erklärt werden.²³ Anhand eines Mausmodells offenbarte sich außerdem, dass stark obesogene atypische Antipsychotika wie Clozapin und Olanzapin im Gegensatz zu anderen Atypika, die eine wesentlich moderatere Gewichtszunahme bewirken, über die genannte H₁-Rezeptorblockade die hypothalamische AMP-Kinase aktivieren. Letztere verursacht hierauf eine gesteigerte Nahrungsaufnahme und hebt so das Körpergewicht an.²⁴ Aktuell wird auch die Rolle des H₃-Rezeptors bei der durch atypische Antipsychotika veränderten Regulation des menschlichen Energiehaushalts diskutiert. Er inhibiert als Auto-

rezeptor über einen negativen Rückkopplungsmechanismus die Synthese und Freisetzung von Histamin. Als Heterorezeptor hemmt er darüber hinaus andere Neurotransmitter wie Serotonin, Noradrenalin und Acetylcholin, die ihrerseits wiederum in die Kontrolle der Nahrungsaufnahme involviert sind.²⁵

Überdies weisen verschiedene Studien auch auf eine Modulation des Ernährungsverhaltens und Appetits durch das serotonerge System hin. Von den zahlreichen 5-HT-Rezeptoren im menschlichen Gehirn zählt der 5-HT_{2C}-Rezeptor zu den bedeutendsten für die Vermittlung serotonerger Effekte auf die Nahrungsaufnahme. In Ratten konnte über eine Aktivierung der 5-HT_{2C}-Rezeptoren ein reduzierter Futterkonsum hervorgerufen werden.²⁶ Entsprechend kam es bei 5-HT_{2C}-defizienten Mäusen zum Auftreten von Übergewicht und Adipositas.²⁷ Auch die beiden Atypika mit den größten Auswirkungen auf das Körpergewicht, Clozapin und Olanzapin, besitzen eine hohe 5-HT_{2C}-Bindungsaffinität, die ihre Nebenwirkungen mitbegründen könnte.²⁸

Das sympathische Nervensystem (SNS) mit seinen Neurotransmittern Noradrenalin und Adrenalin reguliert über unterschiedliche Subtypen der Adrenorezeptoren den basalen Grundumsatz, den Energieverbrauch und die Wärmeproduktion des Körpers. Außerdem wird auch der Appetit durch das SNS zumindest mitbeeinflusst und in der Literatur betrachtet man die Appetitstimulation als wesentlichen Mechanismus medikamenteninduzierter Gewichtszunahme.²⁹ Sie korreliert deutlich mit der Affinität der Antipsychotika zu α_1 -Adrenorezeptoren.³⁰ Interessanterweise konnten die hypophagischen Effekte von Tesofensin, einem neuen Wirkstoff zur Behandlung der Adipositas, der die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin aus dem synaptischen Spalt inhibiert, durch die gleichzeitige Gabe des α_1 -Antagonisten Prazosin fast vollständig aufgehoben werden.³¹

Zum Teil werden zudem die sedierenden Eigenschaften antipsychotischer Substanzen, zu denen nicht nur antagonisierende Wirkungen an histaminergen H₁-Rezeptoren, sondern auch an α_1 -Adrenorezeptoren beitragen, für eingeschränkte körperliche Aktivität und daraus resultierende Gewichtssteigerung verantwortlich gemacht.²⁸

Weiterhin tragen möglicherweise die über die Blockade muskarinerg Acetylcholinrezeptoren vermittelten Effekte einiger Atypika zu einer pathologischen Gewichtsveränderung bei. So ergab eine an Ratten durchgeführte Studie von Deng et al. eine verminderte Dichte muskarinerg Rezeptoren im dorsalen Vaguskomplex (DVC) nach Behandlung mit Olanzapin. Aufgrund der Beteiligung des DVC an der Transduktion von Sättigungssignalen in Hirnstammareale halten die Autoren einen Zusammenhang ihrer Beob-

bachtungen mit der Gewichtszunahme für möglich.³² Ferner stellten Wetterling und Mitarbeiter eine Theorie auf, wonach die von Patienten häufig beklagte anticholinerge Nebenwirkung Mundtrockenheit und das folglich gesteigerte Durstgefühl potentiell durch übermäßigen Genuss hochkalorischer Getränke an einer Zunahme des Körpergewichts beteiligt sein könnten.¹⁷

1.2.3. Genetische Grundlagen

Die Vielfalt der bisher erläuterten Theorien macht deutlich, dass nach derzeitigem Forschungsstand noch kein Konsens über die exakten Mechanismen der Gewichtszunahme unter Einnahme atypischer Antipsychotika besteht. Sicher liegt jedoch ein multifaktorielles Geschehen vor, an dem auch genetische Einflüsse teilhaben. Schließlich variiert das Ausmaß der medikamenteninduzierten Gewichtszunahme nicht nur je nach eingesetztem Antipsychotikum. Vielmehr hat eine antipsychotische Substanz mitunter unterschiedlichste gewichtssteigernde Wirkungen auf verschiedene Patienten. Diese große interindividuelle Varianz stützt die Annahme, dass die genetische Prädisposition des Einzelnen für die Gewichtsentwicklung unter antipsychotischer Therapie von besonderer Bedeutung ist.

Nach den Ergebnissen zweier Zwillings- und Geschwisterstudien an monozygoten Zwillingen sowie gleich- und gegengeschlechtlichen Geschwisterpaaren, die hinsichtlich ihrer Körpergewichtsveränderungen unter Gabe von Clozapin, Olanzapin bzw. Risperidon untersucht wurden, wiegen genetische Faktoren bei der Ausbildung des adipösen Phänotyps schwerer als Umwelteinflüsse.^{33, 34} Aufgrund der Komplexität und Vielgestaltigkeit möglicher Interaktionen zwischen den Wirkmechanismen atypischer Antipsychotika und der Energiehomöostase des Körpers ist die Beteiligung nicht eines, sondern vieler Gene an der genetischen Diathese für die Zunahme wahrscheinlich. Ebenso wie das Körpergewicht im Allgemeinen unterliegt also auch die Prädisposition zur Gewichtszunahme während der psychopharmakologischen Therapie im Speziellen einem polygenen Erbgang, d. h. mehrere Gene beeinflussen gemeinsam den Phänotyp. Es wurden bereits verschiedene Genvarianten bestimmter Kandidatengene, deren Genprodukte in diverse pharmakodynamische und pharmakokinetische Prozesse involviert sind sowie an der Regulation des menschlichen Energiehaushalts mitwirken, untersucht. Einige davon sind schon aus der pharmakogenetischen Adipositasforschung be-

kannt. Dort konnten bislang in 17 voneinander unabhängigen Genregionen Genvarianten für die Gewichtsregulation identifiziert werden.³⁵

Innerhalb der Gruppe der Genvarianten oder auch Polymorphismen werden die sogenannten Einzelnukleotidpolymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) am häufigsten beobachtet. Sie entstehen durch den Austausch eines einzelnen Nukleotid-Basenpaares im DNA-Molekül und können entweder im Bereich kodierender und nicht kodierender Gensequenzen oder aber auch in intergenen Regionen vorkommen. Aus ihrem Auftreten kann zunächst eine veränderte Aminosäurenabfolge im synthetisierten Protein resultieren. Diese strukturelle Veränderung führt dann unter Umständen auch zu einer funktionellen. Mögliche Konsequenzen sind in Abhängigkeit der Lokalisation des Polymorphismus zum Beispiel in Form veränderter Enzymaktivität, Proteinstabilität oder Protein-Protein-Wechselwirkungen auszumachen. Daneben kann ein SNP Auswirkungen auf die DNA-Transkription und das Splicing haben sowie über die mRNA-Stabilität die Translation beeinflussen, was die Genexpression reguliert. Die beschriebenen funktionellen Folgen sind letztlich die biologische Ursache für die Assoziation von Einzelnukleotidpolymorphismen mit komplexen Erkrankungen wie der idiopathisch oder Atypika-induziert auftretenden Adipositas.³⁶ Im Fall der durch einen SNP veränderten Aktivität eines metabolisierenden Enzyms wäre konsekutiv beispielsweise eine verzögerte Biotransformation und Elimination eingenommener Medikamente denkbar, wie bei als „poor metabolizers“ bezeichneten Patienten zu beobachten ist. Eine derart verlangsamte Pharmakokinetik bringt oft unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit sich. Doch Single Nucleotide Polymorphisms können auch auf pharmakodynamische Prozesse einwirken. Kodiert ein verändertes Gen für ein Rezeptorprotein, das darauf ebenfalls in seiner Funktion vom Wildtyp abweicht, kann dies Einfluss auf die Bindungsaffinität zwischen dem Rezeptor und einem Neurotransmitter haben. Auch hieraus ergeben sich potentiell Veränderungen in der Interaktion von Pharmaka mit dem Organismus.³⁷ Ein SNP muss aufgrund der Redundanz des genetischen Codes aber nicht zwingend von funktioneller Relevanz sein. Es besteht zudem die Möglichkeit, dass ein solcher „stiller“ SNP mit einem weiteren, in einem anderen Allel gelegenen Polymorphismus, der im Zusammenhang mit dem Phänotyp steht, verknüpft ist. Diese nicht zufällige Assoziation zweier Allele wird auch Kopplungsungleichgewicht genannt und für molekulargenetische Untersuchungen genutzt. Das durch den SNP folgenlos veränderte Allel wird dabei als Marker zur Detektion der anderen, mit der Erkrankung bzw. hier mit der Prädisposition

zur Gewichtszunahme unter antipsychotischer Behandlung assoziierten Genvariante eingesetzt.³⁸

Weitere Formen der Genvariation stellen die kleinen Insertions- und Deletionspolymorphismen (INDELs) sowie die sogenannten Kopienzahlvarianten (Copy Number Variants, CNVs) dar. Letztere stehen für Deletionen und Duplikationen von DNA-Abschnitten in der Größe von bis zu mehreren Millionen Basenpaaren.³⁹ Sie führen zu individuell unterschiedlichen Kopienzahlen mancher Gene, etwa zu drei oder mehr oder gar zu (k)einer Kopie und können seltene Erkrankungen wie das Charcot-Marie-Tooth-Syndrom verursachen. An der Entstehung weit verbreiteter, komplexer Krankheiten scheinen sie einen Anteil zu haben.^{40, 41} So identifizierten etwa Peterson et al. in einer groß angelegten SNP- und CNV-Analyse eine 49,3 bis 150,8 Kilobasen Länge umfassende Duplikation auf Chromosom 1p36.1 und eine 577,5 bis 2238 Kilobasen lange Deletion auf Chromosom 5q13.2 als Adipositas-assoziiert sowie eine 21 Kilobasen große Deletion auf Chromosom 16p12.3 als BMI- und Adipositas-korreliert.⁴² Überdies sind Kopienzahlvarianten an der polymorphen Struktur der Cytochrom-P450-Gene beteiligt, die sich, wie schon für Einzelnukleotidpolymorphismen beschrieben, in individuellem Ansprechen auf ein Medikament und entsprechend variierenden Nebenwirkungen niederschlägt.⁴³

Im Folgenden sollen nun die wichtigsten Kandidatengene, die im Verdacht stehen, eine Rolle in der medikamenteninduzierten Gewichtssteigerung zu spielen, vorgestellt werden.

1.3. Kandidatengene der Atypika-induzierten Gewichtszunahme

1.3.1. Pharmakodynamik

Der Einfluss des serotonergen Systems auf die Regulation von Gewicht und Nahrungsaufnahme ist seit über dreißig Jahren bekannt. Während eine Serotoninspiegelerhöhung im Gehirn den Appetit inhibiert, führt eine Verringerung zu Hyperphagie und Gewichtszunahme. Aktuelle genetische Studien weisen darauf hin, dass Serotonin dabei seine Wirkung vor allem über 5-HT_{1B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren entfaltet. Letztere werden in Neuronen, die das anorexigene Proopiomelanocortin (POMC) enthalten, coexprimiert und beeinflussen als exzitatorische Rezeptoren die Aktivität endogener Melanocortinre-

zeptoragonisten und -antagonisten am Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R), was im Falle einer Aktivierung des MC4R zu verminderter Nahrungsaufnahme und folglich zum Gewichtsverlust führt.^{44, 45} Zusammen mit der bereits beschriebenen hohen antagonistischen 5-HT_{2C}-Bindungsaffinität der besonders gewichtssteigernden Atypika legt dieser Umstand nahe, dass die für serotonerge Rezeptoren kodierenden Gene wichtige Kandidatengene darstellen. Das auf Chromosom Xq24 liegende 5-HT_{2C}-Rezeptorgen (*HTR2C*) ist schon vielfach Gegenstand der Forschung zur Gewichtszunahme unter Antipsychotika gewesen. Zahlreiche Studien ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem -759C/T-Polymorphismus (dbSNP: rs3813929) und der Antipsychotika-induzierten Zunahme. So erwies sich das -759T-Allel als protektiv gegenüber einer Gewichtssteigerung.⁴⁶⁻⁴⁸ In einer an chinesischen Patienten durchgeführten Studie war dieser schützende Effekt auf männliche Probanden beschränkt.⁴⁹ Dagegen zeigte eine Untersuchung von Basile et al., dass die T-Allelträger unter den für *HTR2C* hemizygoten männlichen Studienteilnehmern im Vergleich zu den Trägern des C-Allels signifikant mehr zunahmten.⁵⁰ Park und Mitarbeiter fanden hingegen überhaupt keine Korrelation zwischen diesem SNP und der Antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme.⁵¹ Mögliche Ursachen dieser zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse könnten die je nach Studie variierende antipsychotische Medikation und Ethnizität der untersuchten Patienten sein. Bezüglich des Polymorphismus -697G/C (dbSNP: rs518147) konnten für das C-Allel bislang sowohl schützende^{48, 52} als auch nachteilige⁵³ Einflüsse auf den BMI nachgewiesen werden. Für den SNP Cys23Ser (dbSNP: rs6318) im selben Gen liegen bisher ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse vor.^{53, 54} Da molekulare Analysen weiterer serotonerger Rezeptorgene sowie des Serotonintransportergens (*5HTT*) meist keine signifikanten Befunde erbrachten, bleibt der -759C/T-SNP des *HTR2C* die vielversprechendste Kandidatengenvariante für die Gewichtszunahme.⁵⁵

Auch andere in den Wirkmechanismus der Antipsychotika bzw. in die Energiehomöostase des Körpers involvierte monoaminerge Rezeptoren und ihre zugehörigen Gene sind von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht worden. Für Polymorphismen im D₂- sowie im D₄-Dopaminrezeptorgen (*DRD2*, *DRD4*) konnten nach vielen Negativergebnissen in den letzten Jahren erstmals signifikante Assoziationen mit der Induktion gewichtssteigernder Nebenwirkungen vorgelegt werden.^{54, 56, 57} Gleiches gilt für Varianten (dbSNP: rs346070, rs346074) im histaminergen H₁-Rezeptorgen (*HRH1*).⁵⁸ Hinsichtlich des Einflusses adrenerger Rezeptorgenvarianten auf die Gewichtszunahme fanden sich für den -1291C/G-Polymorphismus (dbSNP: rs1800544) des α₂-Rezeptorgens

(*ADRA_{2A}*) in zwei Studien nachteilige Effekte durch den GG-Genotyp^{59, 60}, während eine andere Arbeit ergab, dass Träger des C-Allels mehr Gewicht zunahmten.⁶¹ Nach Ujike et al. besteht außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Trp64Arg-Polymorphismus im β_3 -Rezeptorgen (*ADR β_3*) und der Olanzapin-induzierten Gewichtszunahme.⁶² Jedoch liegen für genetische Varianten des α_1 -Rezeptors bisher keine positiven Ergebnisse vor.⁶³

Ebenso ist eine Beteiligung von Polymorphismen muskarinergere Rezeptorgene noch fraglich. Eine Studie zum M₃-Rezeptorgen (*CHRM3*) fand keinen Einfluss eines SNPs (dbSNP: rs3738435) auf den BMI.⁵⁸

Da sowohl die genannten monoaminergen Rezeptoren als auch muskarinerge an G-Proteine gekoppelt sind, die eine Schlüsselrolle in der Signaltransduktion spielen, stellen auch deren Gene interessante Kandidaten für die Antipsychotika-assoziierte Gewichtszunahme dar. Für den Polymorphismus -825C/T des *GNB3*, das für die β_3 -Untereinheit des G-Proteins kodiert, haben verschiedene Studien widersprüchliche Ergebnisse erbracht.⁵⁵

Interessante Befunde existieren zudem für das Gen, das das an der Neurotransmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt beteiligte Membranprotein SNAP-25 kodiert. Die SNPs Ddel, MnlI und Tail ergaben in einer Studie einen nicht signifikanten Trend⁶⁴, in einer anderen waren sie signifikant mit Gewichtsveränderungen unter Atypikatherapie bzw. mit Triglyzeridplasmaspiegeln assoziiert.⁶⁵

1.3.2. Pharmakokinetik

Der Cytochrom-P450-Komplex der Leber ist maßgeblich am Abbau antipsychotischer Substanzen beteiligt, sodass funktionelle Veränderungen in den die jeweiligen Enzyme kodierenden Genen auch Auswirkungen auf den Metabolismus und folglich auf Plasmaspiegel und Bioverfügbarkeit von Antipsychotika haben. Eine eingeschränkte katalytische Enzymfunktion könnte über eine verlängerte Medikamentenexposition Nebenwirkungen wie die Atypika-induzierte Gewichtszunahme verstärken.

Je nach Aktivität des CYP2D6-Enzyms werden unterschiedliche Metabolisierungstypen beschrieben: 1. langsame Metabolisierer (poor metabolizers, PMs), die durch zwei nicht funktionelle Allele im Genotyp phänotypisch keine oder eine nahezu fehlende Enzymaktivität aufweisen, 2. intermediäre Metabolisierer (intermediate metabolizers, IMs), deren CYP2D6 aufgrund eines reduziert funktionellen und eines nicht funktionellen Allels ein-

geschränkt aktiv ist, 3. normale Metabolisierer (extensive metabolizers, EMs), die ein oder zwei voll funktionsfähige Allele besitzen und 4. ultraschnelle Metabolisierer (ultra-rapid metabolizers, URMs) mit mehr als zwei voll funktionsfähigen Allelen infolge einer Genduplikation oder auch -multiduplikation.

Die zugrunde liegende polymorphe Struktur des *CYP2D6*-Gens wird durch eine Vielzahl genetischer Varianten und Subvarianten bedingt, mehr als 100 sind zurzeit bekannt. Beteiligt sind außer Einzelnukleotidpolymorphismen, kleinen Insertions- und Deletionspolymorphismen auch Kopienzahlvarianten und Gen-Rearrangements mit *CYP2D7*, einem selbst funktionslosen Pseudogen. Zwischen verschiedenen Ethnizitäten existieren große Unterschiede in den Allelfrequenzen, manche Allele kommen vorrangig oder gar ausschließlich in bestimmten Populationen vor.^{66, 67} Die am häufigsten bestimmten Allele in der europäischen Bevölkerung sind mit ungefähr 87% *CYP2D6**1A, *2, *2B, *4A und *5, während die restlichen Allele mit einer Frequenz von 0,1-2,7% auftreten.⁶⁸ *1 bezeichnet das aktive Wildtypallel, *2 ein mutantes, aber die Enzymaktivität nur allenfalls geringgradig beeinflussendes Allel, *4 und *5 gehen mit fehlender Enzymaktivität einher.⁶⁹ Ellingrod et al. konstatierten einen signifikant größeren prozentualen BMI-Anstieg bei olanzapintherapierten Studienteilnehmern mit *1/*3- oder *1/*4-Genotyp gegenüber solchen mit *1/*1-Genotyp, wobei auch *3 ein defizientes Allel darstellt.⁷⁰ Der -188C/T-Polymorphismus dieses Gens (*10) erwies sich in einer anderen Studie als ebenfalls signifikant, der CC-Wildtyp nahm verglichen mit den CT- und TT-Genotypen deutlich weniger Gewicht zu.⁷¹

Ein Polymorphismus im ersten Intron des *CYP1A2*-Gens bedeutete in einer Studie von Basile und Mitarbeitern für Träger des CC-Genotyps einen etwas höheren mittleren Gewichtszuwachs nach sechswöchiger Clozapinbehandlung, ein eindeutiger Zusammenhang ließ sich allerdings nicht belegen.⁷²

Das Multidrug-Resistance-Protein-1-Gen (*MDR1*), das das P-Glykoprotein kodiert, welches u. a. in der Blut-Hirn-Schranke vorkommt und dort als Effluxtransporter zentral wirksamer Medikamente dient, ist auch schon in Bezug auf eine Assoziation mit Antipsychotika-induzierten metabolischen Veränderungen untersucht worden.^{73, 74} Die Arbeitsgruppe von Kuzman beobachtete zwischen den *MDR1*-Polymorphismen 2677G/T (dbSNP: rs2032582), 3435C/T (dbSNP: rs1045642) und dem Nüchternblutzuckerspiegel olanzapinbehandelter Patienten einen signifikanten Zusammenhang.⁷⁵

1.3.3. Hormonelle und andere molekulare Modulatoren der Energiehomöostase

Neben Neurotransmittersystemen und an der Pharmakokinetik teilhabenden Enzymen wurden auch Hormone wie Leptin, Insulin, Ghrelin und Adiponektin, die den menschlichen Energiehaushalt mitregulieren, bezüglich eines potentiellen Einflusses ihrer zugehörigen Gene auf die Atypika-assoziierte Gewichtssteigerung untersucht.

Leptin wird von Adipozyten gebildet, wobei die freigesetzte Menge mit der Höhe des Gesamtkörperfetts korreliert. Im Hypothalamus setzt es nach Bindung an den Leptinrezeptor eine Signalkaskade in Gang, durch die orexigene Effektoren wie der Appetitstimulator Neuropeptid Y (NPY), das Melanin-Concentrating Hormone (MCH), Orexine und das Agouti-Related Peptide (AgRP) gehemmt werden. Gleichzeitig aktiviert Leptin anorexigene Neuropeptide wie das Cocaine And Amphetamine-Regulated Transcript (CART), das Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) sowie das α -Melanozytenstimulierende Hormon (α -MSH), ein POMC-Derivat und als MC3R- und MC4R-Agonist ein Satttheit signalisierender Gegenspieler des AgRP. Ein Fehlen des Leptinrezeptors führt dagegen zu chronischer Hyperphagie und Adipositas.⁷⁶ Patienten unter Clozapin- und Olanzapintherapie zeigen zusätzlich zu einer substantiellen Gewichtszunahme deutlich ansteigende Leptinplasmaspiegel, während Patienten, die mit weniger gewichtssteigernden Antipsychotika behandelt werden, keine derartigen Veränderungen erkennen lassen.⁷⁷ Dieser Zusammenhang macht auch *LEP* zu einem interessanten Kandidatengen. Sein in der Promoterregion gelegener -2548A/G-Polymorphismus (dbSNP: rs7799039) konnte mit der Gewichtszunahme unter Antipsychotika, zumindest im Langzeitverlauf⁷⁸, assoziiert werden.⁷⁹ Für sein G-Allel ließ sich auch schon bei kurzer Behandlungsdauer eine höhere Zunahme nachweisen, andere Studien beschrieben eine Assoziation von A-Allel und Gewichtszunahme.⁸⁰ Darüber hinaus scheinen zwei SNPs (dbSNP: rs1137101, rs8179183) im Leptinrezeptorgen (*LEPR*) mit den Gewichtsprofilen antipsychotisch Behandler bzw. sogar Gesunder verbunden zu sein.^{81, 82}

Insulin ist ebenso in entscheidende Stoffwechselforgänge involviert. Es wird von den β -Zellen des Pankreas produziert, wobei sich auch sein Plasmaspiegel proportional zur Körperfettmasse verhält. Peripher wirkt Insulin anabol, zentral jedoch vermittelt es in insulinrezeptorreichen Regionen wie im Hypothalamus katabole Effekte. In Analogie zu Leptin führt es demnach über Inhibition appetitstimulierender sowie Aktivierung appetitdrosselnder Effektorgrößen zu verringerter Nahrungsaufnahme und gesteigertem Energieverbrauch.⁸³ Das durch Insulin regulierte Gen *INSIG2* bzw. ein nahegelegener SNP

(dbSNP: rs7566605) ist vor einigen Jahren mit Adipositas bei psychisch Gesunden in Verbindung gebracht worden.⁸⁴ Allerdings konnten andere Studien diese Assoziation nicht replizieren. Stattdessen zeigten drei weitere Polymorphismen (dbSNP: rs17587100, rs10490624 und rs17047764) bei Schizophrenen einen signifikanten Einfluss auf die Gewichtszunahme unter Antipsychotikatherapie.⁸⁵ *INSIG* kodiert ein Protein, das die Cholesterinbiosynthese hemmt. Es bindet das Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP) zusammen mit dem SREBP Cleavage-Activating Protein (SCAP) zu einem Komplex, wodurch die proteolytische Spaltung und damit Aktivierung des Transkriptionsfaktors SREBP blockiert wird. Zielgene wie das der HMG-CoA-Reduktase werden in der Folge vermindert transkribiert und die Cholesterinsynthese somit eingeschränkt.⁸⁶ Dieser physiologische Mechanismus wird möglicherweise durch ein Zusammenspiel von SNPs in *INSIG* und antipsychotische Substanzen gestört.

Ghrelin als anaboles Hormon wird im Magen und Duodenum synthetisiert und stimuliert über hypothalamische Rezeptoren Appetit und Nahrungsaufnahme. Dabei agiert es als orexigener Gegenspieler des gastrointestinalen Sättigungseffektors Cholecystinin (CCK).⁸⁷ Inwiefern der Ghrelinplasmaspiegel von Antipsychotika beeinflusst wird, ist umstritten. Es sind zwar erhöhte, aber auch unveränderte bis verminderte Spiegel bei Patienten mit unterschiedlichen Gewichtsveränderungen unter Atypikatherapie beschrieben worden.⁸² Dem Polymorphismus -72LeuMet im Ghrelingen (*GHRL*) konnte bislang kein Einfluss auf die Zunahme im Rahmen antipsychotischer Behandlung nachgewiesen werden.⁶²

Wie Leptin wird auch Adiponektin als weiteres peripheres Hormon von Fettzellen sezerniert. Es reguliert den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, indem es einerseits die β -Oxidation von Fettsäuren stimuliert und andererseits die Insulinsensitivität der peripheren Zielgewebe steigert. Ihm werden außerdem antiinflammatorische und vasoprotektive Effekte zugeschrieben. Seine Plasmakonzentration korreliert in der Allgemeinbevölkerung invers mit der Ausprägung des KHK- und Diabetes mellitus Typ 2-Risikos sowie der Adipositas. Bei konnte darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen niedrigen Adiponektinplasmaspiegeln bei Schizophreniepatienten und deren BMI-Anstieg nach Beginn der Clozapin-, Olanzapin- bzw. Risperidonbehandlung feststellen.⁸⁸ Eine direkte medikamentöse Spiegelbeeinflussung scheint jedoch nicht vorzuliegen.⁸⁹ Laut Li et al. könnte der +276G/T-SNP (dbSNP: rs1501299) des Adiponektingens (*ADIPOQ*) mit der Antipsychotika-vermittelten Gewichtszunahme assoziiert sein, wobei sie G-Allelträger als zunahmegefährdet identifizierten; der +45T/G-SNP (dbSNP: rs2241766) zeigte in

ihrer Studie dagegen keine signifikante Korrelation.⁹⁰ Für Erstgenannten beschrieben Jassim und Mitarbeiter eine allelische Assoziation mit der BMI-Veränderung unter Antipsychotika. Ergänzend beobachteten sie bei zwei *ADIPOQ*-SNPs (dbSNP: rs17300539, rs6773957) eine sowohl allelische als auch genotypische, bei zwei weiteren (dbSNP: rs17373414, rs864265) eine rein auf das Allel bezogene und bei rs3821799 eine genotypische Assoziation.⁹¹ Brandl et al. fanden diesbezüglich allerdings für keinen der von ihnen untersuchten, in oder nahe *ADIPOQ* gelegenen Polymorphismen (dbSNP: rs12495941, rs6773957, rs3821799, rs2241766, rs822396, rs3774261, rs1501299, rs1063539, rs9882205, rs822393, rs2036373, rs16861210, rs182052, rs7627128, rs822391, rs1656930, rs266729) eine Signifikanz.⁹²

Der bereits erwähnte, im Gehirn exprimierte Melanocortin-4-Rezeptor, über dessen Aktivierung die Nahrungsaufnahme gedrosselt wird, ist ebenfalls von pharmakogenetischem Interesse. Manche dominant und andere rezessiv vererbte Mutationen seines auf Chromosom 18 gelegenen Gens, die zu einem defizienten Rezeptor führen, wurden in der allgemeinen Bevölkerung als häufigste bekannte monogenetische Ursache für schwere Adipositas ausgemacht.⁹³ Die Arbeitsgruppe um Loos konnte ein besonders signifikantes Assoziationsergebnis bezüglich Körperfett, Gewicht und Adipositasrisiko für den in der Nähe von *MC4R* gelegenen SNP rs17782313 feststellen.⁹⁴ Malhotra et al. demonstrierten in einer genomweiten Assoziationsstudie zur Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme für den ca. 190 Kilobasen stromabwärts von *MC4R* lokalisierten Polymorphismus rs489693 das bisher aussagekräftigste, mehrfach replizierte Ergebnis zum Thema. Die für das Minorallel dieses SNP homozygoten Probanden zeigten sich besonders gefährdet für eine extreme Zunahme unter der Medikation.⁹⁵

Auch der Neuromodulator BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) wirkt auf Essverhalten und Metabolismus ein. Hohe Plasmaspiegel senken das Körpergewicht, während niedrige, wie sie unter Antipsychotikaeinnahme beobachtet werden, bei Frauen mit einem erhöhten BMI einhergehen. Für Männer scheint die Variante Val66Met im *BDNF*-Gen eine Rolle in der Gewichtsentwicklung während antipsychotischer Behandlung zu spielen.⁹⁶

Zytokine wie der Tumornekrosefaktor alpha ($TNF\alpha$) sind gleichfalls relevant für die Energiehomöostase. Im Tierversuch zeigte sich unter chronischer Olanzapingabe ein inflammatorisches Syndrom mit erhöhter *TNF\alpha*-Expression.⁹⁷ Molekulargenetisch konnte dem -308G/A-Polymorphismus des *TNF\alpha*-Gens aber bisher nur ein Trend bezüglich

einer Verbindung mit der Antipsychotika-assoziierten Gewichtszunahme zugesprochen werden.⁷²

Des Weiteren liegen Befunde für Proteine des Endocannabinoidsystems vor, das in zahlreiche metabolische Signaltransduktionswege involviert ist. Der Pro129Thr-Polymorphismus des Fatty-Acid-Amide-Hydrolase-Gens (*FAAH*) erwies sich neben einem SNP (dbSNP: rs806378) im Cannabinoidrezeptor-1-Gen (*CNR1*) als potentiell bedeutsam für einen Gewichtszuwachs unter Antipsychotika.^{98, 99}

Möglicherweise stehen laut genomweiter Assoziationsstudien zudem das Promelanin-Concentrating-Hormone-Gen (*PMCH*), das Polycystic-Kidney-And-Hepatic-Disease-1-Gen (*PKHD1*), das Peptidylglycine-alpha-Amidating-Monooxygenase-Gen (*PAM*) sowie verschiedene nicht spezifische Chromosomenabschnitte in Beziehung zu dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung.¹⁰⁰

Polymorphismen im Glutaminsäuredecarboxylase-Gen 2 (*GAD2*) auf Chromosom 10 werden laut einiger Studien bereits in der Allgemeinbevölkerung mit Adipositas assoziiert.¹⁰¹ Exprimiert wird das Gen sowohl in den Inselzellen des Pankreas als auch zerebral. Sein Produkt ist die 65 kDa große Glutaminsäuredecarboxylase (*GAD65*), welche die Herstellung von γ -Aminobuttersäure, kurz GABA, katalysiert. GABA wiederum fördert im Zusammenspiel mit Neuropeptid Y-ausschüttenden Neuronen des Nucleus arcuatus die Nahrungsaufnahme. In einer Tierstudie an weiblichen, mit Olanzapin behandelten Ratten konnte neben einer erhöhten mRNA-Expression von NPY interessanterweise auch eine gesteigerte *GAD65*-mRNA-Expression nachgewiesen werden.¹⁰² Die möglichen Auswirkungen von Polymorphismen des *GAD2*-Gens auf die Expressionsrate der Enzym-mRNA oder die Enzymaktivität bzw. das Zusammenspiel von *GAD2*-SNPs und Olanzapinmedikation wurden in dieser Arbeit jedoch nicht untersucht. Es existieren aber Veröffentlichungen zum Gewichtsverhalten der Allgemeinbevölkerung, die beispielsweise das G-Allel des SNP -243A/G (dbSNP: rs2236418) mit einem geringeren BMI vergesellschaftet fanden¹⁰³ oder weibliche A-Allelträger des SNP +61450C/A (dbSNP: rs992990) bzw. C-Allelträger des SNP +8473A/C (dbSNP: rs7908975) als besonders gefährdet bezüglich einer langfristigen Gewichtszunahme identifizierten.¹⁰⁴ Außerdem konnte eine Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe an entweder olanzapin- oder clozapinbehandelten Schizophreniepatienten den Wildtypen der SNPs -243A/G, +83897T/A eine signifikant höhere Antipsychotika-vermittelte Zunahme nachweisen, für den Wildtyp des Polymorphismus +61450C/A ergab sich hierzu ein Trend.¹⁰⁵

1.4. Zielsetzung und Fragestellung

Um eine exzessive Gewichtssteigerung unter Behandlung mit atypischen Antipsychotika und die daraus resultierende verringerte Lebensqualität und Stigmatisierung der Betroffenen zu verhindern, wäre es sinnvoll, Patienten noch vor Therapiebeginn auf ihr individuelles genetisches Risiko einer Gewichtszunahme unter einem bestimmten Antipsychotikum hin zu untersuchen. Auch die Therapieadhärenz würde durch eine solchermaßen personalisierte Medizin sicherlich verbessert.

Damit langfristig verlässliche, molekulargenetisch erfassbare Prädiktoren bestimmt und konsekutiv sowohl Behandlungseffekt als auch Therapieakzeptanz optimiert werden können, bedarf es intensiver pharmakogenetischer Forschung, die seit vielen Jahren international betrieben wird. Dabei konnten bereits einige potentiell aussichtsreiche genetische Risikofaktoren für die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme ermittelt werden, eindeutige Studienergebnisse existieren jedoch noch zu keinem der bisherig untersuchten Kandidatengene.

Die vorliegende Assoziationsstudie befasst sich nun mit insgesamt acht Einzelnukleotidpolymorphismen dreier Kandidatengene: *GAD2*, *ADIPOQ* und *CYP2D6*. Sie soll einen Beitrag zu einer zukünftig nebenwirkungsärmeren und gleichzeitig wirksamen pharmakologischen Therapie von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis leisten. Die hierfür ausgewählten Gene sind aus unterschiedlichen Gründen von pharmakogenetischem Interesse:

Das zentral und peripher exprimierte *GAD2*, das das Enzym Glutaminsäuredecarboxylase kodiert, ist, wie oben beschrieben, über die Synthese des wichtigsten inhibitorischen ZNS-Transmitters GABA allgemein in die Modulation des Ernährungsverhaltens involviert. Sein in der Promoterregion gelegener Polymorphismus -243A/G (dbSNP: rs2236418) ist mit einem Austausch der Nukleinbase Adenin durch Guanin verbunden. In einer französischen Kohortenstudie wurde für das mutante G-Allel eine Versechsfachung der Promoteraktivität beobachtet.¹⁰¹ Für die beiden Intron-Varianten +61450C/A (dbSNP: rs992990) und +83897T/A (dbSNP: rs928197), die mit einem Austausch von Cytosin durch Adenin bzw. von Thymin durch Adenin einhergehen, ist aufgrund ihrer Lokalisation eine funktionelle Bedeutung nicht ausgeschlossen. Hypothetisch könnten sie die Transkription und das Splicing der prä-mRNA beeinflussen oder verstärkend auf die Genexpression wirken. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass sie „stille“ SNPs darstellen und an einen anderen, einen regulatorischen, Polymorphismus gekoppelt

sind. Alle drei genannten SNPs wurden bislang zwar mit teils positiven Befunden auf einen Zusammenhang mit Adipositas in der Allgemeinbevölkerung hin untersucht, in Bezug auf eine Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme jedoch nur in einem kleinen Patientenkollektiv analysiert. Es soll nun geprüft werden, ob sich die daraus hervorgegangenen Positivergebnisse zu rs2236418 und rs928197 in einer größeren Stichprobe reproduzieren lassen und ob der nicht signifikante Trend für rs992990 als solcher bestätigt wird oder sich ein eindeutigeres Resultat errechnen lässt.

ADIPOQ als weiteres Kandidatengen wird ausschließlich im peripheren Fettgewebe exprimiert. Sein Produkt, das Hormon Adiponektin, ist für die bereits geschilderten Energiestoffwechselprozesse, den Fett- und Kohlenhydratmetabolismus, von besonderer Bedeutung. Der Polymorphismus -11377C/G (dbSNP: rs266729) ist in der Promoterregion von *ADIPOQ* lokalisiert und resultiert in einem Basenaustausch von Cytosin durch Guanin. Er bewirkt nach Laumen et al. eine Hypoadiponektinämie, möglicherweise ausgelöst durch sein Interferieren mit Transkriptionsfaktorbindungsstellen.¹⁰⁶ Der SNP +45T/G (dbSNP: rs2241766) liegt im Exon 2 des Adiponektingens und bedeutet einen Ersatz der Base Thymin durch Guanin. Obwohl hieraus kein Aminosäureaustausch im Protein folgt, sind in der Literatur für diesen SNP sowohl Korrelationen mit reduzierten als auch mit erhöhten Adiponektinspiegeln beschrieben.^{107, 108} Ein Grund dafür könnte sein, dass er zusammen mit einem funktionell relevanten Polymorphismus auftritt. Für rs266729 und rs2241766 gab es bisher ein bzw. zwei Negativergebnisse hinsichtlich einer Assoziation mit der durch Atypika hervorgerufenen Zunahme^{90, 92}, was in der vorliegenden Arbeit noch einmal überprüft werden soll. Bei der Variante +276G/T (dbSNP: rs1501299) im Intron 2 von *ADIPOQ* handelt es sich um eine Substitution von Guanin durch Thymin. Was den Plasmaspiegel von Adiponektin sowie die Gewichtszunahme unter Antipsychotika betrifft, so sind auch zu diesem Polymorphismus widersprüchliche Befunde publiziert worden, die eine weitere Untersuchung lohnend erscheinen lassen.^{90-92, 109, 110} Zu Tyr111His (dbSNP: rs17366743) als SNP im Exon 3 des Adiponektingens, der zu einem Basenaustausch von Thymin durch Cytosin führt und nach Hivert und Mitarbeitern Einfluss auf alternatives Splicing haben und darüber eine veränderte Adiponektinfunktion bewirken könnte¹¹¹, gibt es noch keinerlei Aussage bezüglich einer Kopplung mit der Atypika-induzierten Zunahme. Er ist daher ebenfalls Gegenstand dieser Studie.

Verschiedene Varianten des für die Pharmakokinetik interessanten Gens *CYP2D6* auf Chromosom 22 wurden, wie oben geschildert, bezüglich einer Einflussnahme auf die

Gewichtszunahme unter atypischen Antipsychotika geprüft. Dabei fiel auf, dass diejenigen Allele, die zu einer fehlenden bzw. eingeschränkten Enzymaktivität führen, gegenüber dem Wildtyp mit einer verstärkten Zunahme vergesellschaftet sind. In der vorliegenden Arbeit soll der an der Grenze zwischen Intron 3 und Exon 4 gelegene Polymorphismus +1846G/A (dbSNP: rs3892097), der für einen Austausch der Base Guanin durch Adenin steht und dessen Allelvariante A (auch *4 genannt) mittels eines Spleißdefekts keine mRNA und folglich auch kein aktives Enzym entstehen lässt¹¹², analysiert werden. Untersucht wird also die Hypothese, dass A-Allelträger unter Antipsychotikabehandlung mit einem signifikant größeren Risiko für Gewichtszunahme behaftet sind.

2. Material und Methoden

2.1. Studienplanung

Zur weiteren Beforschung der genetischen Determinanten der Gewichtszunahme unter Behandlung mit atypischen Antipsychotika und genauer des Zusammenhangs mit Polymorphismen der Kandidatengene *GAD2*, *ADIPOQ* und *CYP2D6* wurde eine Assoziationsstudie durchgeführt. Gewählt wurde ein retrospektiver Fall-Kontroll-Studientyp. Die hierfür erhobenen Patientendaten stammen aus 2004-2008 und wurden an zwei psychiatrischen Kliniken der Charité, zum einen am Campus Benjamin Franklin, zum anderen am Campus Mitte, gesammelt. Sie umfassen u. a. Angaben aus Krankenakten zu Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Diagnose, Zeitpunkt der Erstmanifestation, Medikation inklusive Dosis, Gewichtsverlauf, PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, zur Beurteilung der Schwere der Symptomatik und damit des Therapieverlaufs) sowie molekulargenetische Untersuchungsergebnisse der Studienteilnehmer. Diese unterzeichneten nach eingehender Aufklärung über Art und Objektiv der Untersuchung eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme. Die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigte die den Anforderungen der Deklaration von Helsinki folgende Studie.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten mussten zwischen 18 und 70 Jahre alt sein. Als weiteres Einschlusskriterium galt eine nach ICD-10- bzw. DSM-IV-Kriterien diagnostizierte Schizophrenie oder schizoaffektive Störung, die mit einem atypischen Antipsychotikum mit hohem oder mittlerem gewichtssteigernden Potenzial wie Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Amisulprid oder Quetiapin behandelt worden war, wobei auch eine neuroleptische Kombinationstherapie mit zumindest einem Atypikum zählte. Die Dauer der Therapie musste mindestens sechs Wochen umfassen und eine entweder nicht signifikante oder signifikante Gewichtszunahme, also gemäß den Kriterien der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) von mehr als 7% des Ausgangsgewichts, zur Folge gehabt haben. Wichtig war außerdem, dass vor Beginn der genannten Behandlung wenigstens zwei Monate lang kein atypisches Antipsychotikum verab-

reicht worden war. Die Krankheitsdauer spielte dagegen keine Rolle, d.h. es durfte sich um erstmanifestierte Erkrankungen und entsprechend erste medikamentöse Therapien handeln, aber auch langjährig Erkrankte mit folglich umfangreicher Neuroleptikaanamnese fanden Berücksichtigung.

Ausschlusskriterium war neben einem über 30 kg/m² liegenden BMI auch ein bereits bei Einstellung auf die antipsychotische Substanz vorliegender Diabetes mellitus.

2.3. Klinische Datensammlung

Zur Berechnung des ursprünglichen Body-Mass-Index wurde die zu Beginn der Einstellung auf ein atypisches Antipsychotikum gemessene Größe sowie das Ausgangsgewicht der Studienteilnehmer herangezogen. Den Krankenakten wurde darüber hinaus das über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen wöchentlich nüchtern erfasste Körpergewicht entnommen, woraus entsprechend der BMI im Verlauf der Behandlung und die prozentuale Gewichtszunahme errechnet werden konnten. Weiterhin galt es, die parallel zur Entwicklung der Gewichtsparameter notierten Angaben zum jeweiligen Antipsychotikum und einer etwaigen Begleitmedikation zu extrahieren. Für die vorliegende Studie wichtige Daten der Krankenvorgeschichte, insbesondere zu einer eventuell vorangegangenen antipsychotischen Therapie, wurden, sofern sie nicht aus den Dokumenten des Beobachtungszeitraums hervorgingen, aus der Patientenanamnese exzerpiert.

2.4. Molekulargenetische Analyse

2.4.1. DNA-Extraktion

Für eine anschließende DNA-Extraktion und molekulargenetische Untersuchung durch die Arbeitsgruppe von PD Dr. Sander im Max-Delbrück-Zentrum in Buch wurde den Studienteilnehmern einmalig 20 ml Vollblut in EDTA-Röhrchen abgenommen und dieses zunächst bei -60°C gekühlt. Später konnte dann aus dem zuvor aufgetauten Blut mithilfe des sogenannten Aussalzprozesses DNA extrahiert werden. Hierzu wurden jeweils 5 ml Blut mit 45 ml Pufferlösung 1, bestehend aus 1 M Tris-HCl (pH 8,0), 1 M MgCl₂, Triton® X-100 und Saccharose, in ein Zentrifugenröhrchen gegeben, dieses ge-

schüttelt, für 15 Minuten in ein Eisbad gelegt und nach 2-3-maligem Umschwenken für weitere 15 Minuten bei 4°C und 5000 rpm zum Zwecke der Zellyse zentrifugiert. Nach Verwerfen des Überstands wurden dem resultierenden Pellet 2 ml der Pufferlösung 2, zusammengesetzt aus 1 M Tris-HCl (pH 8,0), 1 M NaCl sowie 0,5 M Na-EDTA, hinzugefügt und dieser Suspension im nächsten Schritt wiederum 500 µl NaClO₄ und 2 ml CHCl₃ beigemischt. Danach folgte ein 10-minütiges Zentrifugieren bei 13000 rpm. 1 ml des dadurch erhaltenen Überstands wurde in ein weiteres Röhrchen pipettiert und dieses nach Hinzugabe von 2 ml C₃H₈OH zur DNA-Fällung behutsam geschwenkt. Das daraus hervorgegangene DNA-Pellet konnte im nächsten Schritt in ein neues Röhrchen überführt und mit 1 ml 80%-igem Ethanol für 20 Minuten bei Raumtemperatur ausgewaschen werden. Anschließend wurde erneut zentrifugiert und der sich dadurch absetzende DNA-Rückstand nach Verwerfen des Überstands getrocknet. Nun erfolgte über Nacht die Lösung der DNA in bidestilliertem Wasser bei 4°C. Die Konzentration der Nukleinsäure wurde jeweils spektrophotometrisch als optische Dichte bei einer Wellenlänge von 260 nm bestimmt.

2.4.2. TaqMan®-PCR

Zur Genotypisierung wurde daraufhin eine besondere Form der quantitativen Echtzeit-PCR (Polymerasekettenreaktion), die sogenannte TaqMan®-PCR, durchgeführt. Bei diesem Verfahren können mittels Fluoreszenzfarbstoff-markierter sequenzspezifischer Sonden in Kürze sowohl die Amplifikation eines bestimmten Genabschnitts als auch die direkte und präzise Detektion des PCR-Produkts stattfinden. Die sonst im Anschluss an die PCR noch notwendige Gelelektrophorese entfällt somit.

Um die Varianten der in dieser Arbeit behandelten SNPs in den Nukleinsäureproben zu detektieren, wurden für jeden zu untersuchenden Polymorphismus zwei allelspezifische TaqMan®-Sonden zur Bestimmung des Genotyps eingesetzt. Die verwendeten Sonden (kurze DNA-Stränge, also Oligonukleotide) sind an ihrem 5'-Ende an einen fluoreszierenden Reporterfarbstoff wie FAM (Fluoreszein, grün) bzw. VIC (orange) gekoppelt, am 3'-Ende sind sie mit einem Quencher-Farbstoff wie TAMRA (Tetramethylrhodamin, rot) markiert. Hybridisiert eine solche Sonde nun zwischen zwei PCR-Primern im Rahmen des sogenannten Annealing-Prozesses komplementär an die zu amplifizierende Nukleinsäurezielsequenz, so löscht der Quencher-Farbstoff initial das nach Anregung durch eine Lichtquelle fluoreszierende Signal des Reporterfarbstoffs über den

Förster-Resonanzenergietransfer (FRET) weitgehend aus. Das bedeutet, dass die vom Reporterfarbstoff ausgesandte Energie nach einem Donor-Akzeptor-Prinzip fast vollständig auf den Quencher-Farbstoff übertragen wird, sofern zwischen beiden Farbstoffen nur ein geringer Abstand von wenigen Nukleotiden besteht. Die Taq-Polymerase, die zudem eine 5'-3'-Exonukleaseaktivität aufweist, beginnt anschließend während der Gegenstrangsynthese damit, die Sonde an ihrem 5'-Ende Nukleotid für Nukleotid abzuspalten. Bei dieser Hydrolysereaktion wird der Reporterfarbstoff freigesetzt. Dadurch gerät er aus dem Einflussbereich des Quenchers, der weiter an die Sonde gebunden bleibt. Folglich verringert sich der Förster-Resonanzenergietransfer zwischen den beiden Farbstoffmolekülen, sodass die typische Fluoreszenz des Reporters nun sicht- und damit messbar wird.

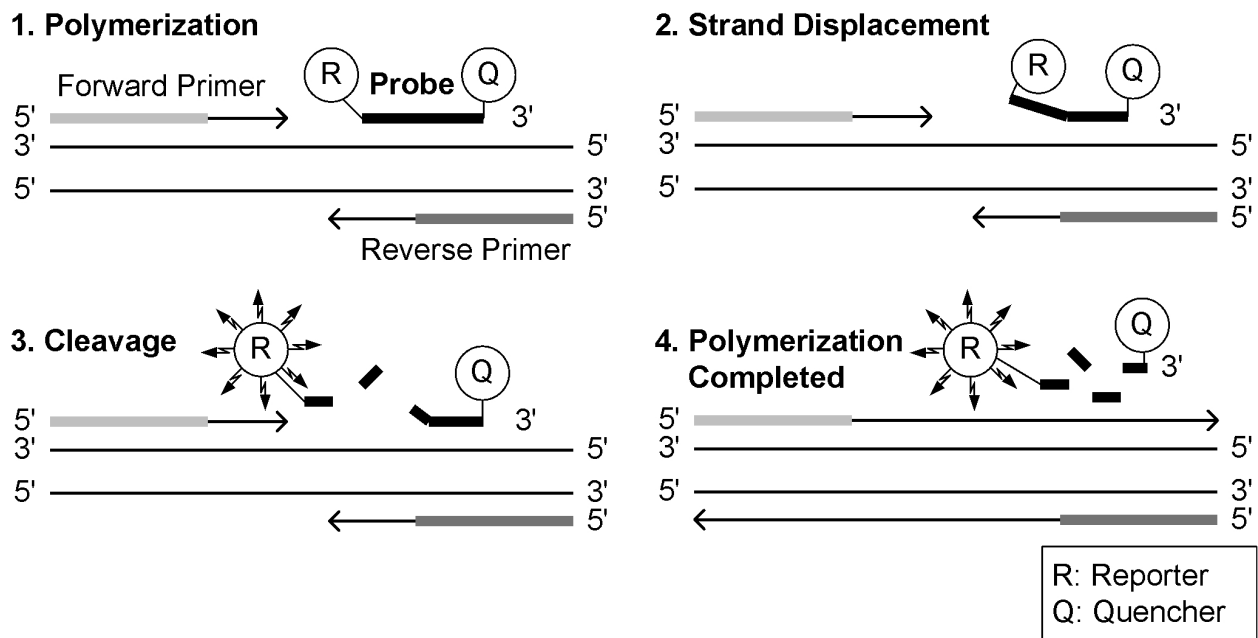


Abbildung 1: Prinzip der Real-Time-TaqMan®-PCR (modifiziert nach Applied Biosystems®¹¹³)

Ab einem gewissen Zeitpunkt steigt das mithilfe eines Lasers detektierte Fluoreszenzsignal mit jedem weiteren PCR-Zyklus proportional zum akkumulierenden Amplifikationsprodukt an, ein Vorgang, der in Echtzeit (daher auch der Name Real-Time-PCR) dargestellt werden kann. Jedes fluoreszierende Reporterfarbstoffmolekül bedeutet also eine erfolgreiche Polymerisationsreaktion und damit einen neu gebildeten spezifischen Nukleinsäurestrang. Die Farbe des Fluoreszenzsignals gibt Aufschluss darüber, welcher Genotyp in der Probe vorliegt. Misst man zwei verschiedene Farbsignale (VIC und

FAM), kann von Heterozygotie ausgegangen werden, d. h. Allel 1 und Allel 2 sind vorhanden. Lässt sich dagegen nur ein deutlicher Fluoreszenzsignalanstieg eines der verwendeten Farbstoffe (VIC oder FAM) detektieren, besteht Homozygotie für Allel 1 bzw. 2.

Im Anschluss kann aus den gemessenen Fluoreszenzwerten dann eine Amplifikationsgrafik erstellt werden. Durch Auftragen der Fluoreszenzstärke gegen die Anzahl der PCR-Zyklen kann so auch zumindest ungefähr die DNA-Ausgangsmenge ermittelt werden. Allerdings bedarf es einiger Zyklen, bevor die Fluoreszenz deutlich messbar, d.h. über das Niveau einer gewissen Grundfluoreszenz (auch Hintergrundstrahlung genannt) hinaus, ansteigt. Der Punkt, ab dem dies der Fall ist, wird cycle threshold (Ct) genannt und bezeichnet den Beginn exponentiellen Kurvenwachstums. Er verhält sich umgekehrt proportional zum Logarithmus der ursprünglichen Matrizenmenge und dient somit der Quantifizierung einer Polymerasekettenreaktion. Unterschiedliche cDNA-Proben besitzen unterschiedliche Ct-Werte.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht der in dieser Arbeit untersuchten Polymorphismen.

Tabelle 1: Mittels TaqMan®-PCR untersuchte Gene mit jeweiligen Polymorphismen

Gen	Polymorphismus	dbSNP	Majorallel (Wildtyp)	Minorallel, MAF	Position
<i>GAD2</i>	-243A/G	rs2236418	A	G, 0.4243	Chr. 10 26545502
	+61450C/A	rs992990	C	A, 0.3834	Chr. 10 26607187
	+83897T/A	rs928197	T	A, 0.2712	Chr. 10 26629631
<i>ADIPOQ</i>	-11377C/G	rs266729	C	G, 0.2264	Chr. 3 186559474
	+45T/G	rs2241766	T	G, 0.1514	Chr. 3 186570892

Gen	Polymorphismus	dbSNP	Majorallel (Wildtyp)	Minorallel, MAF	Position
<i>ADIPOQ</i>	+276G/T	rs1501299	G	T, 0.3003	Chr. 3 188053817
	Tyr111His	rs17366743	T	C, 0.0114	Chr. 3 188054783
<i>CYP2D6</i>	+1846G/A	rs3892097	G	A (*4), 0.0931	Chr. 22 42524947

Anmerkungen: dbSNP=SNP-Datenbank des National Center for Biology Information (NCBI), rs-Nummer=SNP-Referenznummer, Majorallel=häufigeres Allel, Minorallel=selteneres Allel, MAF=Minorallelfrequenz in der Allgemeinbevölkerung (Majorallelfrequenz in der Allgemeinbevölkerung=1-MAF), Position=SNP-Lokalisation im jeweiligen Gen unter Angabe des entsprechenden Chromosomenabschnitts nach NCBI B36 Assembly¹¹⁴

Für die vorliegende Arbeit wurden TaqMan®-SNP-Genotypisierungs-Assays von Applied Biosystems® verwendet. Sie enthalten bereits die nötigen Vorwärts- und Rückwärtsprimer sowie die allelspezifischen Fluoreszenzmarker, also die mit VIC bzw. FAM markierten Sonden zur Identifizierung der unterschiedlichen Allele. Dabei wurden sogenannte Assays-on-Demand™ für die Haushaltsgendetektion und Assays-by-Design für die Bestimmung des jeweiligen Polymorphismus eingesetzt. In dem ebenfalls von Applied Biosystems® bezogenen TaqMan®-Universal-PCR-Master-Mix sind die AmpliTaq-Gold®-DNA-Polymerase und die Reaktionspuffer inbegriffen. Nach dem PCR-Protokoll bestand der Reaktionsansatz aus je

- 2,5 µl TaqMan®-Universal-PCR-Master-Mix,
- 0,25 µl Assay-on-Demand™ bzw. Assay-by-Design,
- 2,25 µl bidestilliertem Wasser und
- 5 ng zu amplifizierender DNA.

Das daraus resultierende Gesamtvolumen wurde in eine 384 Well-Mikrotiterplatte pipetiert. Im Anschluss an den Plattenverschluss erfolgte ein kurzes Anzentrifugieren, dann

die Überführung in einen vorgeheizten Thermozykler, in dem die Reagenzien die verschiedenen PCR-Schritte durchliefen und in diesem Rahmen

- zunächst für 2 Minuten bei 50°C und
- daraufhin für 10 Minuten bei 95°C erhitzt wurden (initiales Inkubieren).

Danach wiederholte sich der folgende Thermozyklus 45-mal:

- 15-sekündiges Erhitzen bei 95°C (Denaturierung),
- einminütiges Abkühlen auf 60°C (Annealing=Primerbindung, Extension).

Nun schloss sich das zeitlich unbegrenzte finale Inkubieren bei 16°C an.

Nach Abschluss der PCR konnte die Platte aus dem Thermozykler genommen und kurz zentrifugiert werden. Anschließend wurde die Deckmatte entfernt, die Platte dafür mit einer Folie beklebt und für zwei Minuten bei 2400 rpm erneut zentrifugiert. Die Fluoreszenzmessung geschah mithilfe des Prism 7900HT Fast-Real-Time-PCR-System und die Auswertung mit der Sequence Detector Software 2.1 von Applied Biosystems®.

2.5. Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenauswertung erfolgte im Wesentlichen mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) in der Version 18.0. Zur Überprüfung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts (kurz HWE) diente das Programm HaploView 4.1, womit auch der Chi-Quadrat-Test sowie die Bestimmung des Kopplungsungleichgewichts und die Suche nach Haplotypen, wie von Barrett et al. geschildert, erfolgte.¹¹⁵ Abbildungen und Tabellen wurden mit Excel, Word, SPSS und HaploView erstellt.

Am Anfang standen deskriptive Analysen zu klinischen Daten des Studienkollektivs wie Ethnizität, Diagnose, Geschlecht, Alter, (antipsychotischer) Medikation und Gewichtsentwicklung. Um einen signifikanten Einfluss verschiedener potentieller Störfaktoren, insbesondere einer gewichtsrelevanten Begleitmedikation und der heterogenen Antipsychotikatherapie, auf die prozentuale Gewichtsveränderung bis zur sechsten Woche auszuschließen, wurden durch univariate Varianzanalysen (Analysis of Variance, kurz

ANOVA) Mittelwertvergleiche angestellt. Geprüft wurde also, ob die Varianz der abhängigen Variable, in diesem Fall der prozentualen Gewichtszunahme bis zur sechsten Behandlungswoche, durch eine unabhängige Variable, d.h. durch einen der genannten Faktoren, bedingt ist.

Die sich anschließende Untersuchung der ausgewählten Polymorphismen des *GAD2*-, des Adiponektin- und des *CYP2D6*-Gens enthält nach deskriptiven statistischen Angaben zu jeweiligen Genotypfrequenzen und dazu in Bezug gesetzten Gewichtsparametern die eigentlichen Assoziationstests zur Berechnung eines Zusammenhangs zwischen dem einzelnen Polymorphismus und der Atypika-induzierten Gewichtszunahme. Diese wurden mithilfe univariater Varianzanalysen sowie Kovarianzanalysen (Analysis of Covariance, kurz ANCOVA) ausgeführt. Der SNP, genauer der Genotyp bzw. der Allelträgerstatus, wurde hierbei stets als unabhängige Variable/fester Faktor und die prozentuale Gewichtszunahme bis zur sechsten Woche als abhängige Variable definiert. In die Kovarianzanalysen ging das Ausgangsgewicht als Kovariate mit ein, da es sich als signifikanter Einflussfaktor der prozentualen Gewichtszunahme bis zur sechsten Behandlungswoche erwiesen hatte. p-Werte <0.05 wurden in der vorliegenden Arbeit allgemein als statistisch signifikant festgesetzt. Im Vorfeld der ANOVA und ANCOVA fand jeweils ein Levene-Test statt. Dieser dient dazu, die Fehlervarianzhomogenität der abhängigen Variable über die verschiedenen Genotypgruppen hinweg als Voraussetzung für die (Ko-)Varianzanalysen zu überprüfen.

Um die drei Genotypgruppen innerhalb der verschiedenen Polymorphismen bezüglich einer Korrelation mit der Gewichtszunahme untereinander zu vergleichen, wurde mittels des Least significant difference-Tests, kurz LSD, ein Post-Hoc-Testverfahren durchgeführt, das den mittleren Gewichtszuwachs der verschiedenen Genotypen paarweise analysiert und signifikante Unterschiede anzeigt. Voraussetzung hierfür waren mehr als zwei Vergleichsgruppen.

Als nächstes wurde die Genotypverteilung aller ausgesuchter SNPs auf Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts untersucht. Letzteres dient als Modell der Bestimmung von Allel- und Genotyphäufigkeiten innerhalb einer Idealpopulation ohne Evolution bzw. der Erfassung davon abweichender Werte. Das HWE liegt definitionsgemäß bei p-Werten >0.05 vor, eine Abweichung kann auf einen technischen Genotypisierungsfehler hinweisen.¹¹⁶

Der folgende Chi-Quadrat-Test prüfte eine mögliche Assoziation des jeweiligen Polymorphismus mit einer mindestens 7%-igen und damit signifikanten Gewichtszunahme.

Da die analysierten *GAD2*- und *ADIPOQ*-SNPs jeweils in räumlicher Nähe, d.h. innerhalb eines Gens liegen, konnte darüber hinaus ihr Kopplungsungleichgewicht (Linkage disequilibrium, kurz LD) betrachtet werden. Ein hohes Kopplungsungleichgewicht spricht für miteinander korrelierende, in Abhängigkeit voneinander auftretende Polymorphismen, also für eine gemeinsame Vererbung.

Schließlich wurde mittels HaploView nach mit der Antipsychotika-induzierten signifikanten Gewichtszunahme assoziierten Haplotypen gesucht.

Die p-Werte der vorliegenden Assoziationsanalyse, bei der für jeden SNP eine separate a-priori-Hypothese zum Einfluss auf die Atypika-induzierte Zunahme aufgestellt wurde, sind wegen des explorativen Studiencharakters nicht für multiples Testen nach Bonferroni adjustiert.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

In die Studie wurden N=149 Patienten eingeschlossen, von denen jedoch neun aufgrund ihrer Ethnizität nicht in die weiteren Rechnungen und somit nicht in die Auswertung einfließen. Die verbleibenden 140 Studienteilnehmer waren kaukasischer Abstammung, wobei acht aus der Türkei, zehn aus Osteuropa und 122 aus Westeuropa stammten.

Nach ICD-10- bzw. DSM-IV-Kriterien war bei 123 Patienten eine Schizophrenie und bei 17 eine schizoaffektive Störung diagnostiziert worden. Die Diagnoseuntergruppen umfassten paranoide, hebephrene und undifferenzierte Schizophrenien sowie schizoaffektive Störungen mit gegenwärtig manischer bzw. depressiver Auslenkung und gemischte schizoaffektive Störungen. Zur besseren Übersicht der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Diagnosen siehe Abbildung 2.

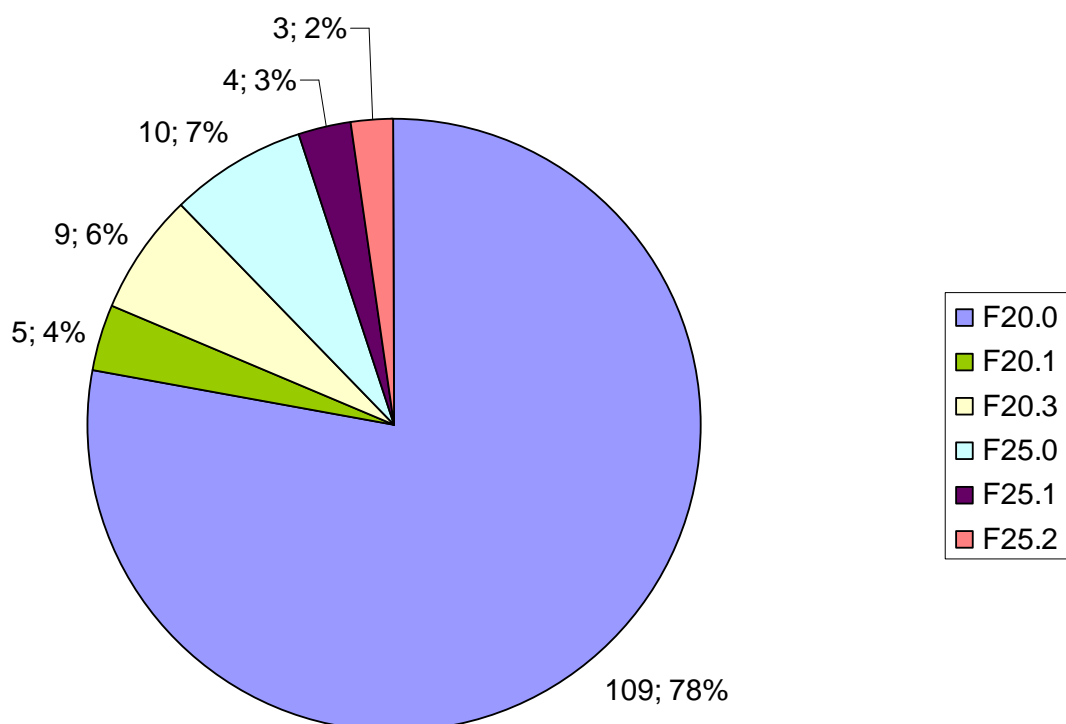


Abbildung 2: Absolute und prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Diagnosegruppen

Hinsichtlich des Geschlechts dominierten die männlichen Patienten mit N=84 (entspricht 60%) gegenüber den weiblichen mit N=56 (entspricht 40%).

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Einstellung auf ein potentiell gewichtssteigerndes atypisches Antipsychotikum lag bei 32,92 +/-11,28 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug zur selben Zeit 73,27 +/-86,78 Monate.

77,5% der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren bereits antipsychotisch vorbehandelt worden, dies durchschnittlich über einen Zeitraum von 2,94 +/-5,42 Jahren. Von ihnen hatten 30,84% dabei gesichert an Gewicht zugenommen. 22,5% der Studienteilnehmer wurden dagegen erstmalig antipsychotisch eingestellt.

59 Patienten (entspricht 42,14%) wurden in den ersten sechs Wochen des in der Arbeit analysierten Beobachtungszeitraums mit Clozapin (N=17), Olanzapin (N=21), Risperidon (N=15) oder Amisulprid (N=6) monotherapiert. 56 Patienten (entspricht 40%) erhielten während dieser Zeit eine antipsychotische Zweifachbehandlung, die zumindest auch ein gewichtsrelevantes Atypikum enthielt. Die einzelnen dualen Kombinationstherapien mit Angabe der jeweiligen Anwendungsanzahl sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Angewandte duale Kombinationstherapien im Überblick

Clozapin	5	7	1	/	2	/	12
Olanzapin		5	1	3	1	/	1
Risperidon			1	5	4	1	2
Amisulprid				2	1	1	1
Quetiapin					/	/	/
Aripiprazol						/	/
Ziprasidon							/
Typika							
	Olanzapin	Risperidon	Amisulprid	Quetiapin	Aripiprazol	Ziprasidon	Typika

25 Patienten (entspricht 17,86%) bekamen eine Tripeltherapie, die mehrheitlich Clozapin und/oder Olanzapin beinhaltet.

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Gesamtzahlen der im Studienkollektiv zum Einsatz gekommenen Antipsychotika.

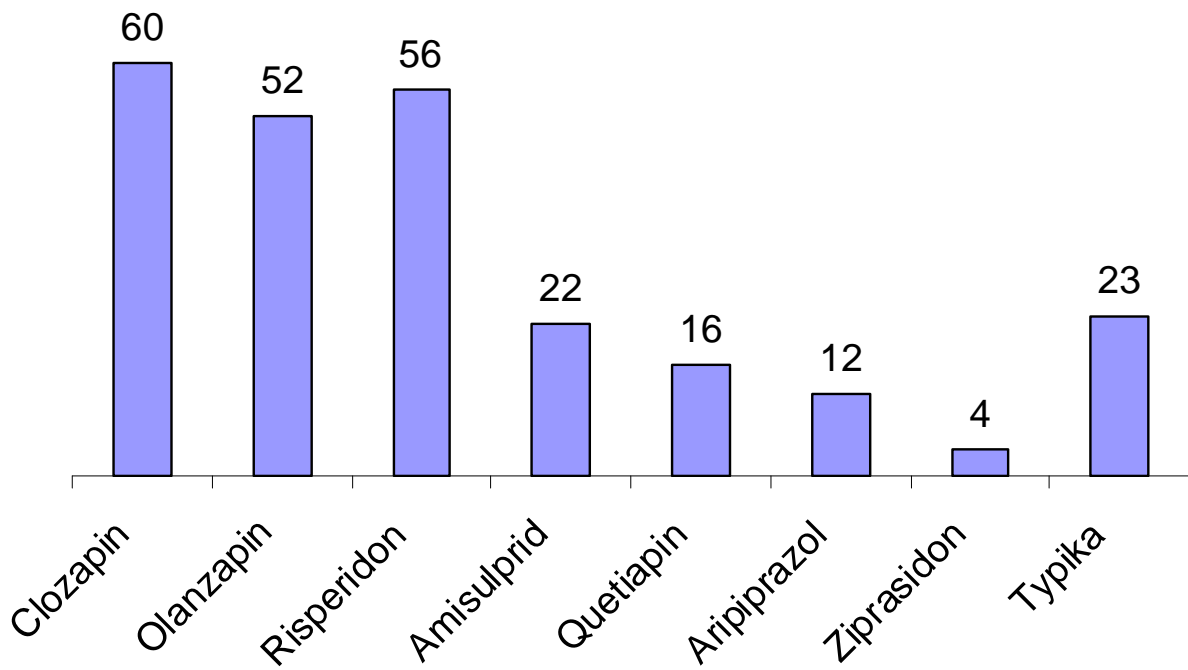


Abbildung 3: Anwendungshäufigkeiten der verschiedenen Antipsychotika

Während des Beobachtungszeitraums bekamen 53 Patienten darüber hinaus eine unter Umständen gewichtssteigernde Komedikation mit Valproat (N=18), Lithium (N=2), Carbamazepin (N=5), einem trizyklischen Antidepressivum (N=5), einem SSRI (N=22) bzw. dem tetrazyklischen Antidepressivum Mirtazapin (N=1), wobei 17 von ihnen mit zwei Begleitstoffen behandelt wurden.

Auf der Positive and Negative Syndrome Scale, kurz PANSS genannt, die der Einschätzung des Schweregrades positiver und negativer Schizophreniesymptome dient, erzielten die Studienteilnehmer zu Beginn im Mittel 21,5 +/-6,31 Punkte hinsichtlich der Positivsymptomatik und 22,94 +/-7,02 Punkte für Negativsymptome. Im Studienverlauf veränderten sich die PANSS-Punktwerte. Sechs Wochen nach Einstellung auf eine antipsychotische Medikation lag der durchschnittliche Punktwert für Positivsymptome bei 12,88 +/-4,85 und für Negativsymptome bei 18,83 +/-7,60. Somit war eine deutliche Verbesserung des psychopathologischen Befundes eingetreten.

Tabelle 3 stellt die Entwicklung des Body-Mass-Index bzw. des Gewichts im Patientenkollektiv bis sechs Wochen nach dem Start der antipsychotischen Behandlung dar, angegeben sind jeweils Mittelwerte sowie die Standardabweichung.

Tabelle 3: Gewichtsdatenentwicklung vom Zeitpunkt 0, der sogenannten baseline, bis sechs Wochen nach Beginn der medikamentösen Therapie

Gewichtskorrelierte Variable	Gesamtstudienkollektiv (N=140)	Männer (N=84)	Frauen (N=56)
BMI baseline [kg/m ²]	23,07 +/-2,97	23,59 +/-2,97	22,28 +/-2,81
Gewicht baseline [kg]	70,16 +/-12,63	75,71 +/-11,55	61,82 +/-9,16
Gewichtskorrelierte Variable	Gesamtstudienkollektiv (N=125)	Männer (N=74)	Frauen (N=51)
BMI Woche 6 [kg/m ²]	24,59 +/-3,32	25,19 +/-3,30	23,72 +/-3,19
Gewicht Woche 6 [kg]	74,41 +/-13,66	80,27 +/-12,56	65,89 +/-10,37
Gewichtszunahme bis Woche 6 [kg]	4,71 +/-4,01	5,27 +/-4,34	3,91 +/-3,36
Gewichtszunahme bis Woche 6 in %	6,82 +/-5,58	7,18 +/-5,86	6,29 +/-5,16
Gewichtszunahme bis Woche 6 ≥7% (N)	58	35	23
Gewichtszunahme bis Woche 6 ≥7% in %	46,4	47,3	45,1

Bei 15 ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Patienten lagen keine Gewichtsdaten aus der sechsten Woche vor: Fünf von ihnen hatten bis zum sechsten Monat nach Beginn der antipsychotischen Medikamenteneinstellung einen durchschnittlichen Gewichtszuwachs von 19,56 +/-19,91% erreicht. Bei acht Studienteilnehmern waren anstelle des Woche-6-Gewichts Daten über den zwölften Monat hinaus erhoben worden, sie hatten im Mittel ein prozentuales Gewichtsplus von 13,1 +/-15,02% erlangt. Schließlich konnte für zwei Patienten die Gewichtsentwicklung bis zur zwölften Woche bzw. bis

zum zwölften Monat nach medikamentöser Einstellung nachvollzogen werden, sie hatten um 1,43% bzw. 23,53% zugenommen.

Wie bereits in Tabelle 3 zu sehen, wurde den Kriterien der FDA entsprechend ein Cut-off-Wert von 7% des Ursprungsgewichts für eine signifikante Gewichtszunahme festgelegt. Um im nächsten Schritt sicherzugehen, dass keine potentiellen Störfaktoren wie Alter, Ethnizität, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Ausgangs-BMI oder gewichtsrelevante Komedikation die Gewichtsveränderung maßgeblich beeinflussen bzw. ausschließlich bestimmen, fand eine Gegenüberstellung der genannten klinischen Parameter beider Patientengruppen, d.h. derer mit und ohne signifikante Gewichtssteigerung, statt. Diese erbrachte keine relevanten Unterschiede, siehe Tabelle 4. Auch die Ergebnisse der univariaten ANOVA sprachen gegen eine statistisch signifikante Einflussnahme auf die prozentuale Gewichtszunahme bis Woche 6 : Alter: $df=36$, $F=0.787$, $p=0.787$; Ethnizität: $df=2$, $F=0.228$, $p=0.797$; Geschlecht: $df=1$, $F=0.770$, $p=0.382$; Erkrankungsdauer: $df=34$, $F=0.776$, $p=0.795$; Ausgangs-BMI: $df=99$, $F=0.786$, $p=0.799$; gewichtsrelevante Komedikation: $df=1$, $F=2.507$, $p=0.116$. Zur näheren Untersuchung möglicher Auswirkungen einer Begleitmedikation auf die Gewichtsentwicklung wurden die verschiedenen angewandten Medikamente auch noch einmal getrennt begutachtet. Diejenigen Studienteilnehmer, die eine Kombinationstherapie aus zwei Begleitsubstanzen erhielten, wurden dabei zu einer Entität zusammengefasst. Das Resultat war gleichfalls nicht signifikant: $df=6$, $F=0.909$, $p=0.491$.

Dafür erwies sich der Unterschied in der prozentualen Gewichtszunahme zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe als hochsignifikant: $df=1$, $F=169.772$, $p=0.000$. Die erste Gruppe steigerte ihren BMI bis zur sechsten Woche auf einen Durchschnittswert von $25,21 \pm 3,31$ kg/m² und nahm in dieser Zeit im Mittel um $11,36 \pm 4,47\%$ zu, während die zweite Gruppe nach derselben Zeit einen mittleren BMI von $24,05 \pm 3,26$ kg/m² aufwies und $2,88 \pm 2,71\%$ zugenommen hatte.

Tabelle 4: Potentielle Einflussgrößen auf die Gewichtszunahme, Patientengruppen mit bzw. ohne signifikante Gewichtssteigerung im Vergleich

Klinischer Parameter	Gewichtszunahme $\geq 7\%$ bis Woche 6 (N=58)	Gewichtszunahme $< 7\%$ bis Woche 6 (N=67)
Alter in Jahren	32,02 +/-11,67	33,36 +/-10,60
Kaukasier aus Westeuropa	N=47	N=60
Kaukasier aus Osteuropa	N=6	N=4
Kaukasier aus der Türkei	N=5	N=3
Männer	N=35	N=39
Frauen	N=23	N=28
Erkrankungsdauer in Monaten	72,28 +/-96,02	72,47 +/-80,54
Komedikation gewichtsrelevant (ja/nein)	28/30	21/46
Ausgangs-BMI [kg/m ²]	22,66 +/-2,92	23,38 +/-3,13

Weiterhin galt es, die zwischen den einzelnen Patienten differierenden Antipsychotikatherapien bei der Gewichtsentwicklung zu berücksichtigen. Fälle einer antipsychotischen Kombinationstherapie aus zwei oder drei Medikamenten wurden für die statistische Analyse zu einer Gruppe zusammengefasst. Mittels univariater ANOVA konnte ein signifikanter Effekt auf die prozentuale Gewichtszunahme bis zur sechsten Woche ausgeschlossen werden: $df=4$, $F=1.788$, $p=0.136$. Folglich liegen die Unterschiede in der Gewichtszunahme im untersuchten Patientenkollektiv nicht vorrangig in der heterogenen Antipsychotikabehandlung begründet.

3.2. GAD2

3.2.1. Deskriptive Statistik

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Assoziation von drei Polymorphismen des *GAD2*-Gens mit der Atypika-induzierten Gewichtszunahme vorgestellt. In Tabelle 5 ist zunächst die Genotypverteilung der drei ausgewählten *GAD2*-SNPs im Gesamtstudienkollektiv sowie geschlechtsgetrennt aufgeführt. Zum Vergleich wird auch das prozentuale Vorkommen in der europäischen Allgemeinpopulation genannt (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?). Beide Angaben stimmen annähernd überein.

Tabelle 5: Genotypfrequenzen der untersuchten *GAD2*-Polymorphismen

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtvorkommen (N, %)	Männer (N, %)	Frauen (N, %)	Allgemein- bevölkerung (%)
-243A/G (dbSNP: rs2236418), AA	81 (64,8)	48 (64,9)	33 (64,7)	70,8
AG	40 (32)	25 (33,8)	15 (29,4)	25,7
GG	4 (3,2)	1 (1,4)	3 (5,9)	3,5
+61450C/A (dbSNP: rs992990), CC	68 (54,4)	40 (54,1)	28 (54,9)	41,7
CA	46 (36,8)	30 (40,5)	16 (31,4)	46,7
AA	11 (8,8)	4 (5,4)	7 (13,7)	11,7
+83897T/A (dbSNP: rs928197), TT	77 (61,6)	46 (62,2)	31 (60,8)	71,7
TA	43 (34,4)	26 (35,1)	17 (33,3)	23,3
AA	5 (4)	2 (2,7)	3 (5,9)	5

Tabelle 6 demonstriert den Body-Mass-Index zum Zeitpunkt 0, also unmittelbar vor Beginn der Atypikatherapie, jeweils in Abhängigkeit des entsprechenden *GAD2*-SNP-Genotyps sowohl für alle Studienteilnehmer zusammen als auch nach Geschlecht getrennt.

Tabelle 6: Ursprüngliche BMI des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem *GAD2*-SNP-Genotyp

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv [kg/m ²]	Männer [kg/m ²]	Frauen [kg/m ²]
-243A/G (dbSNP: rs2236418), AA	22,92 +/-2,96	23,45 +/-3,03	22,15 +/-2,73
AG	23,39 +/-3,09	23,64 +/-3,26	22,97 +/-2,86
GG	21,98 +/-4,45	25,22	20,9 +/-4,77
+61450C/A (dbSNP: rs992990), CC	23,06 +/-3,1	23,78 +/-3,07	22,03 +/-2,89
CA	23,11 +/-2,9	23,22 +/-3,22	22,92 +/-2,26
AA	22,64 +/-3,48	23,53 +/-2,23	22,13 +/-4,11
+83897T/A (dbSNP: rs928197), TT	22,95 +/-2,94	23,45 +/-2,95	22,21 +/-2,81
TA	23,29 +/-3,17	23,62 +/-3,43	22,77 +/-2,73
AA	22,34 +/-3,94	24,51 +/-1	20,9 +/-4,77

Nach sechswöchiger Medikation wurden die in Tabelle 7 aufgeführten durchschnittlichen BMI-Werte, wieder nach Polymorphismus und Genotyp sortiert, gemessen.

Tabelle 7: BMI aus Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem GAD2-SNP-Genotyp

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv [kg/m ²]	Männer [kg/m ²]	Frauen [kg/m ²]
-243A/G (dbSNP: rs2236418),			
AA	24,49 +/-3,24	25,17 +/-3,32	23,5 +/-2,87
AG	24,9 +/-3,26	25,02 +/-3,22	24,69 +/-3,43
GG	23,43 +/-5,92	30,09	21,21 +/-4,79
+61450C/A (dbSNP: rs992990),			
CC	24,74 +/-3,35	25,56 +/-3,33	23,55 +/-3,04
CA	24,46 +/-3,01	24,63 +/-3,2	24,15 +/-2,7
AA	24,19 +/-4,54	25,64 +/-3,97	23,37 +/-4,93
+83897T/A (dbSNP: rs928197),			
TT	24,54 +/-3,17	25,17 +/-3,19	23,59 +/-2,93
TA	24,73 +/-3,41	24,95 +/-3,49	24,39 +/-3,35
AA	24,15 +/-5,37	28,55 +/-2,18	21,21 +/-4,79

Ausgedrückt in Prozent bedeutete dies die in Tabelle 8 gezeigte Gewichtssteigerung, auch hier für die Gesamtheit der Studienteilnehmer und nach Männern und Frauen getrennt dargelegt.

Tabelle 8: Prozentuale Gewichtszunahme bis Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem GAD2-SNP-Genotyp

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv (%)	Männer (%)	Frauen (%)
-243A/G (dbSNP: rs2236418), AA	6,96 +/-5,63	7,47 +/-5,94	6,21 +/-5,15
AG	6,61 +/-5,25	6,13 +/-5,27	7,4 +/-5,29
GG	6,04 +/-9,02	19,35	1,6 +/-1,97
+61450C/A (dbSNP: rs992990), CC	7,43 +/-5,88	7,68 +/-6,56	7,06 +/-4,83
CA	5,98 +/-4,92	6,32 +/-4,24	5,36 +/-6,09
AA	6,52 +/-6,31	8,64 +/-9,34	5,31 +/-4,26
+83897T/A (dbSNP: rs928197), TT	7,05 +/-5,76	7,52 +/-6,2	6,36 +/-5,06
TA	6,3 +/-4,95	5,86 +/-4,62	6,99 +/-5,49
AA	7,54 +/-8,5	16,44 +/-4,12	1,6 +/-1,97

Diejenigen Fälle mit einer signifikanten Gewichtszunahme nach sechs Wochen Atypikabehandlung, d. h. von mindestens 7%, werden in Tabelle 9 denjenigen mit einem nicht signifikanten Gewichtszuwachs gegenübergestellt.

Tabelle 9: Signifikante vs. nicht signifikante Gewichtszunahme des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem *GAD2*-SNP-Genotyp

Polymorphismus, Genotyp	≥7%			<7%		
	Gesamt (N)	Männer (N)	Frauen (N)	Gesamt (N)	Männer (N)	Frauen (N)
-243A/G (dbSNP: rs2236418),						
AA	36	22	14	45	26	19
AG	21	12	9	19	13	6
GG	1	1	/	3	/	3
+61450C/A (dbSNP: rs992990),						
CC	34	21	13	34	19	15
CA	19	12	7	27	18	9
AA	5	2	3	6	2	4
+83897T/A (dbSNP: rs928197),						
TT	36	23	13	41	23	18
TA	20	10	10	23	16	7
AA	2	2	/	3	/	3

3.2.2. (Ko-)Varianzanalysen und Post-Hoc-Tests

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den ausgewählten *GAD2*-Polymorphismen und der Atypika-induzierten Gewichtszunahme wurden univariate Varianzanalysen sowie Kovarianzanalysen, in die das Ausgangsgewicht als Kovariate einbezogen wurde, angewandt. ANOVAs und ANCOVAs waren jeweils an einen Levene-

Test gekoppelt. Zusätzlich wurden die SNPs zur dezidierten Analyse einem Post-Hoc-Test unterzogen.

Für -243A/G (dbSNP: rs2236418) ergab die ANOVA nach dem Levene-Test ($F=0.983$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.377$) keinen signifikanten Einfluss auf die Gewichtszunahme im Rahmen der Atykatherapie: $df=2$, $F=0.090$, **$p=0.914$** . Auch die ANCOVA mit gekoppeltem Levene-Test ($F=1.238$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.294$) führte zu keinem signifikanten Resultat: $df=2$, $F=0.091$, **$p=0.914$** . Der Least significant difference-Test, mit dem jeweils zwei der drei Genotypgruppen hinsichtlich ihrer durchschnittlichen Gewichtszunahme verglichen wurden, zeigte zwischen dem AA- und dem AG-Genotyp mit Standardfehler=1.09, **$p=0.751$** sowie zwischen dem AA- und dem GG-Genotyp mit Standardfehler=2.88, **$p=0.750$** und dem AG- und dem GG-Genotyp mit Standardfehler=2.95, **$p=0.846$** ebenfalls keine relevanten Unterschiede in der prozentualen Gewichtszunahme bis zur sechsten Woche. Träger des G-Allels, also die Genotypen GG und AG, hatten nach sechs Wochen im Mittel $6,56 \pm 5,54\%$ Gewicht zugenommen, die Studienteilnehmer ohne G-Allel, also mit dem Genotyp AA, $6,96 \pm 5,63\%$. Eine statistisch signifikante Differenz konnte damit in der ANOVA nicht nachgewiesen werden: $df=1$, $F=0.144$, **$p=0.705$** .

Hinsichtlich des Polymorphismus +61450C/A (dbSNP: rs992990) fielen der Levene-Test ($F=0.856$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.427$) und die ANOVA mit $df=2$, $F=0.931$, **$p=0.397$** nicht signifikant aus. Gleiches gilt für die ANCOVA mit parallelem Levene-Test ($F=0.975$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.380$): $df=2$, $F=0.916$, **$p=0.403$** . Der CC-Genotyp war verglichen mit dem CA-Genotyp mit durchschnittlich etwa 1,5% mehr Gewichtssteigerung verbunden, eine signifikante Abweichung ermittelte der LSD aber nicht: Standardfehler=1.07, **$p=0.179$** . Zwischen dem CC- und dem AA-Genotyp war die Differenz in der Gewichtszunahme mit Standardfehler=1.81, **$p=0.619$** und zwischen dem CA- und dem AA-Genotyp mit Standardfehler=1.87, **$p=0.775$** ebenso nur marginal. Stellte man Träger des C-Allels, deren mittlere Gewichtszunahme am Ende der sechs Wochen $6,84 \pm 5,53\%$ betragen hatte, den Nicht-C-Allelträgern gegenüber, die durchschnittlich um $6,52 \pm 6,31\%$ zugenommen hatten, so fand sich in der ANOVA kein relevanter Unterschied: $df=1$, $F=0.033$, **$p=0.855$** . Ein Zusammenhang zwischen diesem SNP und der Gewichtssteigerung unter antipsychotischer Behandlung konnte also auch nicht demonstriert werden.

Für +83897T/A (dbSNP: rs928197) waren der Levene-Test ($F=1.953$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.146$) und die ANOVA mit $df=2$, $F=0.290$, **$p=0.749$** genauso wenig signifikant wie die

mit dem Levene-Test ($F=2.288$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.106$) verbundene ANCOVA: $df=2$, $F=0.260$, **$p=0.771$** . In der Post-Hoc-Analyse ergaben sich zwischen dem TT- und dem TA-Genotyp mit Standardfehler=1.07, **$p=0.484$** sowie zwischen dem TT- und dem AA-Genotyp mit Standardfehler=2.59, **$p=0.853$** keine entscheidenden Abweichungen in der prozentualen Gewichtszunahme. Zudem unterschieden sich TA- und AA-Genotyp diesbezüglich nicht wesentlich voneinander: Standardfehler=2.64, **$p=0.643$** . Der Genotyp scheint somit auch bei diesem Polymorphismus keinen nennenswerten Einfluss auf die Zunahme unter Atypikabehandlung zu haben. Die Untersuchung des Allelträgerstatus erbrachte ein weiteres Negativergebnis: T-Allelträger hatten im Mittel um 6,79 +/-5,48% Gewicht zugenommen, homozygote A-Allelträger um 7,54 +/-8,50%. Eine signifikante Differenz kam hierdurch in der ANOVA nicht zustande: $df=1$, $F=0.086$, **$p=0.770$** .

3.2.3. HaploView

Die Genotypverteilung innerhalb der drei ausgewählten *GAD2*-SNPs lag im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht: $p=1.0$ für rs2236418, $p=0.5338$ für rs992990, $p=1.0$ für rs928197. Anzeichen einer fehlerhaften Genotypisierung ergaben sich damit nicht.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde daraufhin eine potentielle Assoziation des jeweiligen Polymorphismus mit einer signifikanten Gewichtszunahme von $\geq 7\%$ geprüft. Wie angesichts der vorangegangenen Analyse mittels SPSS zu erwarten, erreichten hier weder rs2236418 mit $\chi^2=0.055$, **$p=0.8147$** noch rs992990 mit $\chi^2=0.529$, **$p=0.467$** oder rs928197 mit $\chi^2=0.034$, **$p=0.8543$** ein statistisch signifikantes Resultat.

Bei den untersuchten Polymorphismen fiel ein hohes Kopplungsungleichgewicht auf, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sie zusammen vererbt werden. Gemeinsame Haplotypen wurden jedoch nicht konstruiert, da die drei SNPs nicht signifikant mit der Antipsychotika-induzierten Gewichtssteigerung vergesellschaftet waren.

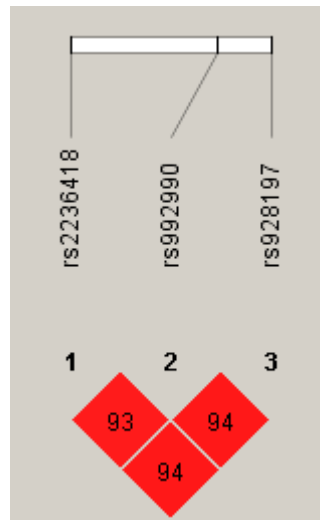


Abbildung 4: Schema des Kopplungsungleichgewichts (Linkage disequilibrium, kurz LD) zwischen den drei *GAD2*-Polymorphismen: Die rote Farbe bedeutet ein hohes LD, was durch die in der vorliegenden Studie verwendete Maßzahl $r^2=0,94$ bzw. $r^2=0,93$ (im Bild 100-fach) ebenfalls ausgedrückt wird. Oberhalb der SNP-Referenznummern sind die SNP-Positionen auf *GAD2* anhand der senkrechten Markierungen dargestellt.

3.3. ADIPOQ

3.3.1. Deskriptive Statistik

In diesem Abschnitt sind die Auswertungen zu vier SNPs des *ADIPOQ*-Gens dargestellt. Tabelle 10 listet ihre jeweiligen Genotypfrequenzen auf und kombiniert diese mit denen der Allgemeinbevölkerung, wobei auch hier eine ähnliche Verteilung deutlich wird. Homozygote G-Allelträger des SNP +45T/G sowie homozygote C-Allelträger des Polymorphismus Tyr11His waren im Studienkollektiv, den allgemeinen Häufigkeitsangaben entsprechend, nicht vertreten.

Tabelle 10: Genotypfrequenzen der untersuchten *ADIPOQ*-Polymorphismen

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtvorkommen (N, %)	Männer (N, %)	Frauen (N, %)	Allgemein- bevölkerung (%)
-11377C/G (dbSNP: rs266729), CC	62 (49,6)	33 (44,6)	29 (56,9)	48,3
CG	56 (44,8)	38 (51,4)	18 (35,3)	41,7
GG	7 (5,6)	3 (4,1)	4 (7,8)	10
+45T/G (dbSNP: rs2241766), TT	102 (81,6)	61 (82,4)	41 (80,4)	74,2
TG	23 (18,4)	13 (17,6)	10 (19,6)	24,2
GG	/	/	/	1,5
+276G/T (dbSNP: rs1501299), GG	57 (45,6)	38 (51,4)	19 (37,3)	51,6
GT	54 (43,2)	29 (39,2)	25 (49)	32,3
TT	14 (11,2)	7 (9,5)	7 (13,7)	16,1

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtvorkommen (N, %)	Männer (N, %)	Frauen (N, %)	Allgemein- bevölkerung (%)
Tyr11His (dbSNP: rs17366743),				
TT	120 (96)	71 (95,9)	49 (96,1)	85
TC	5 (4)	3 (4,1)	2 (3,9)	15
CC	/	/	/	/

Nachfolgend gibt Tabelle 11 eine Übersicht über den an die unterschiedlichen Genotypen der untersuchten *ADIPOQ*-Polymorphismen gekoppelten Ausgangs-BMI, wobei erneut die Durchschnittswerte mit Standardabweichung für das gesamte Studienkollektiv und zusätzlich für Männer und Frauen getrennt gezeigt werden.

Tabelle 11: Ursprüngliche BMI des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem *ADIPOQ*-SNP-Genotyp

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv [kg/m ²]	Männer [kg/m ²]	Frauen [kg/m ²]
-11377C/G (dbSNP: rs266729),			
CC	23 +/-3,23	24,01 +/-3,29	21,84 +/-2,79
CG	23,12 +/-2,95	23,2 +/-2,9	22,95 +/-3,12
GG	22,86 +/-2,3	22,67 +/-3,19	23 +/-1,93
+45T/G (dbSNP: rs2241766),			
TT	23,1 +/-3,02	23,67 +/-3,03	22,25 +/-2,82
TG	22,79 +/-3,2	22,93 +/-3,33	22,61 +/-3,19
GG	/	/	/

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv [kg/m ²]	Männer [kg/m ²]	Frauen [kg/m ²]
+276G/T (dbSNP: rs1501299), GG	23 +/-2,98	23,14 +/-2,9	22,71 +/-3,18
GT	22,93 +/-3,03	23,75 +/-3,11	21,97 +/-2,68
TT	23,66 +/-3,48	24,82 +/-3,83	22,5 +/-2,92
Tyr111His (dbSNP: rs17366743), TT	22,94 +/-3,02	23,47 +/-3,1	22,17 +/-2,75
TC	25,55 +/-2,5	25,16 +/-1,9	26,14 +/-4,07
CC	/	/	/

In Tabelle 12 sind nun die mittleren Werte des Body-Mass-Index nach sechs Wochen Atyplikatherapie den entsprechenden *ADIPOQ*-SNP-Genotypen zugeordnet.

Tabelle 12: BMI aus Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem *ADIPOQ*-SNP-Genotyp

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv [kg/m ²]	Männer [kg/m ²]	Frauen [kg/m ²]
-11377C/G (dbSNP: rs266729), CC	24,21 +/-3,33	25,11 +/-3,3	23,17 +/-3,11
CG	24,96 +/-3,39	25,28 +/-3,33	24,29 +/-3,52
GG	24,96 +/-2,58	24,8 +/-4,08	25,09 +/-1,46
+45T/G (dbSNP: rs2241766), TT	24,68 +/-3,32	25,42 +/-3,24	23,59 +/-3,17
TG	24,17 +/-3,37	24,11 +/-3,48	24,24 +/-3,39
GG	/	/	/

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv [kg/m ²]	Männer [kg/m ²]	Frauen [kg/m ²]
+276G/T (dbSNP: rs1501299), GG	24,59 +/-3,22	24,9 +/-3,12	23,97 +/-3,43
GT	24,57 +/-3,5	25,47 +/-3,61	23,52 +/-3,11
TT	24,65 +/-3,28	25,57 +/-3,25	23,73 +/-3,27
Tyr111His (dbSNP: rs17366743), TT	24,5 +/-3,33	25,17 +/-3,34	23,53 +/-3,08
TC	26,7 +/-2,62	25,65 +/-2,15	28,27 +/-3,15
CC	/	/	/

Die prozentuale Gewichtsentwicklung der verschiedenen rs266729-, rs2241766-, rs1501299- und rs17366743-Genotypen nach sechswöchiger Behandlung gibt Tabelle 13 an.

Tabelle 13: Prozentuale Gewichtszunahme bis Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem *ADIPOQ*-SNP-Genotyp

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv (%)	Männer (%)	Frauen (%)
-11377C/G (dbSNP: rs266729), CC	5,44 +/-4,96	4,81 +/-4,44	6,14 +/-5,48
CG	8,04 +/-6,04	9,08 +/-6,36	5,85 +/-4,77
GG	9,24 +/-4,29	9,15 +/-4,76	9,3 +/-4,65

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv (%)	Männer (%)	Frauen (%)
+45T/G (dbSNP: rs2241766), TT TG GG	6,98 +/-5,96 6,1 +/-3,39 /	7,6 +/-6,29 5,22 +/-2,39 /	6,06 +/-5,39 7,24 +/-4,23 /
+276G/T (dbSNP: rs1501299), GG GT TT	7,03 +/-5,86 7,17 +/-5,1 4,55 +/-6,05	7,76 +/-6,36 7,24 +/-4,39 3,77 +/-7,9	5,59 +/-4,54 7,09 +/-5,9 5,34 +/-3,96
Tyr111His (dbSNP: rs17366743), TT TC CC	6,91 +/-5,58 4,61 +/-5,71 /	7,4 +/-5,81 2,01 +/-5,3 /	6,2 +/-5,2 8,5 +/-4,86 /

Eine Auflistung der Studienteilnehmer (gesamt und nach Geschlecht getrennt sowie in Abhängigkeit des Genotyps) mit wenigstens 7%-iger bzw. weniger als 7%-iger Gewichtssteigerung nach sechs Wochen atypischer Medikation bietet Tabelle 14.

Tabelle 14: Signifikante vs. nicht signifikante Gewichtszunahme des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem ADIPOQ-SNP-Genotyp

Polymorphismus, Genotyp	≥7%		<7%	
	Gesamt	Männer Frauen (N)	Gesamt	Männer Frauen (N)
-11377C/G (dbSNP: rs266729), CC CG GG		22, 9, 13 31, 24, 7 5, 2, 3		40, 24, 16 25, 14, 11 2, 1, 1
+45T/G (dbSNP: rs2241766), TT TG GG		47, 31, 16 11, 4, 7 /		55, 30, 25 12, 9, 3 /
+276G/T (dbSNP: rs1501299), GG GT TT		27, 19, 8 28, 15, 13 3, 1, 2		30, 19, 11 26, 14, 12 11, 6, 5
Tyr111His (dbSNP: rs17366743), TT TC CC		57, 35, 22 1, /, 1 /		63, 36, 27 4, 3, 1 /

3.3.2. (Ko-)Varianzanalysen und Post-Hoc-Tests

Um auch die vier ausgesuchten Polymorphismen des Adiponektins auf eine Assoziation mit der Gewichtszunahme unter Behandlung mit atypischen Antipsychotika hin zu explorieren, wurden wieder univariate Varianzanalysen und Kovarianzanalysen mit dem ursprünglichen Gewicht als Kovariate durchgeführt. Der Levene-Test wurde den ANOVAs und ANCOVAs zur Überprüfung der Variablenhomogenität zwischen den Gruppen erneut vorangestellt. Ergänzend fanden Post-Hoc-Tests statt.

Der SNP -11377C/G (dbSNP: rs266729) erbrachte nach erfolgreichem Levene-Test ($F=0.338$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.714$) sowohl in der ANOVA mit $df=2$, $F=4.092$, **$p=0.019$** als auch in der nach wiederholtem Levene-Test ($F=0.513$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.600$) gerechneten ANCOVA mit $df=2$, $F=4.131$, **$p=0.018$** ein signifikantes Ergebnis und somit einen Hinweis für eine Assoziation mit der Gewichtszunahme unter Atypikatherapie. Der Unterschied in der prozentualen Gewichtszunahme bis Woche 6 war zwischen dem CC- und dem CG-Genotyp im Post-Hoc-Testverfahren mit Standardfehler=1.00, **$p=0.011$** statistisch gleichfalls signifikant (5.44 +/-0.69% Zunahme gegenüber 8.04 +/-0.73%). Zwischen dem CC- und dem GG-Genotyp, der mit durchschnittlich 9.24 +/-2.06% am stärksten zugenommen hatte, fand sich mit Standardfehler=2.17, **$p=0.083$** ein nicht signifikanter Trend. Der Vergleich des CG- mit dem GG-Genotyp dagegen ergab mit Standardfehler=2.18, **$p=0.585$** kein signifikantes Ergebnis. Träger des selteneren G-Allels, die im Beobachtungszeitraum bis zur sechsten Woche im Mittel um 8,17 +/-5,86% zugenommen hatten, und Studienteilnehmer ohne G-Allel, also homozygote Träger des Wildtypallels C, die ihr Ausgangsgewicht um durchschnittlich 5,44 +/-4,96% gesteigert hatten, differierten in der univariaten Varianzanalyse mit $df=1$, $F=7.930$, **$p=0.006$** hochsignifikant voneinander.

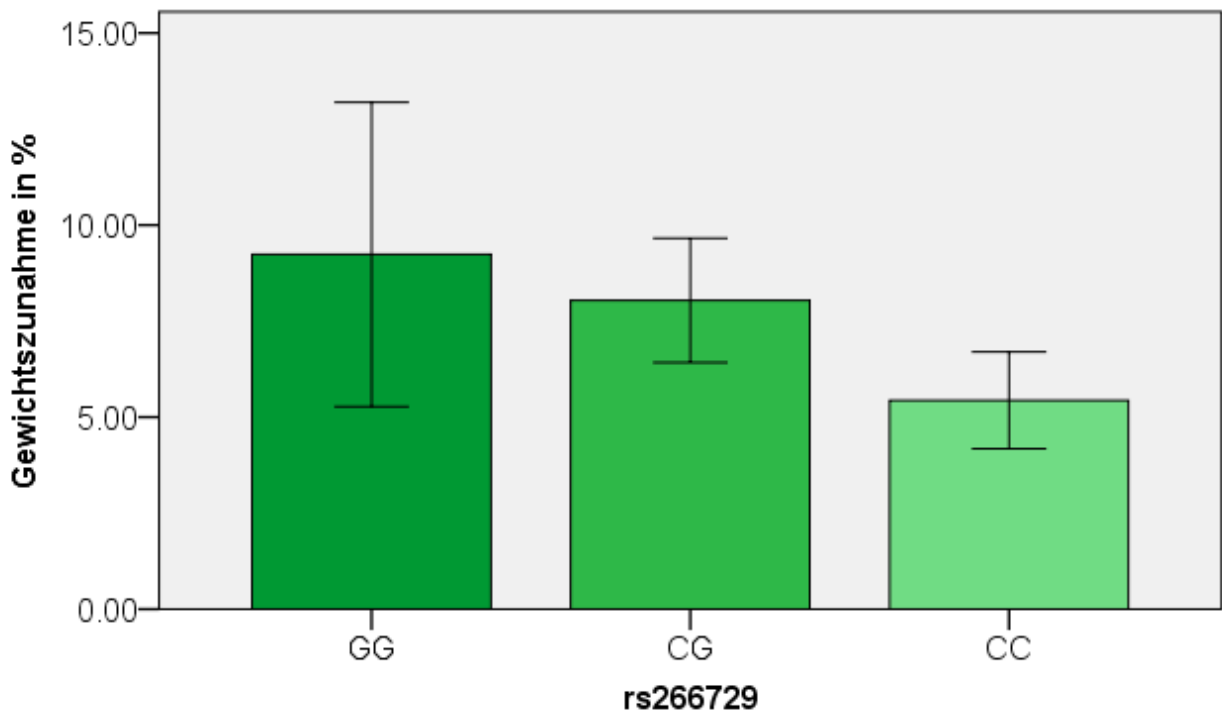


Abbildung 5: Die prozentuale Gewichtszunahme der drei Genotypen des *ADIPOQ*-SNP rs266729 im Vergleich: Das seltenere G-Allel erwies sich als Risikoallel für die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme: Studienteilnehmer mit dem GG-Genotyp nahmen am meisten Gewicht zu. Der Unterschied in der prozentualen Zunahme war zwischen dem CC- und dem CG-Genotyp ($p=0.011$) signifikant und zwischen dem CC- und dem GG-Genotyp zumindest durch einen nicht signifikanten Trend ($p=0.083$) markiert.

Für +45T/G (dbSNP: rs2241766) fielen die der ANOVA bzw. ANCOVA vorangestellten Levene-Tests auf Gleichheit der Fehlervarianzen mit $F=5.052$, $df_1=1$, $df_2=123$, $p=0.026$ bzw. mit $F=5.161$, $df_1=1$, $df_2=123$, $p=0.025$ signifikant aus. Die Varianzhomogenität als Voraussetzung für anschließende (Ko-)Varianzanalysen zur Prüfung eines etwaigen Einflusses von Genotyp bzw. Allelträgerstatus auf die Atypika-vermittelte Gewichtssteigerung war somit nicht gegeben. Da sich unter den Studienteilnehmern nur zwei verschiedene Genotypen, nämlich TT und TG, fanden, konnte auch kein Least significant difference-Test zur Post-Hoc-Analyse zur Anwendung kommen.

+276G/T (dbSNP: rs1501299) erwies sich nach dem Levene-Test ($F=0.011$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.989$) in der ANOVA als nicht signifikant mit der Atypika-induzierten Ge-

wichtszunahme assoziiert: $df=2$, $F=1.313$, $p=0.273$. Auch die nach erfolgtem Levene-Test ($F=0.002$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.998$) durchgeführte ANCOVA zeigte mit $df=2$, $F=1.234$, $p=0.295$ keinerlei Signifikanz. Im LSD gab es zwischen dem GG- und dem GT-Genotyp des Polymorphismus mit Standardfehler=1.06, $p=0.897$ keine signifikante Differenz in der Gewichtssteigerung, ebenso wenig zwischen dem GG- und dem TT-Genotyp (Standardfehler=1.66, $p=0.137$) und dem GT- und dem TT-Genotyp (Standardfehler=1.67, $p=0.119$). Vergleich man Träger des selteneren T-Allels mit den übrigen, für das G-Allel homozygoten Studienteilnehmern, ergaben sich dementsprechend mit $df=1$, $F=0.160$, $p=0.689$ auch keine statistisch signifikanten Unterschiede (6,63 +/- 5,37% gegenüber 7,03 +/- 5,86% Zunahme).

Für den Polymorphismus Tyr111His (dbSNP: 17366743) konnte im Anschluss an den Levene-Test ($F=0.187$, $df_1=1$, $df_2=123$, $p=0.666$) weder in der ANOVA mit $df=1$, $F=0.816$, $p=0.368$ noch in der an einen weiteren Levene-Test ($F=0.200$, $df_1=1$, $df_2=123$, $p=0.656$) gekoppelten ANCOVA ein signifikantes Resultat erzielt werden: $df=1$, $F=0.708$, $p=0.402$. Der CC-Genotyp des SNP war im Studienkollektiv nicht vertreten, sodass bei nur zwei Vergleichsgruppen kein Least significant difference-Test durchgeführt werden konnte. C-Allelträger nahmen bis Woche 6 mit durchschnittlich 4,61 +/- 5,71% gegenüber denjenigen Probanden mit dem Genotyp TT, deren Gewicht sich im Mittel um 6,91 +/- 5,58% erhöhte, zwar weniger zu, allerdings begründete sich damit in der ANOVA keine Signifikanz: $df=1$, $F=0.816$, $p=0.368$.

3.3.3. HaploView

Alle ausgewählten *ADIPOQ*-Polymorphismen waren mit der Verteilung ihrer jeweiligen Genotypen im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht: $p=0.3278$ für rs266729, $p=0.6566$ für rs2241766, $p=0.9408$ für rs1501299 und $p=1.0$ für rs17366743. Dies spricht für eine fehlerfreie *ADIPOQ*-SNP-Genotypisierung.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorherigen SPSS-Analyse für rs266729 mit $\chi^2=5.791$, $p=0.0161$ eine signifikante Korrelation mit der Atypika-induzierten, mindestens 7%-igen Gewichtszunahme. Für rs2241766 lag dagegen mit $\chi^2=0.021$, $p=0.8856$ kein Hinweis für eine Assoziation vor, genauso wenig für rs1501299 mit $\chi^2=1.196$, $p=0.2742$ und für rs17366743 mit $\chi^2=1.43$, $p=0.2318$.

Wie in Abbildung 6 dargestellt, gab es keinen Anhalt für eine gemeinsame Vererbung der vier *ADIPOQ*-Polymorphismen. Haplotypen wurden somit nicht konstruiert.

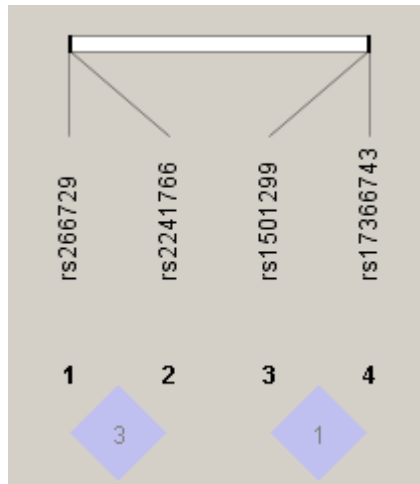


Abbildung 6: Schema des Kopplungsungleichgewichts zwischen den vier *ADIPOQ*-Polymorphismen: Die blaugraue Farbe bedeutet ein niedriges LD, was durch die Maßzahl $r^2=0,1$ bzw. $r^2=0,3$ (im Bild 100-fach) gleichfalls angezeigt wird. Oben in der Abbildung sind die SNP-Positionen auf *ADIPOQ* anhand der senkrechten Markierungen dargestellt.

3.4. CYP2D6

3.4.1. Deskriptive Statistik

Nachstehend sind die Resultate zu dem in der vorliegenden Studie analysierten *CYP2D6*-SNP angegeben. Tabelle 15 demonstriert die Genotypfrequenzen im Studienkollektiv und in der Allgemeinbevölkerung, welche sich gleichen.

Tabelle 15: Genotypfrequenzen des untersuchten *CYP2D6*-Polymorphismus

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtvorkommen (N, %)	Männer (N, %)	Frauen (N, %)	Allgemein- bevölkerung (%)
+1846G/A (*4) (dbSNP: rs3892097), GG	81 (64,8)	43 (58,1)	38 (74,5)	73,8
GA	38 (30,4)	28 (37,8)	10 (19,6)	21,5
AA	6 (4,8)	3 (4,1)	3 (5,9)	4,6

Tabelle 16 stellt den Basis-BMI in Bezug zum jeweiligen rs3892097-Genotyp dar.

Tabelle 16: Ursprüngliche BMI des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach Genotyp des *CYP2D6*-SNP rs3892097

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv [kg/m ²]	Männer [kg/m ²]	Frauen [kg/m ²]
+1846G/A (*4) (dbSNP: rs3892097), GG	23 +/-3,13	23,72 +/-3,19	22,19 +/-2,9
GA	23,23 +/-2,91	23,39 +/-2,84	22,77 +/-3,2
AA	22,43 +/-3,02	22,38 +/-4,44	22,48 +/-1,72

Weiter gibt Tabelle 17 einen Überblick über den nach sechs Wochen Atypikatherapie für die einzelnen rs3892097-Genotypen bestimmten Body-Mass-Index.

Tabelle 17: BMI aus Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach Genotyp des *CYP2D6*-SNP rs3892097

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv [kg/m ²]	Männer [kg/m ²]	Frauen [kg/m ²]
+1846G/A (*4) (dbSNP: rs3892097),			
GG	24,46 +/-3,36	25,23 +/-3,26	23,58 +/-3,3
GA	24,89 +/-3,4	25,15 +/-3,45	24,16 +/-3,33
AA	24,45 +/-2,43	24,89 +/-3,52	24 +/-1,32

Wie sich der Genotyp des untersuchten *CYP2D6*-SNP auf den Gewichtszuwachs in Prozent auswirkt, zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Prozentuale Gewichtszunahme bis Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach Genotyp des *CYP2D6*-SNP rs3892097

Polymorphismus, Genotyp	Gesamtstudienkollektiv (%)	Männer (%)	Frauen (%)
+1846G/A (*4) (dbSNP: rs3892097),			
GG	6,48 +/-5,7	6,72 +/-6,21	6,2 +/-5,14
GA	7,08 +/-5,05	7,35 +/-5,07	6,34 +/-5,19
AA	9,7 +/-7,09	12,21 +/-7,18	7,18 +/-7,43

Schließlich vergleicht Tabelle 19 die Studienteilnehmer mit 7% oder mehr Gewichtssteigerung mit denen, die weniger als 7% zunahmen.

Tabelle 19: Signifikante vs. nicht signifikante Gewichtszunahme des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach Genotyp des *CYP2D6*-SNP rs3892097

Polymorphismus, Genotyp	≥7%			<7%		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
+1846G/A (*4) (dbSNP: rs3892097),						
GG	32	17	15	49	26	23
GA	22	16	6	16	12	4
AA	4	2	2	2	1	1

3.4.2. (Ko-)Varianzanalysen und Post-Hoc-Test

Die Prüfung einer Korrelation des ausgesuchten *CYP2D6*-SNP mit der Gewichtssteigerung unter Atyrikatherapie wurde ebenso durch univariate Varianzanalysen sowie durch eine Kovarianzanalyse mit dem Ausgangsgewicht als Kovariate durchgeführt. Vorab fand jeweils wieder der Levene-Test statt. Mit dem Ziel, die drei Genotypen untereinander zu vergleichen, wurde der *CYP2D6*-Polymorphismus analog zu den vorangegangenen SNP-Analysen unter 3.2.2 und 3.3.2 mit dem Least significant difference-Test untersucht.

+1846G/A (*4) (dbSNP: rs3892097) stellte sich nach vorangestelltem Levene-Test ($F=0.251$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.778$ bzw. $F=0.182$, $df_1=2$, $df_2=122$, $p=0.834$) weder in der ANOVA mit $df=2$, $F=0.994$, **$p=0.373$** noch in der ANCOVA mit $df=2$, $F=0.984$, **$p=0.377$** als signifikanter Einflussfaktor dar. Zwischen den Genotypen GG und GA gab es hinsichtlich der Gewichtszunahme in Prozent bis zur sechsten Woche mit Standardfehler=1.10, **$p=0.580$** keine signifikante Diskrepanz in der Post-Hoc-Testung, zwischen dem GG- und dem AA-Genotyp mit Standardfehler=2.36, **$p=0.175$** und zwischen dem GA- und dem AA-Genotyp mit Standardfehler=2.45, **$p=0.289$** ebenso wenig. Betrachtete man Träger des A-Allels, die mit einem mittleren Gewichtszunahme von 7,44 +/-5,35% nur knapp 1% mehr zugenommen hatten als die Studienteilnehmer ohne A-Allel (6,48 +/-

5,7%), ergab sich in der zur Gegenüberstellung beider Gruppen durchgeführten ANOVA mit $df=1$, $F=0.851$, $p=0.358$ keine signifikante Abweichung.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt acht Polymorphismen des *GAD2*-, des Adiponektin- und des *CYP2D6*-Gens auf einen Zusammenhang mit der unter atypischer Antipsychotikatherapie auftretenden Gewichtszunahme untersucht. Für den *ADIPOQ*-SNP rs266729 zeigte sich diesbezüglich eine signifikante Korrelation, für alle übrigen analysierten Polymorphismen ergaben sich Negativergebnisse.

4.1. Kritische Betrachtung der *GAD2*-Polymorphismen

Zusammengefasst erbrachten die Analysen zu den *GAD2*-SNPs -243A/G (dbSNP: rs2236418), +61450C/A (dbSNP: rs992990) und +83897T/A (dbSNP: rs928197) keinen Nachweis einer Assoziation mit der Atypika-induzierten Gewichtszunahme. Weder der jeweilige Genotyp noch der Allelträgerstatus zeigten einen eindeutigen Einfluss auf die Zunahme. Die durchaus kontroversen Positivergebnisse bisheriger Arbeiten^{101, 103, 104} zum Effekt der genannten Polymorphismen auf das Gewichtsverhalten in der Allgemeinbevölkerung konnten in unserem Kollektiv also so nicht repliziert werden, genauso wenig das Resultat einer kleinen, an einigen Patienten dieser Studie erfolgten Pilotanalyse zur Korrelation mit der Zunahme unter antipsychotischer Behandlung.¹⁰⁵

Wenngleich für G-Allelträger des SNP rs2236418 die prozentuale Zunahme bis Woche 6 geringer ausfiel als für Patienten ohne G-Allel und dieses Ergebnis in dieselbe Richtung weist wie das der vorbeschriebenen Untersuchung von Boesgaard et al.¹⁰³ und unserer Pilotstudie¹⁰⁵, während es Boutin und Mitarbeitern widerspricht, die für das Wildtypallel A ein geringeres Risiko für schwere Adipositas (BMI \geq 40 kg/m²) zeigten¹⁰¹, so ergab sich hierbei doch keine Signifikanz. In der Literatur finden sich allerdings durchaus nicht nur Hinweise für einen Zusammenhang zwischen rs2236418, rs992990, rs928197 und dem Gewichtsverhalten der allgemeinen Bevölkerung: Die Arbeitsgruppe von Swarbrick konnte keinerlei Evidenz für einen signifikanten Einfluss der drei Polymorphismen auf das Vorliegen von schwerer Adipositas finden.¹¹⁷ Ebenso wenig gelang Hunt und Mitarbeitern sowie Groves et al. in einer großen amerikanischen bzw. britischen Fall-Kontroll-Studienpopulation der Nachweis einer Assoziation mit dem BMI.^{118,}
119

Bezüglich des SNP rs992990 zeigten Träger des Wildtypallels C in der vorgelegten Untersuchung eine etwas größere, aber nicht signifikant höhere prozentuale Gewichtszu-

nahme als die Nicht-C-Allelträger. Das Ergebnis unserer Pilotstudie, in der wir einen nicht signifikanten Trend für die Vergesellschaftung des SNP-Wildtyps (+61450C/C) mit der Atypika-induzierten Zunahme demonstrierten¹⁰⁵, konnten wir somit nicht bestätigen, was unter anderem an der unterschiedlichen Stichprobengröße liegen könnte. Für die Allgemeinbevölkerung zeigten Boutin et al. wieder eher Gegenzug, in ihrer Studie wiesen Träger des C-Allels seltener eine schwere Adipositas auf.¹⁰¹ Eine Arbeit von Choquette und Mitarbeitern steht ebenfalls im Widerspruch zu der vorliegenden: Sie demonstrierte für weibliche A-Allelträger der „Quebec family study“ ein besonders großes Risiko einer langfristigen Zunahme.¹⁰⁴ Ein direkter Vergleich zwischen diesem und unserem Ergebnis ist allerdings nicht möglich, da hier aufgrund der relativ geringen Fallzahl keine geschlechtsgetrennte Auswertung der SNPs mittels AN(C)OVA stattfand.

Tendenziell verhielten sich die T-Allelträger des SNP rs928197 im hier untersuchten Patientenkollektiv ähnlich denen, die von Boutin et al. analysiert wurden.¹⁰¹ Sie nahmen -obschon nicht signifikant- weniger Gewicht zu als Studienteilnehmer ohne das Wildtypallel T. In unserer Pilotanalyse war der Wildtyp des Polymorphismus (+83897T/T) mit einer signifikant größeren Zunahme verbunden.¹⁰⁵

Da für die drei ausgewählten GAD2-Polymorphismen in der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang mit Atypika-vermittelter Gewichtssteigerung nachgewiesen werden konnte, wurden in HaploView auch keinerlei Haplotypen erstellt. Eine gemeinsame Vererbung ist jedoch äußerst wahrscheinlich, wie anhand des LD-Schemas (s. Abbildung 4) ersichtlich wird. Der Befund eines solch hohen Kopplungsungleichgewichts deckt sich wieder mit der Aussage von Boutin et al.¹⁰¹

Eine offensichtliche, aber grundsätzliche Schwierigkeit bei der Gegenüberstellung der bisherigen Assoziationsstudienresultate zu GAD2-Varianten und den Resultaten der vorliegenden Arbeit besteht in den unterschiedlichen Studienpopulationen. Während bislang fast ausschließlich die Allgemeinbevölkerung untersucht wurde, rekrutierten wir zur Analyse des Gewichtsverhaltens unter Atypikatherapie schizophrene und schizoaffektiv erkrankte Patienten.

Auch die Tatsache, dass sich die verschiedenen Studienkollektive hinsichtlich ihrer Ethnizität unterscheiden, schränkt die Aussagekraft der gezogenen Vergleiche ein und erklärt möglicherweise teilweise die heterogenen Ergebnisse.

Hinzukommt, dass in den meisten der zitierten Untersuchungen andere Gewichtsparameter als die in dieser Arbeit festgelegte abhängige Variable „prozentuale Gewichtszu-

nahme bis Woche 6“ erfasst wurden. Indizieren BMI und Zunahme in kg auch Ähnliches, eine direkte Vergleichbarkeit ist streng genommen nicht gegeben.

4.2. Kritische Betrachtung der *ADIPOQ*-Polymorphismen

Die vorliegende Arbeit konnte für den SNP rs266729 ein signifikantes Ergebnis bezüglich einer Assoziation mit der Atypika-induzierten Gewichtszunahme demonstrieren (ANOVA: $p=0.019$, ANCOVA: $p=0.018$). Der mittels HaploView durchgeführte Chi-Quadrat-Test erbrachte damit konkordant ein signifikantes Resultat hinsichtlich eines Zusammenhangs mit der mindestens 7%-igen Gewichtssteigerung unter antipsychotischer Therapie. Der Wildtyp des Polymorphismus (-11377C/C) scheint eine protektive Wirkung auf das Gewichtsverhalten unter Atypikatherapie auszuüben. Nach unserem Kenntnisstand ist dies das erste Positivergebnis für rs266729 bezogen auf die Atypika-korrelierte Zunahme. Hierzu passt die genannte Beobachtung der durch den -11377C/G-SNP ausgelösten Hypoadiponektinämie (vgl. Kapitel 1.4), die wiederum bekanntermaßen mit einem erhöhten Risiko für das metabolische Syndrom einhergeht. Im Widerspruch steht unser Untersuchungsergebnis jedoch zu einer bereits erwähnten Veröffentlichung, die für rs266729 keinerlei Zusammenhang mit der Atypika-vermittelten Zunahme anzeigen konnte.⁹² Darüber hinaus existieren für diesen SNP bislang keine weiteren Studien zum Thema.

Da die Fehlervarianzhomogenität der Variable „prozentuale Gewichtszunahme bis Woche 6“ über die Genotypgruppen des Polymorphismus rs2241766 hinweg im Levene-Test nicht erfüllt war, wurde keine (Ko-)Varianzanalyse angestellt. Unter den Studienteilnehmern fanden sich keine homozygoten G-Allelträger. Demzufolge wurde auch kein Least significant difference-Test zur Post-Hoc-Analyse herangezogen. Die bisherigen zwei Negativergebnisse zum Polymorphismus bedürfen zur Überprüfung also weiterer Studien.

Das Ergebnis des vorgelegten Assoziationstests zu rs1501299 ist negativ. Weder in Abhängigkeit vom Genotyp noch vom Allel demarkierte sich eine signifikante Einflussnahme auf die Gewichtszunahme unter antipsychotischer Therapie. In unserer Studiengruppe zeigten Patienten mit T-Allel mit durchschnittlich 6,63 +/-5,37% gegenüber solchen mit dem GG-Genotyp, die im Mittel um 7,03 +/-5,86% zunahmen, einen geringeren Gewichtszuwachs. Die Arbeitsgruppe um Li beobachtete Ähnliches, jedoch fiel ihr Untersuchungsergebnis signifikant aus. In ihrer Fall-kontrollierten Studie an chinesi-

schen Patienten fielen G-Allelträger als zunahmegefährdet auf, da das G-Allel in der Gruppe, die um mehr als 7% ihres vor Beginn der antipsychotischen Therapie bestimmten Gewichts zugenommen hatte, signifikant häufiger vorlag als in der Kontrollgruppe, die gegenüber ihrem ursprünglichen Gewicht ein Plus von weniger als 7% zu verzeichnen hatte.⁹⁰ Zusätzlich fanden Jassim et al. einen allelischen Zusammenhang zwischen dem SNP und der BMI-Änderung unter Antipsychotikabehandlung bei Patienten europäischer Abstammung.⁹¹ Demgegenüber -und somit konsistent mit unserem Resultat- stehen die Negativergebnisse von Ujike und Brandl et al., die rs1501299 keine Assoziation mit der Atypika-induzierten Zunahme nachweisen konnten.^{62, 92}

Zu dem SNP rs17366743 konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls kein relevanter Einfluss auf die unter Antipsychotika auftretende Gewichtszunahme ermittelt werden. C-Allelträger, hier gleichbedeutend mit Trägern des TC-Genotyps, da keine Patienten mit dem Genotyp CC in die Studie eingeschlossen worden waren, nahmen zwar um rund 2,3 Prozentpunkte weniger zu als Träger des Polymorphismus-Wildtyps, d. h. mit dem Genotyp TT, doch signifikant war dieser Unterschied nicht. Aufgrund von bisher fehlenden weiteren Assoziationsanalysen zu diesem Einzelnukleotidpolymorphismus und damit mangelnden Vergleichsmöglichkeiten des vorgelegten Befunds ist das zukünftige Beforschen einer Korrelation mit der Gewichtssteigerung unter atypischer Antipsychotikatherapie dringend erforderlich.

Ein gemeinsamer Haplotyp der untersuchten *ADIPOQ*-Polymorphismen wurde nicht detektiert, schließlich gab es bei niedrigem Kopplungsungleichgewicht keinen Anhalt für eine gemeinsame Vererbung der vier SNPs.

Angemerkt werden muss, dass die vorgelegte Studie die erste ist, die bezüglich der Atypika-vermittelt auftretenden Gewichtszunahme Hinweise für eine Assoziation mit dem Einzelnukleotidpolymorphismus -11377C/G (dbSNP: rs266729) liefert, und gleichzeitig erst die zweite Arbeit darstellt, die den genannten SNP in diesem Kontext überhaupt untersucht. Was rs17366743 betrifft, so existieren in der Literatur noch keinerlei Veröffentlichungen zu einer Korrelation mit der Atypika-induzierten Körpergewichtssteigerung. Inwieweit unser Positiv- bzw. Negativergebnis also Gültigkeit besitzt, wird sich erst durch weitere Untersuchungen zum Thema zeigen lassen. Weiterhin konnten die zwei bislang publizierten negativen Befunde zum Polymorphismus +45T/G (dbSNP: rs2241766) hier nicht abschließend überprüft werden, da die entsprechende (Ko-)Varianzanalyse bei signifikanten Levene-Tests nicht durchgeführt werden konnte.

Generell limitierend wirken sich die u. a. im Hinblick auf ihre ethnische Zugehörigkeit heterogenen Patientenkollektive auf die Vergleichbarkeit dieser Untersuchungsergebnisse mit anderen Veröffentlichungen zu den vier *ADIPOQ*-Polymorphismen aus. Außerdem wurden oft unterschiedliche Gewichtsvariablen verwendet.

4.3. Kritische Betrachtung des *CYP2D6*-Polymorphismus

In der vorliegenden Studie ergab sich kein Nachweis einer bestehenden Assoziation des SNP rs3892097 mit der Atypika-induzierten Gewichtszunahme. A-Allelträger, d. h. Studienteilnehmer mit mindestens einem *4-Allel, nahmen zwar mit mittleren 7,44 +/- 5,35% Gewichtssteigerung mehr zu als Patienten ohne A-Allel, also mit dem Wildtyp GG bzw. *1/*1, die durchschnittlich um 6,48 +/- 5,7% ihres Ausgangsgewichts zugenommen hatten, ein signifikanter Unterschied ließ sich daraus aber nicht ableiten. Somit konnte die eingangs aufgestellte Hypothese eines für Träger des defizienten A- oder auch *4-Allels relevant erhöhten Gewichtszunahmerisikos unter antipsychotischer Behandlung in unserem Studienkollektiv nicht bestätigt werden. Dem widersprechend gelang sowohl Ellingrod et al. als auch Nussbaum und Mitarbeitern der Beleg eines infolge antipsychotischer Therapie signifikant stärkeren BMI- bzw. Gewichtsanstiegs bei Probanden mit einem funktionstüchtigen und einem defekten Allel (*1/*4-Genotyp) gegenüber Trägern zweier intakter Allele (*1/*1-Genotyp, Wildtyp) des *CYP2D6*-Polymorphismus rs3892097.^{70, 120}

Für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse sind verschiedene Ursachen denkbar. So variieren z. B. Fallzahl, Geschlecht, Alter, Medikation und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Patienten. Während die Arbeitsgruppe von Ellingrod nur 11 männliche Individuen unter dem Einfluss einer bis zu 47 Wochen langen Olanzapintherapie untersuchte, beschrieben Nussbaum et al. die Auswirkungen einer 18-monatigen antipsychotischen Behandlung mit Risperidon, Aripiprazol oder Olanzapin auf die Gewichtsentwicklung von 81 Kindern bzw. Jugendlichen mit einem mittleren Alter von 15,74 Jahren. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wiederum bestand, wie in Kapitel 3.1 geschildert, aus 125 erwachsenen Patienten, davon 74 Männer und 51 Frauen, mit heterogener antipsychotischer Medikation. Endpunkt des Beobachtungs- und damit des Behandlungszeitraums war sechs Wochen nach Beginn der antipsychotischen Therapie. All diese Faktoren können –zum Teil über eine Modulation der

CYP2D6-Enzymaktivität- zur Widersprüchlichkeit der Studienresultate beigetragen haben. Eine wichtige Rolle spielt außerdem das Substratspektrum des Enzyms. Zwar wird Risperidon primär von CYP2D6 metabolisiert und für den Abbau von Aripiprazol ist es ebenfalls relevant, Olanzapin hingegen, welches auch in unserem Patientengut häufig eingesetzt wurde (vgl. Kapitel 3.1), wird in erster Linie durch direkte Glucuronidierung und CYP1A2 verstoffwechselt, nur in deutlich geringerem Umfang von CYP2D6 selbst.¹²¹ Gestützt wird dies zudem durch ein Review von Söderberg und Dahl, das Daten von in vitro- und in vivo-Studien zum Einfluss verschiedener Enzym polymorphismen auf den Olanzapinspiegel zusammenfasst und zu dem Schluss kommt, dass das variantenreiche *CYP2D6* keine signifikanten Auswirkungen auf die Steady-state-Konzentration von Olanzapin im Serum hat.¹²² Fraglich ist daher, in welchem Maße sich der *CYP2D6*-Polymorphismus rs3892097 überhaupt auf die Zunahme unter Behandlung mit Antipsychotika wie Olanzapin oder auch Clozapin, zu dessen Metabolismus CYP2D6 neben CYP2C19 und CYP3A4 zwar beiträgt, das aber vorrangig von CYP1A2 abgebaut wird¹²¹, auswirken kann und ob die genannten Studienergebnisse somit Gültigkeit besitzen. Auch kann im Falle mehrerer am Abbau eines Pharmakons beteiligter Cytochrome von Verschleierungseffekten ausgegangen werden. Grundsätzliche Zweifel an der Relevanz des Cytochrom-P450-Systems für die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme äußerten Correll und Mitarbeiter 2004 mit dem Hinweis auf einen fehlenden eindeutigen Zusammenhang zwischen der Körpergewichtssteigerung und der antipsychotischen Medikamentendosis.¹²³ Auch wenn Rao et al. die Zunahme olanzapintherapierter Patienten nicht in Korrelation mit dem Medikamentenspiegel bringen konnten¹²⁴, wäre ein Monitoring des jeweiligen Atypikumspiegels zusätzlich zur *CYP2D6*-Genotypisierung der Patienten in jedem Fall sinnvoll gewesen.

Abgesehen von einer potentiell gewichtssteigernden psychiatrischen Komedikation wurde eine etwaige begleitende Pharmakotherapie der Patienten während des Beobachtungszeitraums der vorgelegten Arbeit nicht miterfasst. Dies stellt eine weitere Studienlimitation dar, da Substanzen wie Amiodaron einen inhibitorischen Effekt auf die Enzymaktivität von CYP2D6 haben.¹²⁵ Überdies zeigte eine in vitro-Untersuchung von Hellebrand et al. eine Enzymaktivitätssteigerung des vormals als nicht induzierbar geltenden CYP2D6, nachdem sie humane Hepatozyten mit Baldrian und hoch dosiertem Ginkgo biloba in Kontakt gebracht hatten.¹²⁶ Daher sollten zukünftige Studien zum Thema auch die mögliche Einnahme freiverkäuflicher Nahrungsergänzungsmittel und naturheilkundlicher Präparate berücksichtigen.

Der entscheidende Kritikpunkt an der vorliegenden assoziationsanalytischen Untersuchung aber ist die Beschränkung auf einen einzigen Einzelnukleotidpolymorphismus des *CYP2D6*-Gens. Die Prüfung weiterer Genvarianten hätte möglicherweise einen Zusammenhang zwischen dem polymorphen *CYP2D6* und der Atypika-vermittelten Körpergewichtssteigerung belegen können. Vorstellbar ist auch, dass weitere, hier nicht behandelte SNPs potentielle Effekte von rs3892097 überlagern.

4.4. Kandidatengenübergreifende Limitationen

Allgemeine, nicht auf das einzelne Kandidatengen bzw. den einzelnen untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismus bezogene, teilweise relative Limitationen der vorliegenden Arbeit werden im Folgenden erläutert.

Sie umfassen zunächst die recht kleine Fallzahl von 140 in die Studie eingeschlossenen bzw. letztlich nur 125 in die statistische Datenanalyse einbezogenen Patienten, was an der fehlenden Erfassung der für die Assoziationsberechnungen wichtigen Gewichtszunahme bis zur sechsten Beobachtungswoche bei 15 Probanden lag. Die verschiedenen Genotypfrequenzen der ausgewählten SNPs liegen teilweise schon in der Allgemeinbevölkerung im einstelligen Prozentbereich oder sogar darunter (vgl. Tabellen 5, 10, 15), entsprechend selten waren bestimmte Genotypen in unserem Patientenkollektiv vertreten, den GG-Genotyp des *ADIPOQ*-SNPs +45T/G (dbSNP: rs2241766) sowie den CC-Genotyp des *ADIPOQ*-SNPs Tyr111His (dbSNP: rs17366743) wies keiner der Studienteilnehmer auf. Die Repräsentativität der Untersuchungsergebnisse ist hierdurch sicherlich eingeschränkt. Folgende Arbeiten sollten nach Möglichkeit eine größere Patientenpopulation untersuchen, um Ergebnisse mit höherer Aussagekraft zu erzielen. Jedoch wurden bereits Studien mit deutlich geringerer Fallzahl, wie etwa die von Ellingrod et al. (vgl. Kapitel 4.3), zum Thema publiziert.⁷⁰

Daneben stellt die heterogene antipsychotische Medikation der Patienten eine Schwierigkeit dar. Einige der Patienten wurden im Beobachtungszeitraum einer antipsychotischen Dual- oder Tripeltherapie unterzogen, zudem gab es Komedikationen mit verschiedenen potentiell gewichtssteigernden Substanzen, die zu Interaktionen führen und das Resultat der Assoziationsanalysen verfälschen können. Einerseits wäre für weitere Studien zum Thema deshalb eine nach unterschiedlichen Antipsychotika getrennte Untersuchung und darüber hinaus der Verzicht auf eine Mehrfach- und Komedikation wün-

schenswert. Andererseits spiegelt gerade das heterogene Medikationsprofil unseres Patientensamples den klinischen Alltag realistisch wider. Eine signifikante Einflussnahme auf die prozentuale Gewichtszunahme bis zur sechsten Beobachtungswoche konnte im Übrigen mittels univariater ANOVA sowohl für die zwischen den einzelnen Teilnehmern differierende Antipsychotikabehandlung als auch für die Begleitmedikation ausgeschlossen werden (vgl. Kapitel 3.1).

Kritisch zu sehen ist außerdem das fehlende Registrieren der durchschnittlichen körperlichen Aktivität, der Ernährung und eventuell auch des Rauchverhaltens der Patienten im Beobachtungszeitraum. Angaben hierzu wären notwendig gewesen, um die Assoziationsergebnisse der verschiedenen untersuchten Kandidatengen-SNPs besser interpretieren zu können, da zum einen die Gewichtsentwicklung der Studienteilnehmer von den genannten Faktoren teilweise entscheidend beeinflusst wird und sich zum anderen genetische Varianten gegebenenfalls in veränderten Ernährungsgewohnheiten unter atypischer Antipsychotikatherapie niederschlagen, die zu evaluieren interessant gewesen wäre. Einen bestimmten Bewegungsplan, eine gewisse Diät mit genau bekanntem Kaloriengehalt von vornherein für das Patientensample festzulegen und Abweichungen davon genau zu erfassen, hätte selbstverständlich zu einer größeren Power der Untersuchungsergebnisse geführt. Das retrospektive Design der Studie machte dies jedoch unmöglich.

Auch die unterschiedlich lange Erkrankungsdauer und die damit verbundene antipsychotische Vorbehandlung einiger Probanden wirken sich potentiell störend aus. Um zumindest eine kürzlich erfolgte Atypika-bedingte Modulation des Körpergewichts ausklammern zu können, wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die wenigstens zwei Monate vor Beginn des Beobachtungszeitraums kein atypisches Antipsychotikum erhalten hatten. Zudem zeigte die univariate ANOVA keine signifikante Auswirkung der Erkrankungsdauer und überdies auch nicht des Ausgangs-BMI auf die Gewichtszunahme bis Woche 6.

Weiterhin wirkt sich die ausgelassene Signifikanzwertkorrektur für multiples Testen einschränkend auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse aus. Rechtfertigender Hintergrund ist hier der explorative Charakter der vorliegenden Assoziationsstudie, in der für jeden

ausgewählten Polymorphismus eine eigene a-priori-Hypothese zur Korrelation mit der Gewichtszunahme unter atypischer Antipsychotikatherapie aufgestellt wurde.

Schließlich ist bei der Auswertung der Untersuchungsbefunde zu beachten, dass es sich bei der Atypika-induzierten Gewichtszunahme um ein sowohl multifaktorielles als auch polygenetisches Geschehen handelt. Eine Vielzahl an Genen bzw. Genvarianten sowie Umwelteinflüsse sind an der Entstehung beteiligt. Die vielfach beobachtete Varianz der Körpergewichtsentwicklung unter Atypikabehandlung unterliegt also einer Fülle von Faktoren, die erst im Zusammenspiel den Phänotyp bestimmen. Vor einer Überinterpretation einzelner Assoziationsstudienresultate muss daher gewarnt werden. So liefert das signifikante Resultat zum *ADIPOQ*-SNP -11377C/G (dbSNP: rs266729) der vorliegenden Arbeit nur einen Hinweis für eine Korrelation mit der Atypika-vermittelten Zunahme. Das G-Allel des Polymorphismus scheint nach unserer Analyse ein Suszeptibilitätsallel für eine übermäßige Gewichtssteigerung zu sein. Ob dies tatsächlich so ist, kann erst durch weitere Untersuchungen herausgefunden werden. Auch die hier veröffentlichten Negativergebnisse zu den übrigen Kandidatengen-SNPs müssen durch weitere Assoziationsstudien überprüft werden, bevor mit Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass jene Polymorphismen in keinerlei Zusammenhang mit der Entwicklung des Körpergewichts unter Atypikaeinnahme stehen.

Zweifellos gilt es darüber hinaus, weitere genetische Varianten auf einen diesbezüglichen Einfluss hin zu analysieren. Es sollte sich dabei nicht nur um Einzelnukleotidpolymorphismen handeln. Vielmehr sollten auch andere Formen der Genvariation, wie zum Beispiel die erläuterten INDELS und CNVs (vgl. Kapitel 1.2.3), in die Untersuchungen einbezogen werden, die ebenfalls einen Beitrag zu weit verbreiteten Erkrankungen wie der Adipositas leisten können.^{42, 127, 128} Die Suche nach zusätzlichen, potentiell mit der Prädisposition zu einer signifikanten Zunahme während der Atypikabehandlung assoziierten Genvarianten sollte sich des Weiteren nicht auf die bereits identifizierten Kandidatengene beschränken.

4.5. Ausblick

Die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme und ihre vielfältigen und zudem weitreichenden negativen Konsequenzen, die vor allem die behandelten Patienten, aber auch deren Umfeld sowie das Gesundheitssystem betreffen, verlangen nach verstärkter

Aufmerksamkeit. Dies gilt sowohl für den klinischen Alltag als auch für die molekulargenetische Forschung. Will man den Umfang der unerwünschten Arzneimittelwirkung eindämmen oder besser noch ihr Entstehen verhindern, so bedarf es in der näheren Zukunft verschiedener Maßnahmen:

1. Essentiell ist zunächst, weiter an der Erforschung ihrer multifaktoriellen Ursachen zu arbeiten und durch idealerweise groß angelegte, multizentrische Assoziationsstudien zusätzliche, kausal involvierte Gene und Genvarianten zu identifizieren, außerdem positive wie negative Korrelationsergebnisse bereits untersuchter Kandidaten zu überprüfen. Epigenetische und Umwelteinflüsse müssen bei diesen Forschungsbemühungen ebenfalls Berücksichtigung finden.
2. Bevor die Ätiopathogenese der Gewichtssteigerung unter atypischer Antipsychotikatherapie nicht in ihrer Komplexität geklärt und verstanden ist, kann nur durch konsequente prophylaktische Aufklärungsarbeit an Kliniken und in Praxen, spezielle Ernährungs- und Sportprogramme, regelmäßiges Monitoring der Gewichtsentwicklung, Blutdruckmessungen und Laborkontrollen bei antipsychotisch eingestellten Patienten eine Gewichtsstabilisierung oder zumindest eine Abschwächung der Gewichtszunahme erreicht werden.
3. Zeichnet sich im Rahmen solcher Vorsorgeuntersuchungen eine substantielle Gewichtszunahme bzw. die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus Typ 2 und/oder erhöhter Blutfettwerte ab, gilt es, frühzeitig gegenzusteuern und auch einen Wechsel der antipsychotischen Substanz zu erwägen.

Langfristig besteht begründete Hoffnung auf die Entwicklung prädiktiver Tests, mit deren Hilfe besonders zunahmegefährdete, weil genetisch prädisponierte Individuen noch vor der Einstellung auf ein Antipsychotikum ermittelt und somit vor einer massiven Gewichtszunahme bewahrt werden sollen. Seit einigen Jahren schon wird in der psychopharmakogenetischen Forschung an der Realisierung personalisierter Medizin gearbeitet. Bisherige Studien konnten zum Teil ermutigende Ergebnisse zum Einfluss unterschiedlicher Chromosomenregionen, Gene und Genvarianten auf die Atypikavermittelte Gewichtszunahme präsentieren. Mit dem in der vorliegenden Arbeit erstmalig beschriebenen signifikant positiven Assoziationsergebnis des *ADIPOQ*-SNP

rs266729 und dem fehlenden Nachweis eines Zusammenhangs der Gewichtssteigerung mit den übrigen analysierten SNPs rs2236418, rs992990, rs928197, rs2241766, rs1501299, rs17366743 und rs3892097 kann hierzu ein Beitrag geleistet werden.

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Prinzip der Real-Time-TaqMan®-PCR	23
Abbildung 2:	Absolute und prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Diagnosegruppen	29
Abbildung 3:	Anwendungshäufigkeiten der verschiedenen Antipsychotika	31
Abbildung 4:	Schema des Kopplungsungleichgewichts zwischen den drei <i>GAD2</i> - Polymorphismen	42
Abbildung 5:	Die prozentuale Gewichtszunahme der drei Genotypen des <i>ADIPOQ</i> -SNP rs266729 im Vergleich.....	50
Abbildung 6:	Schema des Kopplungsungleichgewichts zwischen den vier <i>ADIPOQ</i> -Polymorphismen	52

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Mittels TaqMan®-PCR untersuchte Gene mit jeweiligen Polymorphismen	24
Tabelle 2:	Angewandte duale Kombinationstherapien im Überblick	30
Tabelle 3:	Gewichtsdatenentwicklung vom Zeitpunkt 0, der sogenannten baseline, bis sechs Wochen nach Beginn der medikamentösen Therapie.....	32
Tabelle 4:	Potentielle Einflussgrößen auf die Gewichtszunahme, Patientengruppen mit bzw. ohne signifikante Gewichtssteigerung im Vergleich	34
Tabelle 5:	Genotypfrequenzen der untersuchten <i>GAD2</i> -Polymorphismen	35
Tabelle 6:	Ursprüngliche BMI des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem <i>GAD2</i> -SNP-Genotyp.....	36
Tabelle 7:	BMI aus Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem <i>GAD2</i> -SNP-Genotyp.....	37
Tabelle 8:	Prozentuale Gewichtszunahme bis Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem <i>GAD2</i> -SNP-Genotyp	38
Tabelle 9:	Signifikante vs. nicht signifikante Gewichtszunahme des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem <i>GAD2</i> -SNP-Genotyp	39
Tabelle 10:	Genotypfrequenzen der untersuchten <i>ADIPOQ</i> -Polymorphismen.....	43
Tabelle 11:	Ursprüngliche BMI des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem <i>ADIPOQ</i> -SNP-Genotyp ...	44
Tabelle 12:	BMI aus Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem <i>ADIPOQ</i> -SNP-Genotyp ...	45
Tabelle 13:	Prozentuale Gewichtszunahme bis Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem <i>ADIPOQ</i> -SNP-Genotyp	46
Tabelle 14:	Signifikante vs. nicht signifikante Gewichtszunahme des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach jeweiligem <i>ADIPOQ</i> -SNP-Genotyp.....	48
Tabelle 15:	Genotypfrequenzen des untersuchten <i>CYP2D6</i> -Polymorphismus	53
Tabelle 16:	Ursprüngliche BMI des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach Genotyp des <i>CYP2D6</i> -SNP rs3892097.....	53
Tabelle 17:	BMI aus Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach Genotyp des <i>CYP2D6</i> -SNP rs3892097.....	54
Tabelle 18:	Prozentuale Gewichtszunahme bis Woche 6 des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach Genotyp des <i>CYP2D6</i> -SNP rs3892097	54
Tabelle 19:	Signifikante vs. nicht signifikante Gewichtszunahme des Gesamtstudienkollektivs sowie geschlechtsgetrennt, aufgeschlüsselt nach Genotyp des <i>CYP2D6</i> -SNP rs3892097	55

7. Literaturverzeichnis

1. Engstrom F. Psychotropic drugs. Modern medicine's alternative to purgatives, straitjackets, and asylums. *Postgrad Med* 1997;101:198-200, 3-4, 9-11.
2. Grychtol R. ["Little hedgehogs of doubts"--success and discourse of insulin shock therapy in the 1930s to 1950s]. *Praxis (Bern 1994)* 2008;97:835-9.
3. Geller JL. The last half-century of psychiatric services as reflected in psychiatric services. *Psychiatr Serv* 2000;51:41-67.
4. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
5. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Verlag, Heidelberg 2007;7. überarbeitete Auflage:S. 182-3.
6. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. *Encephale* 2005;31:507-16.
7. Henderson DC. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 12:18-26.
8. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 1:20-7.
9. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;66:51-7.
10. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003;37:193-220.
11. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
12. Parsons B, Allison DB, Loebel A, et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009;110:103-10.
13. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U, Keeling F, Thakore JH. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004;74:1999-2008.

14. Sengupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R, et al. Are metabolic indices different between drug-naive first-episode psychosis patients and healthy controls? *Schizophr Res* 2008;102:329-36.
15. Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. [Weight gain during treatment with anti-psychotics: clinical relevance, pathophysiology, and therapeutical strategies]. *Psychiatr Prax* 2004;31 Suppl 2:S233-7.
16. George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:344-6.
17. Wetterling T. [Weight gain from atypical neuroleptics--an underreported adverse effect?]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000;68:546-56.
18. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.
19. LaPensee CR, Horseman ND, Tso P, Brandebourg TD, Hugo ER, Ben-Jonathan N. The prolactin-deficient mouse has an unaltered metabolic phenotype. *Endocrinology* 2006;147:4638-45.
20. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:547-53.
21. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000;68:29-39.
22. Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y. Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics-induced weight gain and diabetes mellitus. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20:368-78.
23. Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR, Jr., Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol* 2001;425:197-201.
24. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:3456-9.
25. Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*;34:1-4.

26. Virk S, Schwartz TL, Jindal S, Nihalani N, Jones N. Psychiatric medication induced obesity: an aetiologic review. *Obes Rev* 2004;5:167-70.
27. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995;374:542-6.
28. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*;125:169-79.
29. Blouin M, Tremblay A, Jalbert ME, et al. Adiposity and eating behaviors in patients under second generation antipsychotics. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1780-7.
30. Baptista T, Zarate J, Joobar R, et al. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets* 2004;5:279-99.
31. Axel AM, Mikkelsen JD, Hansen HH. Tesofensine, a novel triple monoamine reuptake inhibitor, induces appetite suppression by indirect stimulation of alpha1 adrenoceptor and dopamine D1 receptor pathways in the diet-induced obese rat. *Neuropsychopharmacology*;35:1464-76.
32. Deng C, Weston-Green KL, Han M, Huang XF. Olanzapine treatment decreases the density of muscarinic M2 receptors in the dorsal vagal complex of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:915-20.
33. Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M, et al. Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatr Genet* 2005;15:285-9.
34. Gebhardt S, Theisen FM, Haberhausen M, et al. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *J Clin Pharm Ther*;35:207-11.
35. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry*;19:297-310.
36. Li Y, Shiffman D, Oberbauer R. Analysis of single nucleotide polymorphisms in case-control studies. *Methods Mol Biol*;719:219-34.
37. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9:442-73.
38. Muller DJ, Muglia P, Fortune T, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacol Res* 2004;49:309-29.

39. Wain LV, Armour JA, Tobin MD. Genomic copy number variation, human health, and disease. *Lancet* 2009;374:340-50.
40. Hoyer H, Braathen GJ, Eek AK, Nordang GB, Skjelbred CF, Russell MB. Copy number variations in a population-based study of Charcot-Marie-Tooth disease. *Biomed Res Int*;2015:960404.
41. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;444:444-54.
42. Peterson RE, Maes HH, Lin P, et al. On the association of common and rare genetic variation influencing body mass index: a combined SNP and CNV analysis. *BMC Genomics*;15:368.
43. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116:496-526.
44. Lam DD, Garfield AS, Marston OJ, Shaw J, Heisler LK. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav*;97:84-91.
45. Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH, et al. Serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. *Endocrinology* 2008;149:1323-8.
46. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002;359:2086-7.
47. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT_{2C} receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B:76-8.
48. Godlewska BR, Olajossy-Hilkesberger L, Ciwoniuk M, et al. Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR_{2C} gene. *Pharmacogenomics J* 2009;9:234-41.
49. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2003;160:677-9.
50. Basile VS, Masellis M, De Luca V, Meltzer HY, Kennedy JL. 759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 2002;360:1790-1.

51. Park YM, Cho JH, Kang SG, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT_{2C} receptor gene and olanzapine-induced weight gain among Korean schizophrenic patients. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:55-60.
52. Hill MJ, Reynolds GP. 5-HT_{2C} receptor gene polymorphisms associated with antipsychotic drug action alter promoter activity. *Brain Res* 2007;1149:14-7.
53. Gunes A MK, Scordo MG, Dahl ML. Association between a 5HT_{2C} receptor haplotype and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:S452-S3.
54. Popp J, Leucht S, Heres S, Steimer W. DRD4 48 bp VNTR but not 5-HT_{2C} Cys23Ser receptor polymorphism is related to antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics J* 2009;9:71-7.
55. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*;7:9-37.
56. Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics*;20:569-72.
57. Muller DJ, Zai CC, Sicard M, et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics J*.
58. Vehof J, Risselada AJ, Al Hadithy AF, et al. Association of genetic variants of the histamine H₁ and muscarinic M₃ receptors with BMI and HbA_{1c} values in patients on antipsychotic medication. *Psychopharmacology (Berl)*.
59. Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ. Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain. *J Neural Transm* 2005;112:1463-8.
60. Park YM, Chung YC, Lee SH, et al. Weight gain associated with the alpha_{2a}-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:394-7.
61. Sickert L, Muller DJ, Tiwari AK, et al. Association of the alpha 2A adrenergic receptor -1291C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European-Americans. *Pharmacogenomics* 2009;10:1169-76.
62. Ujike H, Nomura A, Morita Y, et al. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1416-22.

63. Saiz PA, Susce MT, Clark DA, et al. An investigation of the alpha1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:107-14.
64. Muller DJ, Klempan TA, De Luca V, et al. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett* 2005;379:81-9.
65. Musil R, Spellmann I, Riedel M, et al. SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2008;42:963-70.
66. Foley KF, Quigley DI. Pharmacogenomic potential of psychiatric medications and CYP2D6. *MLO Med Lab Obs*;42:32-4.
67. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry*;25:534-53.
68. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997;7:193-202.
69. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004;369:23-37.
70. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet* 2002;12:55-8.
71. Lane HY, Liu YC, Huang CL, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:128-34.
72. Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:45-66.
73. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:423-9.
74. Lett TA, Wallace TJ, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Muller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*;17:242-66.
75. Kuzman MR, Medved V, Bozina N, Grubisin J, Jovanovic N, Sertic J. Association study of MDR1 and 5-HT2C genetic polymorphisms and antipsychotic-induced

- metabolic disturbances in female patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J*;11:35-44.
76. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-88.
 77. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999;156:312-4.
 78. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:195-200.
 79. Zhang ZJ, Yao ZJ, Mou XD, et al. [Association of -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83:2119-23.
 80. Brandl EJ, Frydrychowicz C, Tiwari AK, et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*;38:134-41.
 81. Gregoor JG, van der Weide J, Mulder H, et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:21-5.
 82. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res* 2008;100:70-85.
 83. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
 84. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006;312:279-83.
 85. Le Hellard S, Theisen FM, Haberhausen M, et al. Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? *Mol Psychiatry* 2009;14:308-17.
 86. Espenshade PJ, Hughes AL. Regulation of sterol synthesis in eukaryotes. *Annu Rev Genet* 2007;41:401-27.
 87. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* 2006;89:71-84.

88. Bai YM, Chen TT, Yang WS, et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res* 2009;111:1-8.
89. Raposo NR, Ferreira AS, Gattaz WF. Body mass index increase, serum leptin, adiponectin, neuropeptide Y and lipid levels during treatment with olanzapine and haloperidol. *Pharmacopsychiatry*;44:169-72.
90. Li L, Wu R, Zhao J. Adiponectin gene +45T/G and +276G/T polymorphism and antipsychotic-induced weight gain. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009;34:693-6.
91. Jassim G, Ferno J, Theisen FM, et al. Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*;44:15-20.
92. Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, 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*;219:255-60.
93. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000;106:271-9.
94. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008;40:768-75.
95. Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI, et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry*;69:904-12.
96. Zhang XY, Zhou DF, Wu GY, et al. BDNF levels and genotype are associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2200-5.
97. Victoriano M, de Beaupaire R, Naour N, et al. Olanzapine-induced accumulation of adipose tissue is associated with an inflammatory state. *Brain Res*;1350:167-75.
98. Monteleone P, Milano W, Petrella C, Canestrelli B, Maj M. Endocannabinoid Pro129Thr FAAH functional polymorphism but not 1359G/A CNR1 polymorphism is associated with antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychopharmacol*;30:441-5.

99. Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*;35:1315-24.
100. Muller DJ, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics* 2006;7:863-87.
101. Boutin P, Dina C, Vasseur F, et al. GAD2 on chromosome 10p12 is a candidate gene for human obesity. *PLoS Biol* 2003;1:E68.
102. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Alterations to melanocortiner-gic, GABAergic and cannabinoid neurotransmission associated with olanzapine-induced weight gain. *PLoS One*;7:e33548.
103. Boesgaard TW, Castella SI, Andersen G, et al. A -243A-->G polymorphism upstream of the gene encoding GAD65 associates with lower levels of body mass index and glycaemia in a population-based sample of 5857 middle-aged White subjects. *Diabet Med* 2007;24:702-6.
104. Choquette AC, Lemieux S, Tremblay A, et al. GAD2 gene sequence variations are associated with eating behaviors and weight gain in women from the Quebec family study. *Physiol Behav* 2009;98:505-10.
105. Brandl EJ, Opgen-Rhein C, Müller DJ, Neuhaus AH, Faller V, Sander T, Dettling M. Association of genetic alterations in GAD2 with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. Poster 64th Annual meeting Society of Biological Psychiatry (SOBP), Vancouver, Canada, 14.-16.05.2009.
106. Laumen H, Saningong AD, Heid IM, et al. Functional characterization of promoter variants of the adiponectin gene complemented by epidemiological data. *Diabetes* 2009;58:984-91.
107. Ji ZY, Li HF, Lei Y, et al. Association of adiponectin gene polymorphisms with an elevated risk of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Complications*.
108. Pei Y, Xu Y, Niu W. Causal relevance of circulating adiponectin with cancer: a meta-analysis implementing Mendelian randomization. *Tumour Biol*;36:585-94.
109. Gonzalez-Sanchez JL, Zabena CA, Martinez-Larrad MT, et al. An SNP in the adiponectin gene is associated with decreased serum adiponectin levels and risk for impaired glucose tolerance. *Obes Res* 2005;13:807-12.
110. Filippi E, Sentinelli F, Trischitta V, et al. Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *Eur J Hum Genet* 2004;12:199-205.

111. Hivert MF, Manning AK, McAteer JB, et al. Common variants in the adiponectin gene (ADIPOQ) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2008;57:3353-9.
112. Hanioka N, Kimura S, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human CYP2D locus associated with a common genetic defect in drug oxidation: a G1934----A base change in intron 3 of a mutant CYP2D6 allele results in an aberrant 3' splice recognition site. *Am J Hum Genet* 1990;47:994-1001.
113. Essentials of Real Time PCR. Applied Biosystems®. (Accessed January 18, 2016 at http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb_marketing/documents/geraldocuments/cms_042485.pdf.)
114. NCBI B36 Assembly. (Accessed August 1, 2014 at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.)
115. Barrett JC. Haploview: Visualization and analysis of SNP genotype data. *Cold Spring Harb Protoc* 2009;2009:pdb ip71.
116. Sen S, Burmeister M. Hardy-Weinberg analysis of a large set of published association studies reveals genotyping error and a deficit of heterozygotes across multiple loci. *Hum Genomics* 2008;3:36-52.
117. Swarbrick MM, Waldenmaier B, Pennacchio LA, et al. Lack of support for the association between GAD2 polymorphisms and severe human obesity. *PLoS Biol* 2005;3:e315.
118. Hunt SC, Xin Y, Wu LL, Hopkins PN, Adams TD. Lack of association of glutamate decarboxylase 2 gene polymorphisms with severe obesity in Utah. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:650-5.
119. Groves CJ, Zeggini E, Walker M, et al. Significant linkage of BMI to chromosome 10p in the U.K. population and evaluation of GAD2 as a positional candidate. *Diabetes* 2006;55:1884-9.
120. Nussbaum LA, Dumitrascu V, Tudor A, Gradinaru R, Andreescu N, Puiu M. Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Rom J Morphol Embryol*;55:877-84.
121. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab* 2008;9:410-8.

122. Soderberg MM, Dahl ML. Pharmacogenetics of olanzapine metabolism. *Pharmacogenomics*;14:1319-36.
123. Correll CU, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:477-89.
124. Rao ML, Hiemke C, Grasmader K, Baumann P. [Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69:510-7.
125. Fukumoto K, Kobayashi T, Tachibana K, et al. Effect of amiodarone on the serum concentration/dose ratio of metoprolol in patients with cardiac arrhythmia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006;21:501-5.
126. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100:23-30.
127. Harismendy O, Bansal V, Bhatia G, et al. Population sequencing of two endocannabinoid metabolic genes identifies rare and common regulatory variants associated with extreme obesity and metabolite level. *Genome Biol*;11:R118.
128. Falchi M, El-Sayed Moustafa JS, Takousis P, et al. Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity. *Nat Genet*;46:492-7.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Verena Anna Christina Faller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Genetische Determinanten der Gewichtszunahme unter Behandlung mit atypischen Antipsychotika-Assoziation mit Polymorphismen des *GAD2*-, des Adiponektin- und des *CYP2D6*-Gens‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultate (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Verena Anna Christina Faller hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Brandl EJ, Opgen-Rhein C, Müller DJ, Neuhaus AH, Faller V, Sander T, Dettling M. Association of genetic alterations in *GAD2* with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. Poster 64th Annual meeting Society of Biological Psychiatry (SOBP), Vancouver, Canada, 14.-16.05.2009.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Datenakquise.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Michael Dettling danke ich für das freundliche Überlassen des Themas, prompte Korrekturen, Humor und Geduld.

Bei Frau Dr. Carolin Opgen-Rhein bedanke ich mich für die gute Betreuung der Arbeit. Mein besonderer Dank für die enorme zusätzliche Unterstützung gilt Frau Dr. Eva Brandl, die mich teilweise über Kontinente hinweg fundiert beriet, immer ein offenes Ohr für Fragen hatte und mir vom Beginn bis zur Fertigstellung der Arbeit mit Anregungen und Kritik engagiert zur Seite stand.

Frau Anna Lemmens danke ich herzlich für viele gemeinsame Arbeitsstunden, unzählige motivierende Gespräche und außerordentliche Freundschaft in allen Lebenslagen. Meinen Eltern und Großeltern sowie meiner Schwester bin ich für vielfältige tatkräftige Hilfe (Babysitting, Korrekturlesen etc.), Zuspruch in schwierigen Phasen der Arbeit und nicht zuletzt dafür dankbar, dass sie immer an einen erfolgreichen Abschluss der Promotion glaubten.

Den Herren Florian Schuster und Jonathan Faller spreche ich meinen großen Dank sowohl für die konstruktive Mitarbeit an der Formatierung als auch für regelmäßiges Aufmuntern und Ablenken aus.

Schließlich bedanke ich mich ausdrücklich bei allen Studienteilnehmern, ohne deren Bereitschaft zur Mitarbeit die vorliegende Untersuchung nicht hätte durchgeführt werden können.